

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

Brasília, 26/04/2021



MANUAL PARA SUBMISSÃO DE MODIFICAÇÕES, EMENDAS, SUSPENSÕES E CANCELAMENTOS

Este Manual visa orientar os 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©2021 Anvisa

Copyright©2021 Colaborador

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte.

Tiragem: 5ª edição

Organização - Anvisa

Gerência Geral de Medicamentos

Revisão Técnica – Anvisa

Adriane Alves de Oliveira

André Luís Carvalho Santos Souza

Bruno de Paula Coutinho

Carla Abrahao Brichesi

Carlos Augusto Martins Netto

Carolina Pingret Cintra

Christiane Santiago Maia

Claudiosvam Martins Alves de Sousa

Fanny Nascimento Moura Viana

Fernando Casseb Flosi

Gláucia Pacheco Buffon

Kellen do Rocio Malaman

Kellen Christina de Freitas Gissoni

Mariella Zaroni

Miriam Motizuki Onishi

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 2021

47 p.

Emendas; Modificações; Ensaio Clínicos.



SUMÁRIO

1. SIGLÁRIO	5
2. INTRODUÇÃO	5
3. BASE LEGAL	5
4. OBJETIVO	5
5. MODIFICAÇÕES AO DDCM	6
6. EMENDAS AO PROTOCOLO.....	13
7. SUSPENSÕES E CANCELAMENTOS	15
8. GLOSSÁRIO.....	17
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18
10. ANEXOS.....	20
11. HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES	26



1. SIGLÁRIO

BCM – Banco de Células Mestre

COPEC - Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos

DDCM - Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamentos

DEEC – Dossiê Específico de Ensaio Clínico

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 e não 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, como as atualizações de formulário, por exemplo.

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 modificado ou placebo.

Um protocolo de ensaio clínico é considerado como previsto no plano quando todas as informações sobre a fase, desenho, objetivos, desfechos, comparador, posologia do medicamento experimental e dos comparadores, forma farmacêutica do medicamento experimental, população, hipótese, tamanho da amostra e planejamento estatístico são apresentados de forma completa no Plano de Desenvolvimento inicial ou quando não há alteração dessas informações. A petição com esse plano de desenvolvimento deve estar deferida pela Anvisa.

Seguem abaixo as modificações consideradas substanciais, não substanciais e alterações que não configuram uma modificação que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, comparador ativo modificado ou placebo.

Os casos não listados poderão ser discutidos com a Agência através dos canais de contato formais disponíveis, caso necessário.



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

1. Modificações substanciais:

a. Modificações relacionadas ao **Insumo Farmacêutico Ativo - IFA/ Substância Ativa (produtos biológicos)**, conforme descrito abaixo:

- i. Substituição/Inclusão de novo local de fabricação ou de etapas de fabricação;
- ii. Alteração da rota de síntese (sintéticos/semisintéticos);
- iii. Alteração do processo de fabricação da substância ativa de produtos biológicos:

iii.1 Alteração nos bancos de células, envolvendo:

iii.1.1 Geração de um novo Banco de Células Mestre (BCM) a partir do mesmo construto de expressão com a mesma linhagem celular ou linhagem celular altamente similar; ou

iii. 1.2 Geração de novo BCM a partir de um construto de expressão diferente com a mesma sequência codificadora e a mesma linhagem celular; ou

iii. 1.3 Adaptação de um novo BCM em um novo meio de cultura; ou

iii.1.4 Geração de novo BCM para um produto recombinante ou vacina viral.

iii.2 Alteração nos bancos de sementes, envolvendo:

iii. 2.1 Estabelecimento de novo Banco de Sementes Mestre (BSM); ou

iii. 2.2 Extensão do número de passagens do Banco de Sementes de Trabalho (BST) além do nível aprovado.

iii.3 Alteração do local de fabricação do banco de células ou banco de sementes;

iii.4 Alteração de processo de fermentação ou propagação viral ou celular, fracionamento ou extração:

iii.4.1 Alteração crítica (mudança com alto potencial de impacto na qualidade da substância ativa ou do produto terminado, por exemplo, incorporação de tecnologia de biorreator descartável);

iii.4.2 Alteração com potencial moderado de impacto na qualidade da substância ativa ou do produto terminado (por exemplo, extensão da idade celular *in vitro* além dos parâmetros validados).

iii.5 Alteração do processo de purificação:

iii.5.1 Alteração crítica (mudança com alto potencial de impacto na qualidade da substância ativa e do produto terminado, por exemplo, uma mudança que pode potencialmente impactar na



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

capacidade de remoção/inativação viral ou perfil de impureza da substância ativa);

iii.5.2 Alteração com potencial moderado de impacto na qualidade da substância ativa e do produto terminado (por exemplo, mudança no método de separação química, como substituição do HPLC de troca iônica para HPLC de fase reversa).

iii.6 Alteração na escala do processo de fabricação:

iii.6.1 Na etapa de fermentação ou propagação viral ou celular;

iii.6.2 Na etapa de purificação.

iv. Alteração, inclusão ou exclusão de equipamento de produção do IFA/substância ativa com diferente desenho e princípio de funcionamento;

v. Modificações nas propriedades físico-químicas do IFA/ Substância ativa com influência na qualidade do medicamento experimental (por exemplo, distribuição do tamanho de partícula, polimorfismo, etc.);

vi. Modificações relacionadas ao controle de qualidade, como ampliação dos limites de especificação, exclusão de testes e mudança de método analítico não compendial referente a parâmetros críticos de qualidade como quantificação de teor e de impurezas, desde que o método não seja equivalente ou superior ao método original.

b. Modificações relacionadas ao **Medicamento Experimental**, conforme descrito abaixo:

i. Substituição/Inclusão de novo local de fabricação ou de etapas de fabricação, exceto para medicamentos sintéticos e semissintéticos de liberação imediata/convencional;

ii. Modificações com impacto na liberação do IFA ou substância ativa do medicamento experimental ou parâmetros críticos de qualidade, incluindo estabilidade e impurezas, e:

ii.1 Modificações qualitativas na composição;

ii.2 Alteração do processo de fabricação e inclusão ou exclusão de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento;

ii.3 Aumento do tamanho do lote acima de 10 (dez) vezes o tamanho do lote inicialmente aprovado;

ii.4 Alteração da embalagem primária;

iii. Modificações relacionadas ao controle de qualidade como ampliação dos limites de especificação, exclusão de testes e mudança de método analítico não compendial referente a parâmetros críticos de qualidade, desde que o método não seja equivalente ou superior ao método original;

iv. Ampliação do prazo de validade e/ou alteração nos cuidados de conservação, desde que tenha havido alteração dos critérios de avaliação de estabilidade previamente estabelecidos, que os valores não se encontrem dentro das faixas



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

- permitidas ou que o prazo de validade seja definido com base em modelos reduzidos de plano de estudo de estabilidade (agrupamento e matrização);
- v. Inclusão de nova apresentação que demandará novos estudos de estabilidade;
 - vi. Inclusão de nova concentração;
 - vii. Inclusão de nova forma farmacêutica;
 - viii. Inclusão de nova via de administração com alteração de forma farmacêutica;
- c. Modificações relacionadas ao **Placebo ou Comparador Ativo Modificado**, conforme descrito abaixo:
- i. Inclusão de placebo e/ ou comparador ativo modificado não previsto anteriormente no DDCM.

