



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

**www.anvisa.gov.br**

**Consulta Pública nº 65, de 01 de agosto de 2014**

**D.O.U de 04/08/2014**

A **Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, no uso das atribuições que lhe confere os incisos III e IV, do art. 15 da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, bem como o inciso III e §§ 1º e 3º do art. 5º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 650 da ANVISA, de 29 de maio de 2014, publicada no DOU de 02 de junho de 2014, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei nº 9.782, de 1999, o art. 35 do Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo em Anexo, conforme deliberado em reunião realizada em 29 de julho de 2014, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica estabelecido o prazo de 30(trinta) dias para envio de comentários e sugestões ao texto da Proposta de Resolução da Diretoria Colegiada que dispõe sobre ensaios clínicos com medicamentos conduzidos no Brasil, conforme Anexo.

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

Art. 2º A proposta de ato normativo estará disponível na íntegra no portal da Anvisa na internet e as sugestões deverão ser enviadas eletronicamente por meio do preenchimento de formulário específico, disponível no endereço: [http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id\\_aplicacao=16873](http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=16873)

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

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

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

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

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

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

*DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO*

## PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA

Processo nº: 25351.063107/2012-88

Assunto: da Proposta de Resolução da Diretoria Colegiada que dispõe sobre ensaios clínicos com medicamentos conduzidos no Brasil.

Agenda Regulatória 2013-2014: Tema nº 66

Regime de Tramitação: Comum

Área responsável: GGMed

Relator: Dirceu Brás Aparecido Barbano

**RESOLUÇÃO RDC Nº** , **DE** **DE** **DE 201**

DISPÕE SOBRE O REGULAMENTO PARA A REALIZAÇÃO DE  
ENSAIOS CLÍNICOS COM MEDICAMENTOS NO BRASIL.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15 da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o inciso II e §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, e suas atualizações, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei n.º 9.782, de 1999, no art. 35 do Decreto n.º 3.029, de 16 de abril de 2009, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, em reunião realizada em .... de ..... de 201..., adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

### **Capítulo I**

#### **DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS**

##### **Seção I**

##### **Objetivo**

Art. 1º Esta Resolução tem o objetivo de definir os procedimentos e requisitos para realização de ensaios clínicos com medicamentos, incluindo o dossiê de desenvolvimento clínico de medicamento (DDCM) a ser aprovado pela ANVISA.

##### **Seção II**

##### **Abrangência**

Art. 2º Esta Resolução é aplicável a todos os ensaios clínicos com medicamentos que terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil para fins de registro na ANVISA.

Parágrafo único. Ensaios clínicos com medicamentos registrados no Brasil deverão seguir todas as disposições desta Resolução quando fornecerem subsídios para:

- I- Nova indicação terapêutica;
- II- Nova via de administração;
- III- Nova concentração;
- IV- Nova forma farmacêutica;

- V- Ampliação de uso;
- VI- Nova posologia;
- VII- Qualquer alteração pós-registro, incluindo renovação de registro.

Art. 3º Os ensaios clínicos pós-comercialização (fase IV) não são objeto primário desta norma estando sujeitos apenas à Notificação de ensaio clínico. Fica estabelecido que o início destes ensaios deva ocorrer somente após a obtenção das aprovações éticas de acordo com a legislação vigente.

§ 1º. Excetua-se do disposto acima, os ensaios clínicos de fase IV envolvendo vacinas e ensaios que objetivem avaliar eficácia e segurança para fins de registro ou revalidação, os quais são considerados como de fase III.

§ 2º Nos casos de ensaios clínicos de fase IV cujo medicamento já possua um DDCM aprovado na ANVISA, a petição de Notificação deve ser vinculada ao DDCM.

§ 3º Ensaios clínicos de fase IV e observacionais que não fazem parte de um DDCM previamente aprovado e que envolvam procedimentos de importação, estarão sujeitos à Notificação de ensaio clínico e emissão de um Comunicado Especial Específico (CEE) em até 30 dias úteis, a partir da data de recebimento da notificação pela área competente da ANVISA.

