

ORIENTAÇÃO DE SERVIÇO Nº 103/DIRE2/ANVISA, DE 10 DE JUNHO DE 2021 (*)

Dispõe sobre o detalhamento dos procedimentos de análise dos documentos exigidos nas petições de “Anuência em Processo de Pesquisa Clínica”, “Modificação de DDCM - Inclusão de Protocolo de Ensaio Clínico não previsto no plano inicial de desenvolvimento” e de “Emenda Substancial ao Protocolo Clínico”, durante o período da pandemia do novo coronavírus.

A Diretora da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 44, IV, aliado ao art. 54, II do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018,

considerando a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015, que dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil; e

considerando o cenário de pandemia do novo coronavírus no Brasil, o impacto negativo nos prazos de análise de petições de Anuência em Processo de Pesquisa Clínica, Modificação de DDCM - Inclusão de Protocolo de Ensaio Clínico não previsto no plano inicial de desenvolvimento e Emenda Substancial ao Protocolo Clínico, e a necessidade de tornar mais célere a análise dessas petições, sem comprometer a segurança dos participantes de ensaios clínicos, resolve:

Art. 1º Estabelecer, no âmbito da Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (COPEC), os procedimentos de análise dos documentos exigidos nas petições referentes aos assuntos citados no art. 38, Inciso VIII, art. 43, inciso I, e art. 46, da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 2015, referentes à Anuência em Processo de Pesquisa Clínica, Modificação de DDCM - Inclusão de Protocolo de Ensaio Clínico não previsto no plano inicial de desenvolvimento e Emenda Substancial ao Protocolo Clínico, respectivamente.

Art. 2º Esta Orientação de Serviço se aplica às petições de:

I - Anuência em Processo de Pesquisa Clínica e Emenda Substancial ao Protocolo Clínico aprovados por pelo menos uma autoridade regulatória de pelo menos um país membro fundador (Founding Regulatory Members) ou permanente (Standing Regulatory Members) do Conselho Internacional para Harmonização de Requerimentos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (ICH) ou pela autoridade regulatória do Reino Unido (MHRA);

Parágrafo único. A Anuência em Processo de Pesquisa Clínica de que trata o inciso I refere-se somente aos Dossiês Específicos de Ensaios Clínicos (DEEC) previstos no Plano de Desenvolvimento previamente aprovado pela Anvisa, no qual tenham sido apresentadas as

informações completas 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 ou quando não há alteração dessas informações. A petição com esse plano de desenvolvimento deve estar deferida pela Anvisa.

II – Modificação de DDCM - Inclusão de Protocolo de Ensaio Clínico não previsto no plano inicial de desenvolvimento para profilaxia ou tratamento da Covid-19, exceto vacinas, ou para doença rara, nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 205, de 2017, aprovada por pelo menos uma autoridade regulatória de qualquer um dos países que se enquadram nos critérios descritos no inciso I.

§1º O protocolo clínico ou a emenda substancial ao protocolo clínico de que tratam os incisos I e II devem ser idênticos aos aprovados pelas autoridades regulatórias de qualquer um dos países citados no inciso I do art. 2º.

§2º Os DEECs iniciais submetidos junto com o DDCM não se enquadram nesta OS.

Art. 3º As petições de Anuência em Processo de Pesquisa Clínica, Modificação de DDCM - Inclusão de Protocolo de Ensaio Clínico não previsto no plano inicial de desenvolvimento e Emenda Substancial ao Protocolo Clínico que atenderem aos critérios descritos no art. 2º deverão estar acompanhadas de todos os documentos exigidos, para cada caso, conforme descrito no art. 38, inciso VIII, art. 43, inciso I e art. 46, da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 2015, dos quais será analisado pela COPEC o seguinte:

I - Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico (FAEC);

Art. 4º Para fins de comprovação do cumprimento dos critérios descritos no art. 2º, devem ser apresentados:

I - Documento oficial emitido por pelo menos uma das autoridades regulatórias de qualquer um dos países citados no inciso I do art. 2º, que comprove a autorização/não objeção da condução do ensaio clínico ou autorização/não objeção da emenda substancial ao protocolo clínico; e

II – Formulário com a Declaração de cumprimento dos critérios descritos no art. 2º, conforme Anexo.