2. Modificações não substanciais:

- a. Modificação da razão social do local de fabricação do IFA/substância ativa ou do medicamento experimental;
- b. Exclusão de fabricante adicional do IFA/substância ativa ou do medicamento experimental por questões não relacionadas à segurança/qualidade;
- c. Substituição/Inclusão de novo local de fabricação ou de etapas de fabricação de medicamento experimental sintético e semissintéticos de liberação imediata/convencional;
- d. Alterações relacionadas à embalagem secundária e terciária do IFA/substância ativa ou medicamento experimental;
- e. Substituição/Inclusão de local de controle de qualidade de IFA/substância ativa ou medicamento experimental;
- f. Inclusão de ensaio analítico adicional para avaliação de um mesmo parâmetro de controle de processo, controle de qualidade e de estabilidade de IFA/substância ativa ou medicamento experimental;
- g. Estreitamento de limites de especificação de testes de controle em processo, controle de qualidade e estabilidade do IFA/substância ativa ou medicamento experimental;
- h. Alteração, inclusões ou exclusões de método analítico para fins de adequação a compêndio oficial reconhecido pela Anvisa referente a controle em processo, controle de qualidade e estabilidade do IFA/substância ativa ou medicamento experimental;
- i. Alterações quantitativas e de controle de qualidade de excipientes do medicamento experimental;
- j. Aumento do tamanho do lote menor que 10 (dez) vezes o tamanho do lote inicialmente aprovado para medicamentos sintéticos ou semissintéticos;
- k. Aumento do tamanho do lote menor que 10 (dez) vezes o tamanho do lote inicialmente



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

aprovado para medicamentos biológicos, desde que as condições abaixo sejam integralmente cumpridas:

1. A escala proposta utiliza equipamento(s) equivalente(s) ao(s) equipamento(s) aprovado(s).
2. As alterações no processo de fabricação ou nos controles em processo são somente aquelas necessárias para a mudança no tamanho do lote (por exemplo, a mesma formulação, controles e procedimentos operacionais padrão são utilizados).
3. A alteração não é devida a eventos recorrentes surgidos durante a fabricação ou a questões de estabilidade.
4. Não há alteração no princípio dos procedimentos de esterilização do produto terminado.
6. A alteração não afeta a etapa de liofilização.

l. Alteração de equipamentos utilizados no processo de fabricação de IFA/substância ativa ou medicamento experimental, mantendo inalterado o princípio de funcionamento (finalidade);

m. Redução do prazo de validade do IFA/substância ativa ou medicamento experimental;

n. Ampliação do prazo de validade sem nenhum tipo de alteração ou inclusão de método e/ou especificação;

o. Modificação substancial no medicamento experimental registrado, cuja modificação já tenha sido aprovada pela área de registro;

p. Atualização do Formulário de Petição de DDCM;

q. Alteração de rotulagem do medicamento experimental;

r. Quaisquer alterações em placebo já previstos anteriormente no DDCM;

s. 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.

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.

Emenda a ensaio clínico não constitui modificação ao DDCM, conforme explicado na próxima seção.

As modificações substanciais devem constituir petição secundária à petição primária de submissão do DDCM do medicamento experimental, com exceção da modificação por inclusão de protocolo de ensaio clínico não previsto no plano inicial de desenvolvimento, que é uma



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

petição primária. A inclusão e exclusão de ensaios clínicos e a alteração que potencialmente gera impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, medicamento comparador modificado e placebo possuem assuntos próprios, a saber:

- 10818 - ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DDCM – Inclusão de protocolo de ensaio clínico não previsto no plano inicial de desenvolvimento
- 10819 - ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DDCM – Exclusão de Protocolo de ensaio clínico
- 10820 - ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DDCM – Alteração que potencialmente gera impacto na qualidade ou segurança do produto sob investigação

Os protocolos de ensaios clínicos que já estavam previstos no Plano de Desenvolvimento inicial devem ser submetidos de acordo com os assuntos específicos descritos no Manual para Submissão de Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) e Dossiê Específico de Ensaio Clínico (DEEC).

Para os casos de alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, medicamento comparador ou placebo, deve ser apresentada uma tabela comparativa entre a situação atual aprovada e a proposta de alteração, acompanhada das respectivas justificativas técnicas, e quaisquer documentos adicionais necessários para a comprovação de que a alteração não impactará no desenvolvimento clínico do produto.

É de responsabilidade do patrocinador avaliar e classificar as modificações previamente à submissão para a Agência, de modo que seja feita uma análise de risco/benefício e quanto à necessidade de apresentação 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 do medicamento experimental classificada como modificação substancial conforme item 1.b.iv deve utilizar o código de 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 foto estabilidade 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.

A alteração de prazo de validade do medicamento experimental classificada como não substancial conforme item 2.m e 2.n, assim como todas as outras 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.

O FAEC deve ser atualizado com o novo prazo de validade por meio do código de assunto 10823 - ENSAIOS CLÍNICOS - Alteração de Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico.

3. Não constituem Modificações ao DDCM:

- 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 respectivos procedimentos devem ser seguidos.
- b. Modificações no formulário de submissão do DDCM. Estas devem ser peticionadas como 10822 - ENSAIOS CLÍNICOS – Alteração do Formulário de Petição de DDCM.



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.

É responsabilidade do patrocinador avaliar se uma emenda é considerada substancial e seu impacto no desenvolvimento clínico.

É essencial que as emendas identifiquem claramente a parte do protocolo a ser modificada, apresentem a justificativa para cada alteração e que seja encaminhada a versão limpa e a versão com as alterações marcadas (*track changes*) do protocolo. É importante que o Formulário de Apresentação do Ensaio Clínico seja atualizado de acordo com as alterações do protocolo aplicáveis aos campos deste formulário.

Seguem abaixo as alterações consideradas substanciais, não substanciais e alterações que não configuram uma emenda.

1. Emendas Substanciais:

São consideradas emendas substanciais alterações no protocolo de ensaio clínico que interfiram na segurança, na integridade física ou mental dos participantes ou ainda alterem o valor científico do protocolo de ensaio clínico, tais como:

- 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 não previsto para o estudo;
- f. Redução do tamanho da amostra devido à análise interina prevista no estudo;
- g. Mudança da análise estatística para os desfechos primários;
- h. Mudanças relacionadas à posologia, que não sejam previstas no protocolo;



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

- i. Prorrogação ou continuidade da pesquisa clínica com remoção do braço controle ou braço ativo, cruzamento entre os braços (*cross-over*), alteração do cegamento do estudo ou inclusão de novos participantes;
- j. Modificações maiores relacionadas aos estudos adaptativos, como modificação/exclusão/adição de braços de tratamento, alteração de desfechos, modificação de dose e/ou duração do tratamento ou adaptação dos esquemas de randomização;
- k. Inclusão de nova via de administração;
- l. Ampliação de uso;
- m. Outros, a critério do patrocinador (incluindo justificativa).

2. Emendas não substanciais:

- a. Alteração, adição ou remoção de desfechos exploratórios;
- b. Prorrogação ou continuidade da pesquisa mantendo os participantes recrutados, sem mudança no desenho, nos métodos e nos objetivos primários do projeto aprovado.
- c. Adição de monitoramento de segurança preventivo, não relacionado a quaisquer comunicados de segurança emitidos.
- d. Novos dados ou interpretação sobre dados farmacológicos ou toxicológicos;
- e. Mudança no critério estabelecido para término do protocolo, ainda que este já tenha terminado;
- f. Mudança nos critérios de inclusão e exclusão;
- g. Modificações menores relacionadas aos estudos adaptativos, como estudo fase 2/3, na qual a fase 2 é escolha de dose e a fase 3 é estudo confirmatório com a dose escolhida na fase 2, sem alteração de desfecho primário ou outras alterações maiores;
- h. Manutenção ou aumento do tamanho da amostra devido à análise interina prevista no estudo;
- i. Aumento do tamanho de amostra não previsto para o estudo sem alteração de desfecho primário ou outras alterações maiores;
- j. Mudança no número de visitas programadas;
- k. Mudança em procedimentos de diagnóstico ou monitoramentos médicos;
- l. Mudança nos desfechos secundários ou exploratórios;
- m. Pequenos esclarecimentos referentes ao protocolo.

