

MINISTÉRIO DA SAÚDE
AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
DIRETORIA COLEGIADA

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 338, DE 29 DE NOVEMBRO DE 2024

Estabelece, nos termos da [Resolução da Diretoria Colegiada ANVISA nº 945, de 29 de novembro de 2024](#), a lista de Autoridades Reguladoras Estrangeiras Equivalentes (AREE) e detalha os critérios para a adoção do procedimento otimizado de análise por reliance e por avaliação de risco e complexidade de petições de DDCM, DEEC, modificações substanciais ao produto sob investigação e emendas substanciais ao protocolo clínico

A DIRETORIA COLEGIADA DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso da atribuição que lhe confere o [art. 15, III e IV](#) aliado ao [art. 7º, III e IV, da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999](#), e ao [art. 187, VII, §§ 1º e 3º do Regimento Interno](#) aprovado pela [Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021](#), em reunião realizada em 27 de novembro de 2024, resolve:

CAPÍTULO I
DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Art. 1º Esta Instrução Normativa estabelece, nos termos da [Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 945, de 29 de novembro de 2024](#), as categorizações de risco e complexidade de ensaios clínicos, a complexidade de produtos sob investigação, a identificação de Autoridades Reguladoras Estrangeiras Equivalentes e o procedimento otimizado de análise de DDCM, DEEC, modificação substancial ao produto sob investigação e emenda substancial.

Art. 2º O procedimento otimizado de análise é aplicável às petições primárias de DDCM e DEEC e às petições secundárias de modificações substanciais ao produto sob investigação e emendas substanciais ao protocolo clínico.

Art. 3º Para efeitos desta Instrução Normativa são adotadas as seguintes definições:

I - Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente (AREE): autoridade reguladora estrangeira ou entidade internacional que possua práticas regulatórias alinhadas às da Anvisa, e que poderá ser considerada pela Anvisa em prática de confiança regulatória (Reliance);

II - Categoria de ensaios clínicos de Baixo Risco: ensaios clínicos (fase 3) com medicamentos ou terapias com perfil de segurança conhecido, que representam um risco adicional mínimo para a segurança dos participantes do ensaio clínico em comparação com a prática médica usual, nas seguintes situações:

- a) medicamento utilizado tal como registrado no Brasil ou por AREE, sem modificações substanciais;
- b) nova indicação terapêutica e/ou população-alvo e/ou regime posológico, apoiados por evidências robustas de literatura científica baseadas em meta-análises, revisões sistemáticas de artigos científicos publicados em revista indexada contendo informações quanto a segurança e eficácia do medicamento ou do IFA;
- c) associações em dose fixa (ADF) com insumos farmacêuticos ativos (IFAs) registrados e já utilizados concomitantemente na prática médica, na mesma indicação pleiteada, população-alvo e regime posológico (sem interação farmacocinética e/ou farmacodinâmica clinicamente significativa);

III - Categoria de ensaios clínicos de Moderado Risco: ensaios clínicos envolvendo medicamentos ou terapias com perfil de segurança conhecido ou que possuam DDCM aprovado, com modificações substanciais, representando um risco adicional médio para a segurança dos participantes do ensaio clínico em comparação com a prática médica usual, nas seguintes situações:

- a) nova indicação terapêutica e/ou população-alvo e/ou regime posológico;
- b) nova Forma Farmacêutica e/ou concentração;
- c) nova via de administração;
- d) produtos Biossimilares.
- e) medicamento registrado no Brasil ou por AREE, modificado para uso no ensaio clínico;



f) associações em dose fixa (ADF) com IFAs registrados e já utilizados concomitantemente na prática médica, na mesma indicação pleiteada, população-alvo e regime posológico (com interação farmacocinética e/ou farmacodinâmica clinicamente significativa);

IV - Categoria de ensaios clínicos de Elevado Risco: ensaios clínicos envolvendo medicamentos ou terapias novas, representando um risco alto para a segurança dos participantes do ensaio clínico, nas seguintes situações:

- a) medicamentos novos;
- b) associações em dose fixa (ADF) com um ou mais IFAs não registrados;
- c) associação de IFAs registrados considerando nova indicação terapêutica;

V - Dossiê Específico do 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 e que fazem parte do Plano de Desenvolvimento do Medicamento Experimental;

VI - 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;

VII - Ensaio clínico: qualquer pesquisa clínica intervencional com 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;

VIII - Ensaio clínico complexo: ensaio clínico não convencional no sentido de que possui elementos, características, métodos, ou a combinações deles, incluindo novas abordagens, que conferem complexidade ao seu desenho, condução, análises ou relatórios, como nos casos a seguir: *(Redação dada pela [Instrução Normativa - IN nº 345, de 20/02/2025](#))*