Parágrafo único. Na ausência do documento descrito no inciso I do art. 4º, deve ser apresentada justificativa demonstrando que a condução do ensaio clínico ou a emenda substancial ao protocolo foi autorizada por pelo menos uma das autoridades regulatórias de qualquer um dos países citados no inciso I do art. 2º.

Art. 5º Os documentos descritos no art. 4º devem ser apresentados por meio de petição secundária antes do início da análise técnica da petição a ser enquadrada nos critérios desta Orientação de Serviço (OS). Para os códigos de assunto 12102 – ENSAIOS CLÍNICOS – Análise Simplificada de Anuência em Processo de Pesquisa Clínica previsto no Plano de Desenvolvimento, 12103 - ENSAIOS CLÍNICOS - Análise Simplificada de Emenda Substancial ao Protocolo Clínico ou 12104 - ENSAIOS CLÍNICOS - Análise Simplificada de Modificação de DDCM

Boletim de Serviço

- Inclusão de Protocolo de Ensaio Clínico não previsto no plano inicial de desenvolvimento, deve-se vincular a petição ao número de processo do ensaio clínico correspondente.

§ 1º Para efeito do descrito no caput o status da petição do código de assunto citado será atualizado para “Anuído” caso atenda aos critérios desta OS.

§ 2º No caso de não cumprimento aos critérios desta OS, a COPEC procederá com a análise completa conforme a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 2015. Nesse caso, o status da petição do código de assunto citado será atualizado para “Não Anuído” e será enviado ofício à empresa com a respectiva justificativa.

Art. 6º As disposições desta OS podem ser aplicadas para as petições de Anuência em Processo de Pesquisa Clínica, Modificação de DDCM - Inclusão de Protocolo de Ensaio Clínico não previsto no plano inicial de desenvolvimento e Emenda Substancial ao Protocolo Clínico que se encontrarem na fila aguardando início da análise técnica, mesmo que tenham sido submetidas antes da publicação desta OS.

Art. 7º As disposições desta OS não pressupõem priorização de análise de petições.

Art. 8º A qualquer momento todos os documentos exigidos na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 2015, para as petições enquadradas nesta OS poderão ser integralmente analisados por decisão da área técnica, com base na análise de benefício/risco do protocolo clínico.

Art. 9º Esta Orientação de Serviço entra em vigor na data da sua publicação e vigorará enquanto perdurar o estado de pandemia do novo coronavírus podendo ser prorrogada a critério da Anvisa.

MEIRUZE SOUSA FREITAS**ANEXO**

Formulário com Declaração de cumprimento dos critérios descritos no art. 2º da Orientação de Serviço - OS nº XX, de XX de XXXXX de 2021.

I. (___) Emenda Substancial ao Protocolo Clínico, Expediente nº _____
(informar o número do expediente da emenda).

II. (___) Modificação de DDCM - Inclusão de Protocolo de Ensaio Clínico não previsto no plano inicial de desenvolvimento para Covid-19.

III. (___) Modificação de DDCM - Inclusão de Protocolo de Ensaio Clínico não previsto no plano inicial de desenvolvimento para doença rara.

IV. (___) Anuência em Processo de Pesquisa Clínica (DEECs previstos no Plano de Desenvolvimento previamente aprovado pela COPEC).

Conforme disposições da OS nº xx, de XX de XXXX de 2021, DECLARO que:

1- O protocolo clínico ou a emenda substancial _____ [*informar o código do protocolo, com versão e data*] foi autorizado(a) no(s) seguinte(s) país(es): _____ [*pelo menos um país que se enquadre nos critérios descritos no inciso I, art. 2º*].

2- O protocolo clínico ou a emenda substancial _____ [*informar o código do protocolo, com versão e data*] submetido(a) à Anvisa é idêntico(a) ao(à) aprovado(a) pelas autoridades regulatórias de qualquer um dos países que se enquadrarem nos critérios descritos no inciso I, art. 2º.