3. Não constituem emendas ao protocolo:

- a. Mudanças no formulário de submissão do protocolo clínico. Estas devem ser peticionadas como 10823 - ENSAIOS CLÍNICOS – Alteração de Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico. 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



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

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 que requeiram manifestação prévia.

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

b. Prorrogação ou continuidade da pesquisa clínica no qual esteja previsto novo delineamento do estudo, incluindo alteração de métodos, desfechos ou objetivos primários. Para esse tipo de mudança, um novo protocolo clínico deve ser adicionado ao DDCM.

c. Exclusão, cancelamento, suspensão ou reativação de protocolo de ensaio clínico.

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.

Nos casos de suspensão temporária do DDCM como medida imediata de segurança, o patrocinador deve notificar à Anvisa no prazo de 7 (sete) dias corridos a contar da data de suspensão, justificando os motivos.



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

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;

Os cancelamentos, nos termos da RDC nº 09/2015, são definitivos, não havendo possibilidade de reativação posterior. Assim, uma vez cancelado o 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 Ensaios Clínicos.

O cancelamento de um DDCM 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 através do assunto de petição 10829 - ENSAIOS CLÍNICOS – Reativação de DDCM suspenso. A reativação depende de aprovação prévia da Anvisa.

Quando forem encerradas todas as atividades de um ensaio clínico no Brasil, não é necessária a suspensão ou cancelamento do DDCM. O DDCM continuará ativo para futuras inclusões de protocolo, não sendo mandatório o envio de atualizações anuais do relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental, atualização de brochura do investigador e alterações substanciais. Caso um novo ensaio clínico com tal medicamento seja conduzido no Brasil, o DDCM deve ser atualizado com a documentação do período em que ficou inativo e para as situações em que se tenham ocorrido alterações substanciais, estas devem aguardar manifestação da Anvisa.

• Para um Ensaio Clínico:

Como no caso do 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.

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.



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

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 Ensaios 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 que irá avaliar a justificativa da empresa e outros critérios como o risco potencial identificado, eventos adversos relacionados, medidas já adotadas (tanto pelo patrocinador como por outras autoridades reguladoras, quando couber) e os dados de notificações com o medicamento reportados à COPEC, se aplicável.

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 (DEEC) - 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;



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

- 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 assume 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: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demanded/guide-ld/clin/ctdcta_ctddec-eng.pdf. Acesso em 30 de março de 2021.
5. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Guideline on the requirements for quality documentation



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

concerning biological investigational medicinal products in clinical trials, 2012.

6. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Guideline on the requirements for the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials EMA/CHMP/QWP/545525/2017.



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

10. ANEXOS

Os anexos desse manual também estão disponíveis em formato DOC no Portal Eletrônico da Anvisa > Assuntos > Medicamentos > Pesquisa Clínica > Publicações > Manuais e Guias.

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 8. d) Modificação oriunda de recomendações ou alertas emitidos por autoridades sanitárias?	a) () Sim () Não b) () Sim () Não c) () Sim () Não d) () Sim () Não	



8	<p>Razões para Modificação Substancial:</p> <p>a) Modificações relacionadas ao Insumo Farmacêutico Ativo – IFA/Substância Ativa (produtos biológicos)?</p> <p>i. Substituição/Inclusão de novo local de fabricação ou de etapas de fabricação?</p> <p>ii. Alteração da rota de síntese (sintéticos/semisintéticos)?</p> <p>iii. Alteração do processo de fabricação da substância ativa de produtos biológicos?</p> <p> iii.1 Alteração nos bancos de células, envolvendo:</p> <p> iii.1.1 Geração de um novo Banco de Células Mestre (BCM) a partir do mesmo construto de expressão com a mesma linhagem celular ou linhagem celular altamente similar?</p> <p> iii. 1.2 Geração de novo BCM a partir de um construto de expressão diferente com a mesma sequência codificadora e a mesma linhagem celular?</p> <p> iii. 1.3 Adaptação de um novo BCM em um novo meio de cultura?</p> <p> iii.1.4 Geração de novo BCM para um produto recombinante ou vacina viral?</p> <p> iii.2 Alteração nos bancos de sementes, envolvendo:</p> <p> iii. 2.1 Estabelecimento de novo Banco de Sementes Mestre (BSM)?</p> <p> iii. 2.2 Extensão do número de passagens do Banco de Sementes de Trabalho (BST) além do nível aprovado?</p> <p> iii.3 Alteração do local de fabricação do banco de células ou banco de sementes?</p> <p> iii.4 Alteração de processo de fermentação ou propagação viral ou celular, fracionamento ou extração:</p> <p> iii.4.1 Alteração crítica (mudança com alto potencial de impacto na qualidade da substância ativa ou do produto terminado, por exemplo, incorporação de tecnologia de biorreator descartável)?</p> <p> iii.4.2 Alteração com potencial moderado de impacto na qualidade da substância ativa ou do produto terminado (por exemplo, extensão da idade celular in vitro além dos parâmetros validados)?</p> <p> iii.5 Alteração do processo de purificação:</p> <p> iii.5.1 Alteração crítica (mudança com alto potencial de impacto na qualidade da substância ativa e do produto terminado, por exemplo, uma mudança que pode potencialmente impactar na capacidade de remoção/inativação viral ou perfil de impureza da substância ativa)?</p> <p> iii.5.2 Alteração com potencial moderado de impacto na qualidade da substância ativa e do produto terminado (por exemplo, mudança no método de separação química, como substituição do HPLC de troca iônica para HPLC de fase reversa)?</p> <p> iii.6 Alteração na escala do processo de fabricação:</p> <p> iii.6.1 Na etapa de fermentação ou propagação viral ou celular?</p> <p> iii.6.2 Na etapa de purificação?</p>	<p>a) () Sim () Não</p> <p>i. () Sim () Não</p> <p>ii. () Sim () Não</p> <p>iii. () Sim () Não</p> <p> iii.1.1 () Sim () Não</p> <p> iii.1.2 () Sim () Não</p> <p> iii.1.3 () Sim () Não</p> <p> iii.1.4 () Sim () Não</p> <p> iii.2.1 () Sim () Não</p> <p> iii.2.2 () Sim () Não</p> <p> iii.3 () Sim () Não</p> <p> iii.4.1 () Sim () Não</p> <p> iii.4.2 () Sim () Não</p> <p> iii.5.1 () Sim () Não</p> <p> iii.5.2 () Sim () Não</p> <p> iii.6.1 () Sim () Não</p> <p> iii.6.2 () Sim () Não</p>
---	---	--