[Redações Anteriores](#)

a) ensaios que estudam múltiplas terapias ou múltiplas indicações em um único ensaio clínico, chamados de protocolos mestres ou master protocols (em inglês, Basket trials, Umbrella trials, Platform trials); *(Redação dada pela [Instrução Normativa - IN nº 345, de 20/02/2025](#))*

[Redações Anteriores](#)

b) novos desenhos de ensaios adaptativos que permitem que alterações planejadas no protocolo do estudo ocorram em momentos pré-especificados durante o ciclo de vida de um ensaio; *(Redação dada pela [Instrução Normativa - IN nº 345, de 20/02/2025](#))*

[Redações Anteriores](#)

c) ensaios clínicos Fase 1, cujo medicamento experimental está sendo usado pela primeira vez em humanos (em inglês, First In Human - FIH); *(Redação dada pela [Instrução Normativa - IN nº 345, de 20/02/2025](#))*

[Redações Anteriores](#)

d) ensaios clínicos Fase 1, 2 e 3 integrados em um único protocolo; *(Redação dada pela [Instrução Normativa - IN nº 345, de 20/02/2025](#))*

[Redações Anteriores](#)

e) ensaios clínicos pragmáticos ou contendo dados de mundo real (RWD); *(Redação dada pela [Instrução Normativa - IN nº 345, de 20/02/2025](#))*

[Redações Anteriores](#)

f) ensaios clínicos contendo população vulnerável como a pediátrica, gestante e lactantes. *(Redação dada pela [Instrução Normativa - IN nº 345, de 20/02/2025](#))*

[Redações Anteriores](#)

g) *(Suprimida pela [Instrução Normativa - IN nº 345, de 20/02/2025](#))*

[Redações Anteriores](#)

IX - Ensaio clínico pragmático: tipo de ensaio clínico projetado para comparar uma intervenção e um comparador em participantes que são mais semelhantes àqueles afetados pelas condições em ambientes da prática clínica de rotina.

X - Produto sob investigação: produto utilizado como medicamento experimental, comparador ativo ou placebo ou qualquer outro produto a ser utilizado em um ensaio clínico;

XI - Produto sob investigação complexo: que envolva formulações e/ ou insumos farmacêuticos ou substâncias ativas com características ou propriedades físicoquímicas ou biológicas que conferem complexidade, como nos casos a seguir:

- a) substâncias ativas ou insumos farmacêuticos ativos complexos, incluindo anticorpos monoclonais (mAbs), anticorpos ou frações de anticorpos conjugados, hormônios, substâncias derivadas de tecnologia de DNA recombinante (rDNA), mRNAs, fatores de coagulação sanguínea, produtos originados de tecidos humanos, compostos poliméricos, misturas complexas de origem natural (fitoterápicos), nucleotídeos sintéticos, peptídeos ou oligopeptídeos, substâncias sintéticas de alto peso molecular, produtos enzimáticos;
- b) formas farmacêuticas complexas, incluindo lipossomos, microesferas, nanocristais, partículas poliméricas, nano-suspensões e nano-emulsões, implantes injetáveis;
- c) combinação de medicamentos com dispositivos médicos, como canetas injetoras, seringas preenchidas e outros dispositivos;
- d) produtos biossimilares;
- e) vacinas profiláticas e terapêuticas.

XII - Reliance: o ato pelo qual a Anvisa pode considerar e dar peso significativo às avaliações realizadas por uma Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente (AREE) confiável, como referência única ou complementar, para suas decisões.

CAPÍTULO II

DA APLICAÇÃO DO PROCEDIMENTO OTIMIZADO DE ANÁLISE

Art. 4º O procedimento otimizado de análise pode ser aplicado com base em práticas de confiança regulatória (Reliance) e com base na avaliação de risco apoiada pela experiência de uso do Medicamento Experimental.

Parágrafo único. Para a adequada identificação das situações em que poderá ser aplicado o procedimento otimizado de análise, a Anvisa disponibilizará formulário específico de caracterização da petição para preenchimento pelo patrocinador.