3 - A Anuência em Processo de Pesquisa Clínica _____ [*informar o código do protocolo, com versão e data*] é idêntica à informada no Plano de Desenvolvimento previamente aprovado pela COPEC conforme descrito no parágrafo 2º, art. 2º.

4- Assumo civil e criminalmente, inteira responsabilidade das informações aqui prestadas.

Representante Legal do Patrocinador

(*)Republicada por ter saído com incorreção, no original, publicado no Boletim de Serviço nº 25, de 14 de junho de 2021, págs. 12 a 14.

ORIENTAÇÃO DE SERVIÇO Nº 104/DIRE2/ANVISA, DE 17 DE JUNHO DE 2021

Dispõe sobre o detalhamento dos procedimentos de análise dos documentos exigidos para submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) e das alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, comparador ativo ou placebo.

A Diretora da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 44, IV, aliado ao art. 54, II do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018,

considerando a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015, que dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil; e

considerando a necessidade de tornar mais célere a avaliação do desenvolvimento de pesquisas clínicas de medicamentos no Brasil sem comprometer a qualidade técnica da análise, resolve:

Art. 1º Estabelecer, no âmbito da Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (COPEC), os procedimentos de análise dos documentos exigidos no inciso VII, art. 38 para submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) e no inciso III, art. 43, da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 2015, para submissão das alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, comparador ativo ou placebo.

Parágrafo único. Para efeito do disposto no caput as alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, comparador ativo ou placebo são o mesmo que modificações substanciais de qualidade.

Art. 2º Esta Orientação de Serviço se aplica a:

I - DDCMs que possuem pelo menos um ensaio clínico, em qualquer fase de desenvolvimento, aprovado por, no mínimo, uma autoridade regulatória de pelo menos um país membro fundador (Founding Regulatory Members) ou permanente (Standing Regulatory Members) do Conselho Internacional para Harmonização de Requerimentos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (ICH) ou pela autoridade regulatória do Reino Unido (MHRA);

II - DDCMs de medicamentos experimentais registrados em pelo menos um país que se enquadre nos critérios descritos no inciso I; e

III - Modificações substanciais de qualidade aprovadas por pelo menos uma autoridade regulatória de qualquer um dos países que se enquadrarem nos critérios descritos no Inciso I.

§ 1º Não há obrigatoriedade de que o ensaio clínico mencionado no inciso I seja o mesmo submetido para anuência no Brasil.

§ 2º O medicamento experimental do DDCM submetido na Anvisa deverá ser idêntico ao aprovado pelas autoridades regulatórias de qualquer um dos países que se enquadrarem nos critérios descritos no Inciso I, com exceção dos modelos de rótulos e embalagens secundárias.

§ 3º O processo de fabricação do medicamento experimental deverá atender aos critérios e recomendações descritas nos guias vigentes do ICH, no que for aplicável, de acordo com a fase de desenvolvimento clínico.

Art. 3º As petições de DDCMs e modificações substanciais de qualidade que atenderem aos critérios descritos no art. 2º deverão estar acompanhadas de todos os documentos exigidos no inciso VII, art. 38 e inciso III, art. 43, da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 2015, dos quais serão analisados pela COPEC os seguintes:

I - Resultados dos estudos de estabilidade nas condições aceleradas e de longa duração que suportem o prazo de validade proposto para o medicamento experimental e, quando aplicável, para o placebo e comparador modificado, quando a recomendação de armazenamento for em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C);

II - Modelo de rótulo do medicamento experimental, para as petições de DDCM;

III - Dossiê de qualidade do placebo, quando a petição a ser avaliada foi enquadrada nessa OS somente pelo inciso II do art. 2º.

Art. 4º Para fins de comprovação do cumprimento dos critérios descritos no art. 2º, deverão ser apresentados:

I - Documento oficial emitido por pelo menos uma das autoridades regulatórias de qualquer um dos países citados no inciso I do art. 2º, que comprove a autorização da condução do ensaio clínico ou da modificação substancial de qualidade; e

II - Declaração de cumprimento dos critérios descritos no art. 2º, conforme Anexo.