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

<p>iv. Alteração, inclusão ou exclusão de equipamento de produção do IFA/substância ativa com diferente desenho e princípio de funcionamento?</p> <p>v. Modificações nas propriedades físico-químicas do IFA/ Substância ativa com influência na qualidade do medicamento experimental (por exemplo, distribuição do tamanho de partícula, polimorfismo, etc.)?</p> <p>vi. Modificações relacionadas ao controle de qualidade, como ampliação dos limites de especificação, exclusão de testes e mudança de método analítico não compendial referente a parâmetros críticos de qualidade como quantificação de teor e de impurezas, desde que o método não seja equivalente ou superior ao método original?</p>	<p>iv. () Sim () Não</p> <p>v. () Sim () Não</p> <p>vi. () Sim () Não</p>
<p>b) Modificações relacionadas ao Medicamento Experimental?</p> <p>i. Substituição/Inclusão de novo local de fabricação ou de etapas de fabricação, exceto para medicamentos sintéticos e semissintéticos de liberação imediata/convencional?</p> <p>ii. Modificações com impacto na liberação do IFA ou substância ativa do medicamento experimental ou parâmetros críticos de qualidade, incluindo estabilidade e impurezas, e:</p> <p>ii.1 Modificações qualitativas na composição?</p> <p>ii.2 Alteração do processo de fabricação e inclusão ou exclusão de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento?</p> <p>ii.3 Aumento do tamanho do lote acima de 10 (dez) vezes o tamanho do lote inicialmente aprovado?</p> <p>ii.4 Alteração da embalagem primária?</p> <p>iii. Modificações relacionadas ao controle de qualidade como ampliação dos limites de especificação, exclusão de testes e mudança de método analítico não compendial referente a parâmetros críticos de qualidade, desde que o método não seja equivalente ou superior ao método original?</p> <p>iv. Ampliação do prazo de validade e/ou alteração nos cuidados de conservação, desde que tenha havido alteração dos critérios de avaliação de estabilidade previamente estabelecidos, que os valores não se encontrem dentro das faixas permitidas ou que o prazo de validade seja definido com base em modelos reduzidos de plano de estudo de estabilidade (agrupamento e matrização)?</p> <p>v. Inclusão de nova apresentação que demandará novos estudos de estabilidade?</p> <p>vi. Inclusão de nova concentração?</p> <p>vii. Inclusão de nova forma farmacêutica?</p> <p>viii. Inclusão de nova via de administração com alteração de forma farmacêutica?</p>	<p>b) () Sim () Não</p> <p>i. () Sim () Não</p> <p>ii.1 () Sim () Não</p> <p>ii.2. () Sim () Não</p> <p>ii.3. () Sim () Não</p> <p>ii4. () Sim () Não</p> <p>iii. () Sim () Não</p> <p>iv. () Sim () Não</p> <p>v. () Sim () Não</p> <p>vi. () Sim () Não</p> <p>vii. () Sim () Não</p> <p>viii. () Sim () Não</p>
<p>c) Modificações relacionadas ao Placebo ou Comparador Ativo Modificado?</p> <p>i. Inclusão de placebo e/ ou comparador ativo modificado não previsto anteriormente no DDCM?</p>	<p>c) () Sim () Não</p> <p>i. () Sim () Não</p>



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

d) Outros, a critério do patrocinador (incluindo justificativas).	d) () Sim () Não

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 ()



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

12	<p>Razões para Emenda Substancial:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 não previsto para o estudo? f) Redução do tamanho da amostra devido à análise interina prevista no estudo? g) Mudança da análise estatística para os desfechos primários? h) Mudanças relacionadas à posologia, que não sejam previstas no protocolo? i) Prorrogação ou continuidade da pesquisa clínica com remoção do braço controle ou braço ativo, cruzamento entre os braços (cross-over) alteração do cegamento do estudo ou inclusão de novos participantes? j) Modificações maiores relacionadas aos estudos adaptativos, como modificação/exclusão/adição de braços de tratamento, alteração de desfechos, modificação de dose e/ou duração do tratamento ou adaptação dos esquemas de randomização? k) Inclusão de nova via de administração? l) Ampliação de uso? m) Outros, a critério do patrocinador (incluindo justificativas). 	<ul style="list-style-type: none"> a) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não b) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não c) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não d) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não e) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não 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
----	---	---



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

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:	Data de Início do Estudo:
Princípio ativo:	Data de Término do Estudo:
Nome e Endereço do Fabricante do IFA:	Lote:
Nome e Endereço do Fabricante do Produto Acabado:	Lote do IFA:
Embalagem primária:	Tamanho dos lotes (IFA e Produto Acabado):
Forma farmacêutica:	Dosagem:
Data de Fabricação:	Destinação do lote:
Quantidade de amostras analisadas por período:	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.



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

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 de 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"> ○ O solicitante deve atualizar os formulários sempre que houver mudança nos dados ali contidos (e não apenas no momento de 	<ul style="list-style-type: none"> • Em consonância com a primeira alteração, foi retirado o trecho que fazia menção à possibilidade do envio de formulário atualizado na situação de modificação não-substancial, pois a atualização de



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

	<p>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>	<p>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 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 	<ul style="list-style-type: none"> • Excluído o trecho que 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. O parágrafo em sua integridade foi movido para constituir subitem do exemplo "c" do item "3. Exemplos que não constituem



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

	<p>Boas Práticas Clínicas. A atualização desse formulário não depende de manifestação prévia da Agência, 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>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 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 	<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



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

	<p>facilidade na análise deste tipo de petição, pode ser preenchido e submetido juntamente aos demais documentos, opcionalmente, o Anexo III deste manual"</p>	
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 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: <ul style="list-style-type: none"> 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; 	<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.



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

	<p>i. Mudança em procedimentos de diagnóstico ou monitoramentos médicos;</p> <p>j. Mudança no produto sob investigação;</p> <p>k. Mudança na dosagem do produto sob investigação;</p> <p>l. Mudança no modo de administração do produto sob investigação;</p> <p>m. Mudança no desenho do protocolo clínico;</p> <p>n. Mudança nos desfechos secundários ou exploratórios</p> <p>Atualização de Formulário de Apresentação do Ensaio Clínico.</p>	
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.
4ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Capa: inclusão da data de vigência 	<ul style="list-style-type: none"> A inclusão é para identificar a partir de qual data o manual é vigente
4ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 5, subitem 1. Modificações Substanciais: As letras “b, “d” a “i” tiveram o termo “produto sob investigação” alterado para “medicamento experimental” 	<ul style="list-style-type: none"> A alteração foi feita para estar de acordo com os termos da RDC 09/2015.
4ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 5, subitem 1: Modificações Substanciais k. Mudanças relacionadas ao prazo de validade desde que tenha havido alteração dos critérios de avaliação de estabilidade previamente estabelecidos, que os valores não se encontrem dentro das faixas permitidas ou que o prazo de validade seja definido com base em modelos reduzidos de plano de estudo de estabilidade (agrupamento e Matrização)? Mudanças relacionadas ao prazo de validade ou aos cuidados de conservação do produto sob investigação 	<ul style="list-style-type: none"> A alteração do texto foi realizada para diminuir as situações em que a alteração do prazo de validade deve ser considerada como modificação substancial.
4ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 5, subitem 2: Modificações não substanciais d. Atualização do Plano de Desenvolvimento do Medicamento Experimental, cuja alteração não impacta nos ensaios clínicos a serem conduzidos no Brasil. 	<ul style="list-style-type: none"> Frase incluída para deixar claro que nos casos de modificação substancial por inclusão de protocolo não previsto no plano, um plano de desenvolvimento atualizado deve ser fornecido. Para os outros casos, a atualização é considerada como não substancial.



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

4ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 5, subitem 2: Modificações não substanciais e. Atualização de bula do medicamento comparador <p>Os demais itens foram renumerados de “f” e “g” para “e” e “f”.</p>	<ul style="list-style-type: none"> O exemplo foi retirado para evitar confusão no entendimento, conforme pergunta 3.2.8 do documento Perguntas e Respostas versão 2.
4ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 5, subitem 2: Modificações não substanciais g. Alterações de prazos de validade não previstas na letra k do item 5, subitem 1 de modificações substanciais 	<ul style="list-style-type: none"> A inclusão foi feita para refletir a redução dos casos em que a alteração do prazo de validade deve ser considerada como modificação substancial.
4ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 5 – Modificações ao DDCM <p>As modificações substanciais devem constituir petição secundária à petição primária de submissão do DDCM do medicamento experimental, com exceção da modificação por inclusão de protocolo de ensaio clínico não previsto no plano inicial de desenvolvimento, que é uma petição primária.</p>	<ul style="list-style-type: none"> A inclusão da frase foi feita para indicar que a modificação substancial por inclusão de protocolo não previsto no plano inicial de desenvolvimento é uma petição primária, pois ela configura o próprio Dossiê Específico de Ensaio Clínico (DEEC), que é uma petição primária.
4ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 5, subitem 2, Emendas não-substanciais e. Mudança na documentação usada pela equipe do estudo para captação e registro dos dados; <p>As letras subsequentes foram renumeradas de “d” a “l” para “c” a “k”.</p>	<ul style="list-style-type: none"> O exemplo foi retirado para evitar confusão no entendimento, conforme pergunta 3.2.12 do documento Perguntas e Respostas versão 2.
4ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Anexo I, item 8 k. Mudanças relacionadas ao prazo de validade desde que tenha havido alteração dos critérios de avaliação de estabilidade previamente estabelecidos, que os valores não se encontrem dentro das faixas permitidas ou que o prazo de validade seja definido com base em modelos reduzidos de plano de estudo de estabilidade (agrupamento e Matrização)? Mudanças relacionadas ao prazo de validade ou aos cuidados de conservação do produto sob investigação 	<ul style="list-style-type: none"> Alteração feita para refletir as alterações do manual.
4ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Anexo I, item 8: r. Exclusão de local de fabricação do fármaco ou local de embalagem primária ou local de embalagem secundária ou local de fabricação do produto? 	<ul style="list-style-type: none"> Exclusão do item para refletir os critérios estabelecidos no manual