Seção I

Com base em práticas de confiança regulatória (Reliance)

Art. 5º Para a aplicação do procedimento otimizado de análise com base em práticas de confiança regulatória (Reliance), as versões do Dossiê do Produto sob Investigação (DPI) ou Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD), do protocolo clínico ou da emenda substancial ao protocolo clínico apresentadas à Anvisa devem ser as mesmas aprovadas por pelo menos uma das seguintes AREEs:

- 1- Agência Europeia de Medicamentos - European Medicines Agency (EMA) e seus países membro;
- 2- Agência Canadense de Saúde - Health Canada (HC);
- 3- Agência Suíça de Produtos Terapêuticos - Swissmedic;
- 4- Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde - Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) - Reino Unido;
- 5- Agência Reguladora dos Estados Unidos - US Food and Drug Administration (FDA);
- 6- Agência Reguladora do Japão - Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA).

Parágrafo único. A exclusão ou inclusão de novas AREEs se dará por meio de decisão da Diretoria Colegiada da Anvisa (DICOL).

Art. 6º. Dentre os documentos exigidos para a instrução de cada tipo de petição, nos termos da [Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 945, de 29 de novembro de 2024](#), aos documentos listados a seguir poderá ser aplicado o procedimento otimizado de análise com base em práticas de confiança regulatória (Reliance):

- I - brochura do Investigador (BI), exceto quando se tratar de ensaio clínico complexo, vacinas profiláticas e terapêuticas e produtos biossimilares;
- II - o Dossiê do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) e do Produto sob Investigação (DPI) ou Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD);



III - o protocolo do ensaio clínico, exceto quando se tratar de ensaio clínico complexo, vacinas profiláticas e terapêuticas e produtos biossimilares.

Art. 7º A solicitação da aplicação do procedimento otimizado de análise com base em práticas de confiança regulatória (Reliance) poderá ser peticionada pelo patrocinador a qualquer momento, por meio de petição secundária, antes de iniciada a análise da petição correspondente.

§1º Se cumpridos os critérios para a aplicação do procedimento otimizado de análise com base em práticas de confiança regulatória (Reliance), o status da petição secundária da solicitação será atualizado para "Anuído".

§2º No caso de não cumprimento dos critérios para a aplicação do procedimento otimizado de análise, com base em práticas de confiança regulatória (Reliance), o status da petição secundária da solicitação será atualizado para "Não Anuído" e será realizada a análise integral de todos os documentos vinculados à petição, conforme descritos na [Resolução da Diretoria Colegiada Anvisa nº 945/2024](#). (Redação dada pela [Instrução Normativa - IN nº 345, de 20/02/2025](#))

[Redações Anteriores](#)

§3º Na hipótese do §2º, será enviado ofício à empresa com a respectiva justificativa.

Seção II

Com base na avaliação de risco apoiada pela experiência de uso do Medicamento Experimental

Art. 8º. Dentre os documentos exigidos para a instrução de cada tipo de petição, nos termos da [Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 945, de 29 de novembro de 2024](#), aos documentos listados a seguir poderá ser aplicado o procedimento otimizado de análise com base na avaliação de risco:

I - brochura do Investigador (BI), quando se tratar das categorias de risco definidas no inciso II, alíneas "a" e "c", do art. 3º;

II - o Dossiê do Produto sob Investigação (DPI) ou Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD), quando se tratar das categorias de ensaios clínicos de baixo risco e no inciso III, alínea "a" do art. 3º.

Parágrafo único. para fins do descrito no caput, para medicamentos registrados no Brasil ou por AREE, medicamentos modificados para uso no ensaio clínico e Associações em Dose Fixa (ADF) com IFAs registrados e já utilizados concomitantemente na prática médica, na mesma indicação pleiteada, população-alvo e regime posológico (sem interação farmacocinética e/ou farmacodinâmica clinicamente significativa) serão analisadas as informações do DPI ou IMPD relacionadas com as modificações realizadas.



CAPÍTULO III

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

(Redação dada pela [Instrução Normativa - IN nº 345, de 20/02/2025](#))

[Redações Anteriores](#)

Art. 9º. O uso do procedimento otimizado de análise estabelecido nesta Instrução Normativa não impede que a Anvisa proceda à reavaliação, a qualquer momento, dos peticionamentos pela via ordinária de análise.

Art. 10 A decisão sobre as petições submetidas pelo procedimento otimizado de análise com base em práticas de confiança regulatória (Reliance) é de competência exclusiva da Anvisa e não está vinculada às decisões e às condições aprovadas pela AREE.

Art. 11. O descumprimento das disposições contidas nesta Instrução Normativa constitui infração sanitária, nos termos da [Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977](#), sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativas e penal cabíveis.

Art. 12. Esta Instrução Normativa entra em vigor 30 dias após a data de sua publicação.

ANTONIO BARRA TORRES
Diretor-Presidente

PUB D.O.U., 02/12/2024 - Seção 1

Este texto não substitui a Publicação Oficial.