Art. 4º Esta Resolução não é aplicável a estudos de bioequivalência e biodisponibilidade relativa, ensaio clínico com cosméticos, com produtos para saúde, com alimentos, com terapia gênica e células-tronco, devendo estes seguir regulamentações específicas.

Art. 5º A ANVISA poderá emitir orientações sobre a aplicabilidade desta Resolução para casos específicos de ensaios clínicos com medicamentos.

### **Seção III** **Definições**

Art. 6º Para efeito desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

I- Auditoria - uma análise sistemática e independente das atividades e documentos relativos ao estudo para determinar se as atividades avaliadas foram desempenhadas e os dados registrados, analisados e relatados com precisão ao cumprir o protocolo, os procedimentos operacionais padrão do patrocinador, as Boas Práticas Clínicas (BPC) e as exigências regulatórias aplicáveis.

II- Boas Práticas Clínicas (BPC) – um padrão para o planejamento, a condução, a realização, o monitoramento, a auditoria, o registro, a análise e o relato de ensaios clínicos que fornece a garantia de que os dados e os resultados relatados têm credibilidade e precisão, e que os direitos, a integridade e o sigilo dos participantes do ensaio clínico estão protegidos, de acordo com as diretrizes de BPC harmonizadas no Documento das Américas e Manual de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização (Documento E6).

- III- Boas Práticas de Fabricação (BPF) - parte da Garantia da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro.
- IV- Boas Práticas de Laboratório (BPL) – sistema de qualidade que abrange o processo organizacional e as condições nas quais estudos não clínicos de saúde são planejados, desenvolvidos, monitorados, registrados, arquivados e relatados.
- V- Brochura do Investigador - compilação de dados clínicos e não clínicos sobre o(s) medicamento(s) experimental (ais), que tenham relevância para o seu estudo em seres humanos.
- VI- Centro de Ensaio Clínicos - organização pública ou privada, legitimamente constituída, devidamente cadastrada no CNES (Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde), na qual são realizados ensaios clínicos.
- VII- Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.
- VIII- Comitê Independente de Monitoramento de Dados - comitê independente para o monitoramento de dados que o patrocinador deve estabelecer para avaliar em intervalos regulares o progresso de um ensaio clínico, os dados de segurança e os pontos críticos para avaliar a eficácia e para recomendar a um patrocinador se um ensaio clínico deve ser continuado, modificado ou interrompido.
- IX- Comitê Independente de Monitoramento de Segurança - comitê independente, constituído para o monitoramento de dados específicos de segurança coletados de um ou mais ensaios clínicos em intervalos definidos. Recomenda ao patrocinador se um estudo deve ser continuado, modificado ou interrompido.
- X- Comunicado Especial (CE) - documento de caráter autorizador, emitido pela ANVISA, necessário para a execução do desenvolvimento clínico no Brasil e, quando aplicável, a solicitação de importação de produto(s) sob investigação. Será emitido um único CE por DDCM (Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento), no qual estarão mencionados todos os ensaios clínicos participantes do referido desenvolvimento.
- XI- Comunicado Especial Específico (CEE) - documento de caráter autorizador, emitido pela ANVISA, necessário para a solicitação de importação de produto(s) sob investigação para um ensaio clínico sujeito ao regime de notificação.
- XII- Desvio ao protocolo de ensaio clínico: Qualquer incumprimento dos procedimentos ou requisitos definidos na versão do protocolo de ensaio clínico aprovada, sem implicações maiores na integridade do ensaio, na qualidade dos dados ou nos direitos e segurança dos participantes do ensaio clínico.
- XIII- 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.
- XIV- Emenda - qualquer proposta de modificação em um protocolo de ensaio clínico original, apresentada sempre com a justificativa que a motivou podendo ser substancial ou não.
- XV- 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(s) produto(s) sob investigação e/ou identificar qualquer reação adversa ao(s) produto(s) sob investigação e/ou estudar a

absorção, distribuição, metabolismo e excreção do(s) produto(s) sob investigação para verificar sua segurança e/ou eficácia.