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

4ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Anexo I, item 8: t. Outras modificações? ○ Se sim, especificar: 	<ul style="list-style-type: none"> Exclusão do item para refletir os critérios estabelecidos no manual como modificação substancial
4ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Anexo II, item 12: exclusão do item O item subsequente foi renumerado de “13” para “12”. 	<ul style="list-style-type: none"> Exclusão do item, pois os critérios estabelecidos para ser considerada emenda substancial já está na pergunta subsequente.
4ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Anexo II, item 13: f) Outras modificações? ○ Se sim, especificar: 	<ul style="list-style-type: none"> Exclusão do item para refletir os critérios estabelecidos no manual como emenda substancial
5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Capa: inclusão da data de vigência 	<ul style="list-style-type: none"> A inclusão é para identificar a partir de qual data o manual é vigente
5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Siglário: BCM – Banco de Células Mestre COPEC - Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos DEEC – Dossiê Específico de Ensaio Clínico 	<ul style="list-style-type: none"> Atualização do siglário com novas siglas inseridas no documento.
5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 5 – Modificações ao DDCM Um protocolo de ensaio clínico é considerado como previsto no plano quando todas as informações sobre a fase, desenho, objetivos, desfechos, comparador, posologia do medicamento experimental e dos comparadores, forma farmacêutica do medicamento experimental, população, hipótese, tamanho da amostra e planejamento estatístico são apresentados de forma completa no Plano de Desenvolvimento inicial ou quando não há alteração dessas informações. A petição com esse plano de desenvolvimento deve estar deferida pela Anvisa. É responsabilidade do patrocinador avaliar se uma modificação é considerada substancial ou não é seu impacto no desenvolvimento clínico. Essa avaliação deve sempre ser feita caso a caso, com base nos critérios acima e nos exemplos abaixo. Seguem abaixo exemplos de as modificações consideradas substanciais, não substanciais e alterações que não configuram uma modificação que potencialmente geram impacto relacionadas à na qualidade ou segurança do medicamento experimental, comparador ativo modificado ou placebo. produto sob investigação. Ressaltamos que as listas abaixo são apenas ilustrativas, não exaurindo todas as possibilidades. 	<ul style="list-style-type: none"> Inserção do que é considerado como protocolo de ensaio clínico previsto no Plano de Desenvolvimento. Exclusão do item somado à um maior detalhamento das listas de modificações substanciais e não substanciais a fim de diminuir a subjetividade. Reescrita do texto para clarificação. Retirada da última frase pois foi inserida uma lista mais detalhada de exemplos de modificações substanciais e não substanciais,



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

	<ul style="list-style-type: none"> Os casos não listados poderão ser discutidos com a Agência através dos canais de contato formais disponíveis, caso necessário. 	<p>porém os casos não listados ainda podem ser discutidos com a Agência de acordo com o próximo parágrafo.</p> <ul style="list-style-type: none"> Inclusão da possibilidade de discussão de outros itens não listados.
5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 5.1 - Modificações relacionadas ao Insumo Farmacêutico Ativo – IFA/Substância Ativa (produtos biológicos), conforme descrito abaixo: <ul style="list-style-type: none"> i. Substituição/Inclusão de novo local de fabricação ou de etapas de fabricação; ii. Alteração da rota de síntese (sintéticos/semisintéticos); iii. Alteração do processo de fabricação da substância ativa de produtos biológicos: <ul style="list-style-type: none"> iii.1 Alteração nos bancos de células, envolvendo: <ul style="list-style-type: none"> iii.1.1 Geração de um novo Banco de Células Mestre (BCM) a partir do mesmo construto de expressão com a mesma linhagem celular ou linhagem celular altamente similar; ou iii. 1.2 Geração de novo BCM a partir de um construto de expressão diferente com a mesma sequência codificadora e a mesma linhagem celular; ou iii. 1.3 Adaptação de um novo BCM em um novo meio de cultura; iii.1.4 Geração de novo BCM para um produto recombinante ou vacina viral iii.2 Alteração nos bancos de sementes, envolvendo: <ul style="list-style-type: none"> iii.2.1 Estabelecimento de novo Banco de Sementes Mestre (BSM); ou iii.2.2 Extensão do número de passagens do Banco de Sementes de Trabalho (BST) além do nível aprovado iii.3 Alteração do local de fabricação do banco de células ou banco de sementes; iii.4 Alteração de processo de fermentação ou propagação viral ou celular, fracionamento ou extração: <ul style="list-style-type: none"> iii.4.1 Alteração crítica (mudança com alto potencial de impacto na qualidade da substância ativa ou do produto terminado, por exemplo, incorporação de tecnologia de biorreator descartável) iii.4.2 Alteração com potencial moderado de impacto na qualidade da 	<ul style="list-style-type: none"> Inclusão de exemplos de modificações relacionadas ao IFA/Substância Ativa para refletir o principal objetivo dessa revisão: detalhar as alterações consideradas como substanciais e não substanciais.



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

	<p>substância ativa ou do produto terminado (por exemplo, extensão da idade celular in vitro além dos parâmetros validados)</p> <ul style="list-style-type: none"> • iii.5 Alteração do processo de purificação • iii.5.1 Alteração crítica (mudança com alto potencial de impacto na qualidade da substância ativa e do produto terminado, por exemplo, uma mudança que pode potencialmente impactar na capacidade de remoção/inativação viral ou perfil de impureza da substância ativa); • iii.5.2 Alteração com potencial moderado de impacto na qualidade da substância ativa e do produto terminado (por exemplo, mudança no método de separação química, como substituição do HPLC de troca iônica para HPLC de fase reversa) • iii.6 Alteração na escala do processo de fabricação <ul style="list-style-type: none"> • iii.6.1 Na etapa de fermentação ou propagação viral ou celular • iii.6.2 Na etapa de purificação • iv. Alteração, inclusão ou exclusão de equipamento de produção do IFA/substância ativa com diferente desenho e princípio de funcionamento. • v. Modificações nas propriedades físico-químicas do IFA/ Substância ativa com influência na qualidade do medicamento experimental (ex.: distribuição do tamanho de partícula, polimorfismo, etc.) • vi. Modificações relacionadas ao controle de qualidade, como ampliação dos limites de especificação, exclusão de testes e mudança de método analítico não compendial referente a parâmetros críticos de qualidade como quantificação de teor e de impurezas, desde que o método não seja equivalente ou superior ao método original 	
5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • Item 5.1 - Modificações relacionadas ao Medicamento Experimental, conforme descrito abaixo: • i. Substituição/Inclusão de novo local de fabricação ou de etapas de fabricação, exceto para medicamentos sintéticos e semissintéticos de liberação imediata/convencional; • ii. Modificações com impacto na liberação do IFA ou substância ativa do medicamento experimental ou parâmetros críticos de qualidade, incluindo estabilidade e impurezas, e: <ul style="list-style-type: none"> • ii.1 Modificações qualitativas na 	<ul style="list-style-type: none"> • Inclusão de exemplos de modificações relacionadas ao Medicamento Experimental para refletir o principal objetivo dessa revisão: detalhar as alterações consideradas como substanciais e não substanciais.