Parágrafo único. Na ausência do documento descrito no inciso I, deverá ser apresentada justificativa demonstrando que a condução do ensaio clínico ou a modificação substancial de qualidade foi autorizada.

Art. 5º Os documentos descritos no art. 4º devem ser apresentados por meio de petição secundária antes do início da análise técnica da petição a ser enquadrada nos critérios desta Orientação de Serviço (OS). Para o código de assunto 11634 - ENSAIOS CLÍNICOS - Análise Simplificada de Dossiê de Qualidade, deve-se vincular a petição ao número de processo do DDCM correspondente.

Boletim de Serviço

§ 1º Para efeito do descrito no caput o status da petição do código de assunto citado será atualizada para "Anuído" caso sejam cumpridos todos os critérios desta OS para realização de análise simplificada.

§ 2º No caso de não cumprimento de todos os critérios desta OS o status da petição do código de assunto citado será atualizado para "Não Anuído" e será enviado ofício à empresa com a respectiva justificativa e a COPEC procederá com a análise não simplificada, conforme a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 2015.

Art. 6º As disposições desta OS poderão ser aplicadas para as petições de DDCMs e de modificações substanciais de qualidade submetidas antes de sua publicação, mediante solicitação por meio do código de assunto 11634 - ENSAIOS CLÍNICOS - Análise Simplificada de Dossiê de Qualidade, desde que a petição de interesse ainda esteja na fila aguardando o início da análise técnica.

Art. 7º As disposições desta OS não pressupõem priorização de análise de petições.

Art. 8º A Anvisa poderá a qualquer momento analisar todos os documentos exigidos no inciso VII, art. 38 e inciso III, art. 43, da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 2015, com base na análise de risco relacionada ao medicamento experimental.

Art. 9º Fica revogada a Orientação de Serviço nº 88, de 31 de julho de 2020, republicada no Boletim de Serviço nº 42, de 17 de agosto de 2020, pág. 22.

Art. 10. Esta Orientação de Serviço entra em vigor na data da sua publicação.

MEIRUZE SOUSA FREITAS

ANEXO

Formulário Orientação de Serviço - OS nº XX, de XX de XXXX de 2021.

I. (___) Análise da petição de Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) ou,

II. (___) Modificação substancial de qualidade do medicamento experimental, comparador ativo modificado ou placebo, Expediente nº _____ (*informar o número do expediente da modificação*).

Conforme disposições da OS nº XX, de XX de XXXXX de 2021, DECLARO que:

1- O(s) ensaio(s) clínico(s) _____ [*informar o(s) código(s) do(s) protocolo(s) descrito(s) no Plano de Desenvolvimento do DDCM do medicamento experimental*] foi(ram) autorizado(s) no(s) seguinte(s) país(es): _____ [*pele menos um*]

país listado deve ser membro fundador (*Founding Regulatory Members*) ou permanente (*Standing Regulatory Members*) do ICH ou o Reino Unido].

2- O medicamento experimental _____ [informar o nome/código do medicamento] a ser administrado no(s) ensaio clínico(s), a ser(em) conduzido(s) no Brasil é idêntico ao administrado nos ensaios clínicos listados no item 1.

3- O medicamento experimental a ser administrado no(s) ensaio clínico(s), a ser(em) conduzido(s) no Brasil é registrado em: _____ [pelo menos um país listado

deve ser membro fundador (*Founding Regulatory Members*) ou permanente (*Standing Regulatory Members*) do ICH ou o Reino Unido].

4- As modificações substanciais de qualidade do medicamento experimental, comparador ativo ou placebo, se aplicáveis, são as mesmas aprovadas no(s) seguinte(s) país(es): _____ [pelo menos um país listado deve ser membro fundador (*Founding Regulatory Members*) ou permanente (*Standing Regulatory Members*) do ICH ou o Reino Unido].

5- A fabricação do medicamento experimental _____ [informar o nome/código do medicamento] segue os guias do ICH, no que for aplicável, à fase de desenvolvimento clínico.

6- Assumo civil e criminalmente, inteira responsabilidade das informações aqui prestadas.

Representante Legal do Patrocinador