XVI- Evento Adverso - qualquer ocorrência médica adversa em um paciente ou participante do ensaio clínico a quem um produto farmacêutico foi administrado e que não necessariamente tenha uma relação causal ao tratamento. Como resultado, um evento adverso (EA) pode ser qualquer sinal, sintoma, ou doença desfavorável e não intencional (incluindo uma descoberta anormal no laboratório), associada com o uso de um produto medicinal sob investigação, quer seja relacionada a ele ou não.

XVII- Evento Adverso Grave - aquele em que resulte qualquer experiência adversa com medicamentos ou produtos biológicos ou dispositivos, ocorrendo em qualquer dose e que resulte em qualquer um dos seguintes desfechos:

a) óbito;

b) evento adverso potencialmente fatal (aquele que, na opinião do notificante, coloca o indivíduo sob risco imediato de morte devido ao evento adverso ocorrido);

c) incapacidade/invalidade persistente ou significativa;

d) exige internação hospitalar do paciente ou prolonga internação;

e) anomalia congênita ou defeito de nascimento;

XVIII- Evento Adverso Inesperado - evento não descrito como reação adversa na brochura ou bula do medicamento experimental.

XIX- Formulário de Relato de Caso (FRC): documento impresso, ótico ou eletrônico destinado a registrar todas as informações sobre cada participante do ensaio clínico que, de acordo com o protocolo de ensaio clínico, devem ser relatadas ao patrocinador.

XX- Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) - qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo. Tais substâncias podem exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano.

XXI- Investigador - pessoa capacitada e treinada (dependendo da área do ensaio clínico) responsável pela coordenação e condução do protocolo de ensaio clínico, de acordo com as descrições apresentadas no dossiê autorizado pela ANVISA. A responsabilidade do investigador é indelegável, indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XXII- Investigador-Patrocinador - pessoa física responsável pela condução e coordenação de ensaios clínicos, isoladamente ou em um grupo, realizados mediante a sua direção imediata de forma independente, desenvolvidos com recursos financeiros e materiais próprios do investigador ou de entidades nacionais ou internacionais de fomento à pesquisa, e outras entidades sem fins lucrativos.

XXIII- 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.

XXIV- Monitoria - verificação periódica de qualquer das partes envolvidas na condução de um ensaio clínico com o objetivo de confirmar o cumprimento das Boas Práticas Clínicas e os regulamentos correspondentes.

XXV- Organização Representativa de Ensaio clínico (ORPC) - toda empresa regularmente instalada em território nacional contratada pelo patrocinador ou pelo investigador-patrocinador, que assuma parcialmente ou totalmente, junto à ANVISA, as atribuições do patrocinador do ensaio clínico.

XXVI- Patrocinador - pessoa física ou jurídica, pública ou privada que apoia a pesquisa, mediante ações de financiamento, infraestrutura, recursos humanos ou apoio institucional.

XXVII- Placebo – uma formulação inerte, administrada ao participante do ensaio clínico com a finalidade de ser comparada ao medicamento experimental.

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

XXIX- 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.

XXX- Relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental - relatório periódico harmonizado contendo informações de segurança de um medicamento experimental (incluindo medicamentos comercializados que estão sob estudo mais aprofundado).

XXXI- Violação ao protocolo de ensaio clínico: Desvio ao protocolo de ensaio clínico que possa afetar a qualidade dos dados, que comprometa a integridade do estudo ou que possa afetar a segurança ou os direitos dos participantes do ensaio clínico.

## **CAPÍTULO II DAS RESPONSABILIDADES**

Art. 7º As responsabilidades relacionadas neste capítulo abrangem aquelas definidas nas Boas Práticas Clínicas, sem prejuízo das demais responsabilizações éticas e legais.

### **SEÇÃO I RESPONSABILIDADES DO PATROCINADOR**

Art. 8º O patrocinador é responsável pelas informações necessárias para a correta execução do DDCM, pela seleção de investigadores e centros qualificados, garantindo, assim, que os ensaios clínicos sejam conduzidos de acordo com os protocolos, com as Boas Práticas Clínicas e Boas Práticas de Laboratório.