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

	<p>composição;</p> <ul style="list-style-type: none"> • ii.2 Alteração do processo de fabricação e inclusão ou exclusão de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento; • ii.3 Aumento do tamanho do lote acima de 10 (dez) vezes o tamanho do lote inicialmente aprovado; • ii.4 • ii.5 Alteração da embalagem primária; • iii. Modificações relacionadas ao controle de qualidade como ampliação dos limites de especificação, exclusão de testes e mudança de método analítico não compendial referente a parâmetros críticos de qualidade, desde que o método não seja equivalente ou superior ao método original; • iv. Ampliação do prazo de validade e/ou alteração nos cuidados de conservação, desde que tenha havido alteração dos critérios de avaliação de estabilidade previamente estabelecidos, que os valores não se encontrem dentro das faixas permitidas ou que o prazo de validade seja definido com base em modelos reduzidos de plano de estudo de estabilidade (agrupamento e matrização); • v. Inclusão de nova apresentação que demandará novos estudos de estabilidade; • vi. Inclusão de nova concentração; • vii. Inclusão de nova forma farmacêutica; • viii. Inclusão de nova via de administração com alteração de forma farmacêutica; • 	
5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • Item 5.1 - Modificações relacionadas ao Placebo ou Comparador Ativo Modificado, conforme descrito abaixo: • i. Inclusão de placebo e/ ou comparador ativo modificado não previsto anteriormente no DDCM. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inclusão de exemplos de modificações relacionadas ao Placebo ou Comparador Ativo para refletir o principal objetivo dessa revisão: detalhar as alterações consideradas como substanciais e não substanciais.
5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • Item 5.2 – Modificações não substanciais: • d. Atualização do Plano de Desenvolvimento do Medicamento Experimental, cuja alteração não impacta nos ensaios clínicos a serem conduzidos no Brasil; • e. Correção ortográfica em documentos; • a. Modificação da razão social do local de fabricação do IFA/substância ativa ou do 	<ul style="list-style-type: none"> • Exclusão da “Atualização do Plano de Desenvolvimento”, pois não é necessário submeter anualmente essa atualização junto ao relatório anual de segurança. O plano de



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

<p>medicamento experimental;</p> <ul style="list-style-type: none"> • b. Exclusão de fabricante adicional do IFA/substância ativa ou do medicamento experimental por questões não relacionadas à segurança/qualidade; • c. Substituição/Inclusão de novo local de fabricação ou de etapas de fabricação de medicamento experimental sintético e semissintéticos de liberação imediata/convencional; • d. Alterações relacionadas à embalagem secundária e terciária do IFA/substância ativa ou medicamento experimental; • e. Substituição/Inclusão de local de controle de qualidade de IFA/substância ativa ou medicamento experimental; • f. Inclusão de ensaio analítico adicional para avaliação de um mesmo parâmetro de controle de processo, controle de qualidade e de estabilidade de IFA/substância ativa ou medicamento experimental; • g. Estreitamento de limites de especificação de testes de controle em processo, controle de qualidade e estabilidade do IFA/substância ativa ou medicamento experimental; • h. Alteração, inclusões ou exclusões de método analítico para fins de adequação a compêndio oficial reconhecido pela Anvisa referente a controle em processo, controle de qualidade e estabilidade do IFA/substância ativa ou medicamento experimental; • i. Alterações quantitativas e de controle de qualidade de excipientes do medicamento experimental; • j. Aumento do tamanho do lote menor que 10 (dez) vezes o tamanho do lote inicialmente aprovado para medicamentos sintéticos ou semissintéticos; • k. Aumento do tamanho do lote menor que 10 (dez) vezes o tamanho do lote inicialmente aprovado para medicamentos biológicos, desde que as condições abaixo sejam integralmente cumpridas: <ol style="list-style-type: none"> 1. A escala proposta utiliza equipamento(s) equivalente(s) ao(s) equipamento(s) aprovado(s). 2. As alterações no processo de fabricação ou nos controles em processo são somente aquelas necessárias para a mudança no tamanho do lote (por exemplo, a mesma formulação, controles e procedimentos operacionais padrão são utilizados). 3. A alteração não é devida a eventos 	<p>desenvolvimento atualizado só deve ser submetido para a ANVISA com um novo protocolo clínico proposto.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retirado “correções ortográfica” pois essas usualmente são feitas como carta administrativa ou na próxima emenda do protocolo e não obrigatoriamente como uma modificação não-substancial. • Inclusão de exemplos de modificações não substanciais para refletir o principal objetivo dessa revisão: detalhar as alterações consideradas como substanciais e não substanciais.
---	---



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

	<p>recorrentes surgidos durante a fabricação ou a questões de estabilidade.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4. Não há alteração no princípio dos procedimentos de esterilização do produto terminado. • 6. A alteração não afeta a etapa de liofilização. • l. Alteração de equipamentos utilizados no processo de fabricação de IFA/substância ativa ou medicamento experimental, mantendo inalterado o princípio de funcionamento (finalidade); • m. Redução do prazo de validade do IFA/substância ativa ou medicamento experimental; • n. Ampliação do prazo de validade sem nenhum tipo de alteração ou inclusão de método e/ou especificação; • o. Modificação substancial no medicamento experimental registrado, cuja modificação já tenha sido aprovada pela área de registro; 	
5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • Item 5.2 – Modificações não substanciais: • As modificações substanciais devem constituir petição secundária à petição primária de submissão do DDCM do medicamento experimental, com exceção da modificação por inclusão de protocolo de ensaio clínico não previsto no plano inicial de desenvolvimento, que é uma petição primária. A inclusão e exclusão de ensaios clínicos e a alteração que potencialmente gera impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, medicamento comparador modificado e placebo 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 • 10820 - ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DDCM – Alteração que potencialmente gera impacto na qualidade ou segurança do produto sob investigação. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inclusão da alteração de Qualidade para ficar de acordo com os Assuntos listados a seguir. • Texto removido para o próximo parágrafo a fim de deixar nesse item apenas o nome dos Assuntos. • Inclusão da alteração de qualidade pois é um dos assuntos classificados como “Modificação de DDCM”.



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

	<ul style="list-style-type: none"> • Item 5.2 – Modificações não substanciais: • Para casos de As alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, comparador ativo ou placebo, deve 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 uma tabela comparativa documentação (comparativa) da entre a situação inicial atual aprovada e da proposta de alteração acompanhada de das respectivas justificativas técnicas e quaisquer documentos adicionais necessários para a comprovação de que a alteração não impactará no desenvolvimento clínico do produto. • A alteração de prazo de validade classificada como modificação substancial conforme item 1.b.iv deve utilizar o assunto 10849 – ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DDCM – Alteração de Prazo de Validade. • A alteração de prazo de validade do medicamento experimental classificada como não substancial conforme item 2.m e 2.n, assim como todas as outras 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. • O FAEC deve ser atualizado com o novo prazo de validade por meio do código de assunto 10823 - ENSAIOS CLÍNICOS - Alteração de Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Reestruturação do parágrafo removendo o assunto de petição 10820 para os itens listados acima. • Frase incluída para deixar claro que tipo de alteração de prazo de validade deve ser submetida utilizando o assunto 10849 e quais devem ser submetidas utilizando o assunto 10825. • Inclusão da informação sobre atualização do FAEC com novos prazos de validade para todas as situações citadas no parágrafo anterior.
5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • Item 5.3 - Não constituem Modificações ao DDCM: • 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 respectivos procedimentos devem ser seguidos. • b. Modificações no formulário de submissão do DDCM. Estas devem ser 	<ul style="list-style-type: none"> • Inclusão de exemplos que não são classificados como modificações ao DDCM para refletir o principal objetivo dessa revisão: detalhar as alterações consideradas como substanciais e não substanciais.