Art. 9º O patrocinador deve utilizar profissionais qualificados para supervisionar a condução geral dos ensaios clínicos, gerenciar os dados, conduzir a análise estatística e preparar os relatórios.

Art. 10º O patrocinador deve implementar a garantia de qualidade e controle de qualidade em todas as instituições envolvidas no ensaio clínico.

Art. 11 O patrocinador deve constituir um comitê independente de monitoramento de dados para avaliar o progresso de um ensaio clínico, incluindo os dados de segurança e eficácia, bem como recomendar ao patrocinador se continua, modifica ou interrompe um ensaio.

Art. 12 O patrocinador deve manter os dados do ensaio clínico em arquivo, físico ou digital, por um período de 5 anos após a última aprovação de uma solicitação de registro no Brasil.

Parágrafo único. Em caso de descontinuação do desenvolvimento clínico ou de sua conclusão não seguida de pedido de registro o patrocinador deve manter os dados do ensaio clínico em arquivo, físico ou digital, por pelo menos dois anos após a descontinuação ou conclusão formal.

Art. 13 O patrocinador é responsável por todos os ônus relacionados com procedimentos e exames, especialmente aqueles de diagnóstico, tratamento e internação do participante do ensaio clínico e outras ações necessárias para a resolução dos eventos adversos estando eles relacionados ou não com o medicamento experimental.

Art. 14 O patrocinador deve prover indenização aos participantes do ensaio clínico que vierem a sofrer qualquer tipo de dano, previsto ou não, resultante de sua participação.

Art. 15 O patrocinador deve assegurar que os dados obtidos sobre segurança e eficácia do medicamento experimental são suficientes para apoiar a exposição humana pela via de administração proposta, pela dosagem escolhida, pela duração do tratamento proposto e na população a ser estudada.

Art. 16 O patrocinador deve assegurar que o medicamento experimental e placebo sejam fabricados de acordo com BPF e sejam codificados e rotulados de forma a proteger o cegamento, se aplicável, e os caracterize como produtos sob investigação clínica.

Parágrafo único. O patrocinador deve utilizar comparadores ativos fabricados de acordo com as BPF.

Art. 17 O patrocinador é responsável por importar o quantitativo necessário para execução do ensaio clínico e por distribuir o(s) produto(s) sob investigação apenas às instituições informadas no Dossiê do Ensaio Clínico e autorizadas pelos Comitês de Ética.

Art. 18 O patrocinador deve garantir a monitoria adequada dos ensaios clínicos.

Art. 19 O patrocinador deve assegurar terapia apropriada e acompanhamento aos participantes do ensaio clínico, bem como informar imediatamente os envolvidos no ensaio, quando este for finalizado prematuramente ou suspenso por qualquer motivo.

Art. 20 O patrocinador pode transferir suas funções para uma ORPC. Quaisquer funções relacionadas ao ensaio clínico que sejam transferidas a uma ORPC e assumida por esta devem ser especificadas por escrito em contrato assinado pelo patrocinador e ORPC.

## **Seção II**

### **Responsabilidades do Investigador**

Art. 21 O investigador deve conduzir o ensaio clínico de acordo com o protocolo acordado com patrocinador, com as Boas Práticas Clínicas, com as exigências regulatórias e éticas aplicáveis e vigentes.

Art. 22 O investigador deve supervisionar pessoalmente o ensaio clínico.

Art. 23 O investigador deve permitir a realização de monitorias, auditorias e inspeções.

Art. 24 O investigador deve assegurar a assistência médica adequada aos participantes do ensaio clínico quanto a quaisquer eventos adversos, incluindo valores laboratoriais clinicamente significativos, sem qualquer ônus para o participante.

Art. 25 O investigador é responsável por utilizar os produtos sob investigação somente no âmbito do ensaio clínico e armazenar conforme especificação do patrocinador e em consonância com as exigências regulatórias aplicáveis.

### **Seção III**

#### **Responsabilidades do Investigador-Patrocinador**

Art. 26 No caso de ensaio clínico desenvolvido por investigador-patrocinador, a instituição com a qual ele tenha vínculo será o patrocinador primário.

§ 1º O patrocinador primário pode delegar responsabilidades ao investigador que será responsável pela condução do ensaio clínico na instituição. Nesse caso, o investigador-patrocinador será o patrocinador secundário.

§ 2º Em caso de delegação de responsabilidades e atividades, deverá ser firmado contrato entre as partes.

§ 3º O patrocinador primário não pode delegar atividades de garantia da qualidade, auditorias e monitoria dos ensaios clínicos ao investigador-patrocinador.

§ 4º O patrocinador primário deve apresentar em sua estrutura, no mínimo, as seguintes unidades:

- I - Gerenciamento de eventos adversos;
- II - Gerenciamento do projeto;
- III - Gerenciamento dos dados;
- IV - Treinamento;
- V - Tecnologia da informação;
- VI - Garantia da qualidade;
- VII - Monitoria.

§ 5º A área de garantia da qualidade deve ter autonomia e estar subordinada apenas ao patrocinador primário.



§ 6º A instituição referida no *caput* deve ser aquela na qual o ensaio clínico será realizado.

§ 7º Em casos de hospitais de ensino, o patrocinador primário é a universidade a qual o hospital está vinculado.

§ 8º As responsabilidades relacionadas neste artigo não excluem o disposto no capítulo sobre responsabilidades do patrocinador e investigador.

Art. 27 No caso de doação de medicamentos para a realização de ensaio clínico, o doador assume as responsabilidades de patrocinador juntamente com a instituição.

#### **Seção IV**

##### **Estrutura do Centro de Ensaio Clínico**

Art. 28 O centro de ensaio clínico deve possuir instalações adequadas à condução do protocolo, no tocante à estrutura física, equipamentos, instrumentos e recursos humanos, e serem também condizentes à população do ensaio clínico (idosos, crianças, deficientes físicos, entre outros).

Art. 29 A direção da instituição deve ter ciência da condução do ensaio clínico.

#### **Capítulo III**

### **DOS REQUISITOS PARA SUBMISSÃO DO DOSSIÊ DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTO (DDCM)**

Art. 30 A documentação apresentada no DDCM deverá garantir a segurança e os direitos dos participantes em todas as fases do desenvolvimento clínico, a qualidade do medicamento experimental e dos dados obtidos nas fases clínicas de desenvolvimento para que estes permitam uma avaliação da eficácia e segurança do medicamento.

Art. 31 O DDCM pode ser apresentado à ANVISA em qualquer estágio do desenvolvimento clínico do medicamento, para uma ou mais fases de ensaios clínicos.

#### **Seção I**

##### **Requisitos Gerais para a Solicitação**

Art. 32 O patrocinador deverá submeter um DDCM à ANVISA somente no caso em que pretenda realizar ensaios clínicos com medicamentos em território nacional.

Parágrafo único. Nos casos de desenvolvimento clínico internacional, o patrocinador deverá submeter o DDCM à ANVISA somente quando já estiver programada a realização de pelo menos um ensaio clínico no Brasil.

Art. 33 Após o recebimento do DDCM pela área técnica competente, a ANVISA avaliará o DDCM em até 90 dias corridos.

§ 1º Caso não haja manifestação da ANVISA em até 90 dias corridos após o recebimento do DDCM pela área técnica, o desenvolvimento clínico pode ser iniciado no Brasil após as aprovações éticas pertinentes.

§ 2º Excetua-se do disposto acima, as submissões de desenvolvimento clínico nacional, desenvolvimento clínico de produtos biológicos - incluindo vacinas - e desenvolvimento clínico em fase I ou fase II, devendo estes aguardar aprovação da ANVISA antes do seu início no Brasil.

Art. 34 O DDCM deverá conter informações gerais a respeito do plano de desenvolvimento, produto sob investigação e protocolo(s) específico(s) de ensaio(s) clínico(s), de acordo com a Seção II deste capítulo.

Art. 35 O DDCM poderá ser submetido pelo patrocinador, investigador-patrocinador ou ORPC.

§ 1º O responsável pela submissão perante a ANVISA também deverá ser o responsável por todas as submissões subsequentes relacionadas ao DDCM.