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

	<p>peticionadas como 10822 - ENSAIOS CLÍNICOS – Alteração do Formulário de Petição de DDCM.</p>	
5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 6 – Emendas ao protocolo: Alterações substanciais são aquelas onde um ou mais dos seguintes critérios são atendidos: <ul style="list-style-type: none"> 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: <ul style="list-style-type: none"> 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. 	<ul style="list-style-type: none"> Removido para a seção 6.1 – Emendas substanciais. Excluído o conceito de valor científico e deixado apenas as listas de emendas consideradas como substanciais e não substanciais, pois esse conceito apresenta linguagem ampla, podendo gerar dúvidas e a consequente submissão de modificações que não são consideradas como substanciais.
5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 6 – Emendas ao protocolo: 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. 	<ul style="list-style-type: none"> Retirada a última frase pois os critérios acima foram excluídos.
5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 6 – Emendas ao protocolo: É essencial que as emendas identifiquem claramente a parte do protocolo a ser modificada, apresentem a justificativa para cada alteração e que seja encaminhada a versão limpa e a versão com as alterações marcadas (track changes) do protocolo. É importante que o Formulário de Apresentação do Ensaio Clínico seja atualizado de acordo com as alterações do protocolo aplicáveis aos campos deste formulário. 	<ul style="list-style-type: none"> Incluído no texto a fim de facilitar a conferência das alterações propostas pela emenda com o protocolo anteriormente aprovado.
5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 6 – Emendas ao protocolo: 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. Seguem abaixo as alterações consideradas substanciais, não substanciais e alterações que não configuram uma emenda. 	<ul style="list-style-type: none"> Reescrita do texto para clarificação.



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 6.1 – Emendas Substanciais: São consideradas emendas substanciais alterações no protocolo de ensaio clínico que interfiram na segurança, na integridade física ou mental dos participantes ou ainda alterem o valor científico do protocolo de ensaio clínico, tais como: 	<ul style="list-style-type: none"> Item removido da seção 6.
5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 6.1 – Emendas Substanciais: e. Alteração no cálculo do tamanho amostral não previsto para o estudo. f. Redução do tamanho da amostra devido à análise interina prevista no estudo; g. Mudança da análise estatística para os desfechos primários; h. Mudanças relacionadas à posologia, que não sejam previstas no protocolo; i. Prorrogação ou continuidade da pesquisa clínica com remoção do braço controle ou braço ativo, cruzamento entre os braços (cross-over), alteração do cegamento do estudo ou inclusão de novos participantes; j. Modificações maiores relacionadas aos estudos adaptativos, como modificação/exclusão/adição de braços de tratamento, alteração de desfechos, modificação de dose e/ou duração do tratamento ou adaptação dos esquemas de randomização; k. Inclusão de nova via de administração; l. Ampliação de uso; m. Outros, a critério do patrocinador (incluindo justificativa). 	<ul style="list-style-type: none"> Inclusão de mais exemplos de emendas substanciais para refletir o principal objetivo dessa revisão: detalhar as alterações consideradas como substanciais e não substanciais.
5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 6.2 – Emendas não substanciais: b. Proposta de prorrogação ou continuidade da pesquisa em os mantendo os mesmos participantes recrutados, sem mudança no desenho, nos métodos e nos objetivos primários do projeto original aprovado. Havendo alguma destas modificações, deve ser submetido outro protocolo de pesquisa, e não uma emenda; 	<ul style="list-style-type: none"> Reescrita do item para clarificar e incluir a palavra “primários” em objetivos para estar alinhada com os critérios para emendas substanciais. Substituição da palavra “original” para “aprovado”, pois no momento de uma possível extensão do estudo, o projeto original já pode ter passado por uma série de alterações anteriores. Excluída a última frase, pois a prorrogação de uma pesquisa pode sofrer alguns tipos de alterações e ser



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

		classificada como uma emenda substancial.
5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • Item 6.2 – Emendas não substanciais: • g. Modificações menores relacionadas aos estudos adaptativos, como estudo fase 2/3, na qual a fase 2 é escolha de dose e a fase 3 é estudo confirmatório com a dose escolhida na fase 2, sem alteração de desfecho primário ou outras alterações maiores; • h. Manutenção ou aumento do tamanho da amostra devido à análise interina prevista no estudo; • i. Manutenção ou aumento do tamanho da amostra devido à análise interina prevista no estudo; • j. Redução Mudança no número de visitas programadas; 	<ul style="list-style-type: none"> • Inclusão de exemplos que são classificados como Emendas não substanciais para refletir o principal objetivo dessa revisão: detalhar as alterações consideradas como substanciais e não substanciais.
5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • Item 6.2 – Emendas não substanciais: • 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: • 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. 	<ul style="list-style-type: none"> • Parágrafos removidos para a seção 6.3.a
5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • Item 6.3 - Exemplos que n 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 – 	<ul style="list-style-type: none"> • Itens removidos para seção 5.3 - “Não constituem Modificações ao DDCM”, por serem mais aplicáveis às modificações de DDCM do que às emendas ao protocolo.



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

	ENSAIOS CLÍNICOS – Alteração de Formulário de Petição de DDCM.	
5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 6.3 - Não constituem emendas ao protocolo: b) a) Mudanças no formulário de submissão do protocolo clínico. Estas devem ser peticionadas como 10823 – ENSAIOS CLÍNICOS – Alteração de Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico. 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: <ul style="list-style-type: none"> 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. 	<ul style="list-style-type: none"> Informações removidas da seção 6.2.
5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 6.3 - Não constituem emendas ao protocolo: b) Proposta de extensão do protocolo clínico Prorrogação ou continuidade da pesquisa clínica na qual esteja previsto a novo delineamento do estudo alteração de desenho, incluindo alteração de métodos, desfechos ou objetivos primários. 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. 	<ul style="list-style-type: none"> Reescrita do texto para alinhar com as três possibilidades de submissão de um estudo de extensão: <ol style="list-style-type: none"> Emenda substancial Emenda não substancial Novo protocolo, dependendo das alterações propostas.
5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 7 – Suspensões e Cancelamentos: Nos casos de suspensão temporária do DDCM como medida imediata de segurança, o patrocinador deve notificar à Anvisa no prazo de 7 (sete) dias corridos a contar da data de suspensão, justificando os motivos. 	<ul style="list-style-type: none"> Inclusão de informações sobre o prazo de suspensão de DDCM como medida de segurança a fim de estar alinhado com o Art. 52 da RDC 09/2015.
5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 7 – Suspensões e Cancelamentos: 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 	<ul style="list-style-type: none"> Item retirado, pois a transferência global de responsabilidade ocorre sem o cancelamento do DDCM.



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

	<p>transferência global de responsabilidade, o assunto de petição é 10827 – ENSAIOS CLÍNICOS – Transferência Global de Responsabilidade sobre DDCM.</p>	
5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 7 – Suspensões e Cancelamentos: Para DDCM: Quando forem encerradas todas as atividades de um ensaio clínico no Brasil, não é necessária a suspensão ou cancelamento do DDCM. O DDCM continuará ativo para futuras inclusões de protocolo, não sendo mandatório o envio de atualizações anuais do relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental, atualização de brochura do investigador e alterações substanciais. Caso um novo ensaio clínico com tal medicamento seja conduzido no Brasil, o DDCM deve ser atualizado com a documentação do período em que ficou inativo e para as situações em que se tenham ocorrido alterações substanciais, estas devem aguardar manifestação da Anvisa. 	<ul style="list-style-type: none"> Item incluído a fim de esclarecer que o DDCM continua ativo, mesmo após serem encerradas todas as atividades de um ensaio clínico no Brasil. Nesse caso, não é necessário o envio de relatórios de atualização de segurança, enquanto não tiver um estudo ativo no país.
5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 7 – Suspensões e Cancelamentos: Para um Ensaio Clínico: 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 que irá avaliar a justificativa da empresa e outros critérios como o risco potencial identificado, eventos adversos relacionados, medidas já adotadas (tanto pelo patrocinador como por outras autoridades reguladoras, quando couber) e os dados de notificações com o medicamento reportados à COPEC, se aplicável. 	<ul style="list-style-type: none"> Inclusão da análise de risco pela Anvisa para reativação do estudo.
5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Item 9 – Referências Bibliográficas 5. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials, 2012. 6. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Guideline on the requirements for the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials EMA/CHMP/QWP/545525/2017. 	<ul style="list-style-type: none"> Inclusão de referências bibliográficas utilizadas para revisão do documento.