§ 2º As submissões por ORPC somente poderão ser feitas quando o patrocinador não possuir filial no Brasil.

## **Seção II**

### **Conteúdo e Formato da Solicitação**

Art. 36 O DDCM submetido à ANVISA deverá ser composto pelos seguintes documentos

I - Formulário de Petição devidamente preenchido, de acordo com modelo disponível no sítio eletrônico da ANVISA.

II - Comprovante de pagamento, ou de isenção, da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS), mediante Guia de Recolhimento da União (GRU).

III - Plano de desenvolvimento do medicamento contendo uma breve descrição do princípio ativo, tipo de medicamento (biológico, sintético ou fitoterápico), mecanismo de ação, classe terapêutica, via de administração e indicações a serem estudadas; objetivos gerais e a duração planejada para o desenvolvimento clínico; uma descrição para cada ensaio clínico planejado contendo informações sobre fase, desenho, desfechos, comparadores, objetivos, população a ser estudada, hipótese(s), número estimado de participantes e planejamento estatístico; riscos já conhecidos a respeito do medicamento experimental baseado em dados toxicológicos em animais, ensaios clínicos já realizados ou classe terapêutica estudada; avaliação de risco/benefício relacionada ao plano de desenvolvimento.

IV - Brochura do investigador contendo uma breve descrição do medicamento experimental, da formulação, incluindo fórmula estrutural, se conhecida; efeitos farmacológicos e toxicológicos do medicamento experimental em animais e em seres humanos, quando aplicável; informações de segurança e eficácia em humanos obtidos a partir de ensaios clínicos já realizados; descrição dos possíveis riscos e eventos

adversos relacionados ao medicamento experimental, baseados em experiências anteriores, bem como precauções ou acompanhamentos especiais a serem seguidos durante o desenvolvimento.

V - Um resumo sobre os aspectos de segurança baseados na experiência prévia em seres humanos com o medicamento experimental (por exemplo, programas de acesso expandido e uso compassivo), bem como a experiência pós-comercialização em outros países, se aplicável.

VI- Informações a respeito da interrupção do desenvolvimento ou retirada do mercado do medicamento experimental de qualquer país, por motivos de segurança ou falha na eficácia, se aplicável. Os países onde houve a descontinuidade do acesso deverão ser identificados, bem como os motivos para a interrupção/retirada do produto.

VII - Dossiê do produto sob investigação contendo os seguintes documentos:

a) Descrição do princípio ativo, incluindo suas características físico-químicas, organolépticas e biológicas; nome e endereço do fabricante; método geral de obtenção; metodologia analítica validada e limites aceitáveis para garantir identidade, qualidade e pureza; resultados de estudos de estabilidade suficientes para assegurar a estabilidade durante os ensaios clínicos planejados.

b) Descrição do medicamento experimental, incluindo uma lista de todos os componentes ativos e inativos com suas respectivas funções, inclusive aqueles que não estejam presentes no medicamento acabado; composição quantitativa da formulação; descrição geral do processo de fabricação e embalagem com informações sobre a capacidade dos equipamentos e tamanho de lote; a metodologia analítica validada e limites aceitáveis para garantir identidade, qualidade e pureza do princípio ativo; resultados de estudos de estabilidade suficientes para assegurar a estabilidade durante os ensaios clínicos planejados.

c) Descrição do placebo, quando aplicável, incluindo sua composição, características organolépticas, processo de fabricação e controles analíticos.

d) Documentação referente ao controle de transmissibilidade de Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET), segundo as normas sanitárias vigentes ou justificativas da isenção deste documento.

e) Modelo do rótulo do(s) produto(s) sob investigação.

f) Análise crítica de estudos farmacológicos e toxicológicos não clínicos que garantam segurança para realização do desenvolvimento clínico proposto e informações sobre os locais de condução destes estudos, bem como onde seus registros estão disponíveis para consulta, incluindo uma declaração de que cada estudo foi realizado em conformidade com as Boas Práticas de Laboratório ou justificativa de ausência.

g) Análise crítica de ensaios clínicos já realizados, se aplicável, incluindo o embasamento de eficácia e segurança e avaliação do risco/benefício para a utilização do medicamento no desenvolvimento clínico proposto.

h) Nos casos em que um investigador-patrocinador desejar realizar um ensaio clínico com um medicamento que já possui um DDCM aprovado pela ANVISA, este poderá utilizar as informações já enviadas pelo detentor do DDCM inicial caso este o autorize, sem a necessidade de ressubmissão de toda a documentação. No caso de não ser apresentada uma autorização do detentor inicial, o investigador-patrocinador deverá submeter à ANVISA toda a informação necessária descrita neste inciso.