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • Item 10 – Anexos • Os anexos desse manual também estão disponíveis em formato DOC no Portal Eletrônico da Anvisa > Assuntos > Medicamentos > Pesquisa Clínica > > Publicações > Manuais e Guias. Formulários. 	<ul style="list-style-type: none"> • Atualização do local onde os anexos estão disponibilizados no Portal da Anvisa devido a migração para domínio gov.br.
5ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • Anexo I • Item 8. Razões para Modificação Substancial: <ul style="list-style-type: none"> • 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? • 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 desde que tenha havido alteração dos critérios de avaliação de estabilidade previamente estabelecidos, que os valores não se encontrem dentro das faixas permitidas ou que o prazo de validade seja definido com base em modelos reduzidos de plano de estudo de estabilidade (agrupamento e Matrização)? • 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 • a) Modificações relacionadas ao Insumo Farmacêutico Ativo – IFA/Substância Ativa (produtos biológicos)? • i. Substituição/Inclusão de novo local de fabricação ou de etapas de fabricação? • ii. Alteração da rota de síntese (sintéticos/semissintéticos)? 	<ul style="list-style-type: none"> • Atualização do Anexo I para refletir as mudanças propostas pelo novo texto do manual nos Itens 5.1 e 5.2.



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

<ul style="list-style-type: none"> • iii. Alteração do processo de fabricação da substância ativa de produtos biológicos? • iii.1 Alteração nos bancos de células, envolvendo: <ul style="list-style-type: none"> • iii.1.1 Geração de um novo Banco de Células Mestre (BCM) a partir do mesmo construto de expressão com a mesma linhagem celular ou linhagem celular altamente similar? • iii. 1.2 Geração de novo BCM a partir de um construto de expressão diferente com a mesma sequência codificadora e a mesma linhagem celular? • iii. 1.3 Adaptação de um novo BCM em um novo meio de cultura? • iii.1.4 Geração de novo BCM para um produto recombinante ou vacina viral? • iii.2 Alteração nos bancos de sementes, envolvendo: <ul style="list-style-type: none"> • iii. 2.1 Estabelecimento de novo Banco de Sementes Mestre (BSM)? • iii. 2.2 Extensão do número de passagens do Banco de Sementes de Trabalho (BST) além do nível aprovado? • iii.3 Alteração do local de fabricação do banco de células ou banco de sementes? • iii.4 Alteração de processo de fermentação ou propagação viral ou celular, fracionamento ou extração: <ul style="list-style-type: none"> • iii.4.1 Alteração crítica (mudança com alto potencial de impacto na qualidade da substância ativa ou do produto terminado, por exemplo, incorporação de tecnologia de biorreator descartável)? • iii.4.2 Alteração com potencial moderado de impacto na qualidade da substância ativa ou do produto terminado (por exemplo, extensão da idade celular in vitro além dos parâmetros validados)? • iii.5 Alteração do processo de purificação: <ul style="list-style-type: none"> • iii.5.1 Alteração crítica (mudança com alto potencial de impacto na qualidade da substância ativa e do produto terminado, por exemplo, uma mudança que pode potencialmente impactar na capacidade de remoção/inativação viral ou perfil de impureza da substância ativa)? • iii.5.2 Alteração com potencial moderado de impacto na qualidade da substância ativa e do produto terminado (por exemplo, mudança no método de separação química, como substituição do HPLC de troca iônica para HPLC de fase reversa)? • iii.6 Alteração na escala do processo de 	
---	--



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

	<p>fabricação:</p> <ul style="list-style-type: none"> • iii.6.1 Na etapa de fermentação ou propagação viral ou celular? • iii.6.2 Na etapa de purificação? • iv. Alteração, inclusão ou exclusão de equipamento de produção do IFA/substância ativa com diferente desenho e princípio de funcionamento? • v. Modificações nas propriedades físico-químicas do IFA/ Substância ativa com influência na qualidade do medicamento experimental (por exemplo, distribuição do tamanho de partícula, polimorfismo, etc.)? • vi. Modificações relacionadas ao controle de qualidade, como ampliação dos limites de especificação, exclusão de testes e mudança de método analítico não compendial referente a parâmetros críticos de qualidade como quantificação de teor e de impurezas, desde que o método não seja equivalente ou superior ao método original? <p>b) Modificações relacionadas ao Medicamento Experimental?</p> <ul style="list-style-type: none"> • i. Substituição/Inclusão de novo local de fabricação ou de etapas de fabricação, exceto para medicamentos sintéticos e semissintéticos de liberação imediata/convencional? • ii. Modificações com impacto na liberação do IFA ou substância ativa do medicamento experimental ou parâmetros críticos de qualidade, incluindo estabilidade e impurezas, e: <ul style="list-style-type: none"> • ii.1 Modificações qualitativas na composição? • ii.2 Alteração do processo de fabricação e inclusão ou exclusão de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento? • ii.3 Aumento do tamanho do lote acima de 10 (dez) vezes o tamanho do lote inicialmente aprovado? • ii.4 Alteração da embalagem primária? • iii. Modificações relacionadas ao controle de qualidade como ampliação dos limites de especificação, exclusão de testes e mudança de método analítico não compendial referente a parâmetros críticos de qualidade, desde que o método não seja equivalente ou superior ao método original? • iv. Ampliação do prazo de validade e/ou alteração nos cuidados de conservação, desde que tenha havido alteração dos 	
--	---	--



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

	<p>critérios de avaliação de estabilidade previamente estabelecidos, que os valores não se encontrem dentro das faixas permitidas ou que o prazo de validade seja definido com base em modelos reduzidos de plano de estudo de estabilidade (agrupamento e matrização)?</p> <ul style="list-style-type: none"> • v. Inclusão de nova apresentação que demandará novos estudos de estabilidade? • vi. Inclusão de nova concentração? • vii. Inclusão de nova forma farmacêutica? • viii. Inclusão de nova via de administração com alteração de forma farmacêutica? <ul style="list-style-type: none"> • c) Modificações relacionadas ao Placebo ou Comparador Ativo Modificado? <ul style="list-style-type: none"> • i. Inclusão de placebo e/ ou comparador ativo modificado não previsto anteriormente no DDCM? • d) Outros, a critério do patrocinador (incluindo justificativas) 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Anexo II • Item 12. Razões para Emenda Substancial: <ul style="list-style-type: none"> • f) Redução do tamanho da amostra devido à análise interina prevista no estudo? • g) Mudança da análise estatística para os desfechos primários? • h) Mudanças relacionadas à posologia, que não sejam previstas no protocolo? • i) Prorrogação ou continuidade da pesquisa clínica com remoção do braço controle ou braço ativo, cruzamento entre os braços (cross-over) alteração do cegamento do estudo ou inclusão de novos participantes? • j) Modificações maiores relacionadas aos estudos adaptativos, como modificação/exclusão/adição de braços de tratamento, alteração de desfechos, modificação de dose e/ou duração do tratamento ou adaptação dos esquemas de randomização? • k) Inclusão de nova via de administração? • l) Ampliação de uso? • m) Outros, a critério do patrocinador (incluindo justificativas) 	<ul style="list-style-type: none"> • Atualização do Anexo II para refletir as mudanças propostas pelo novo texto do manual nos Itens 6.1 e 6.2.