VIII - Dossiê(s) específico(s) para cada ensaio(s) clínico(s) a ser realizado no Brasil. Esses dossiês deverão ser protocolizados na forma de processos individuais, para cada ensaio clínico, vinculado ao processo do DDCM e deverão ser compostos dos seguintes documentos:

- a) Formulário de apresentação de ensaio clínico devidamente preenchido, disponível no sítio eletrônico da ANVISA.
- b) Comprovante de pagamento, ou de isenção, da TFVS, mediante GRU.
- c) Protocolo de ensaio clínico de acordo com as Boas Práticas Clínicas.
- d) Comprovante de registro do ensaio clínico na base de dados do Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos ou comprovante de submissão.
- e) Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.
- f) Formulário de Início e Fim de ensaio clínico, protocolizado na forma de petição secundária ao processo do ensaio clínico correspondente, no momento aplicável.

Art. 37 Todas as informações e documentos submetidos à ANVISA devem estar no idioma português.

Art. 38 A ANVISA poderá, a qualquer momento, solicitar outras informações que julgar necessárias para sua avaliação e monitoramento do desenvolvimento clínico.

#### **Capítulo IV DAS MODIFICAÇÕES**

Art. 39 As modificações substanciais do DDCM deverão ser protocolizadas junto à ANVISA e deverão aguardar manifestação da ANVISA antes de sua implementação, de acordo com o disposto no Art. 33.

Art. 40 Para efeito desta Resolução, as modificações substanciais consistem em:

- I- Inclusão e exclusão de protocolo(s) de ensaio(s) clínico(s) do plano de desenvolvimento.
- II- Alterações que potencialmente geram impacto na qualidade e segurança do produto sob investigação.

Art. 41 As modificações do DDCM oriundas de recomendações ou alertas emitidos por autoridades sanitárias deverão ser notificadas antes de serem implementadas e poderão ser executadas independente da manifestação prévia da ANVISA.

#### **Capítulo V DAS EMENDAS**

Art. 42 Todas as emendas a um protocolo de ensaio clínico devem ser apresentadas à ANVISA acompanhadas da carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Art. 43 Emendas substanciais a um protocolo de ensaio clínico deverão ser protocolizadas junto à ANVISA e deverão aguardar manifestação da ANVISA antes de sua implementação, de acordo com o disposto no Art. 33.

Parágrafo único. As emendas substanciais devem ser submetidas à ANVISA na forma de petição secundária anexada ao processo do respectivo protocolo de ensaio clínico ao qual está vinculada.

Art. 44 Para efeito desta Resolução uma emenda será considerada substancial quando um ou mais dos critérios a seguir forem atendidos:

I- Alteração no protocolo de ensaio clínico que interfira na segurança ou na integridade física ou mental dos participantes.

II- Alteração no valor científico do protocolo de ensaio clínico.

III- Modificação de conduta ou gestão de ensaio clínico.

IV-

Art. 45 As emendas ao protocolo de ensaio clínico não consideradas substanciais devem ser apresentadas à ANVISA como parte do relatório anual do ensaio.

## **Capítulo VI DAS SUSPENSÕES E CANCELAMENTOS**

Art. 46 O patrocinador poderá cancelar ou suspender um DDCM a qualquer momento, desde que encaminhadas as devidas justificativas técnico-científicas, bem como um plano de acompanhamento dos participantes dos ensaios clínicos já iniciados.

§ 1º Uma vez cancelado um DDCM, nenhum ensaio clínico a ele relacionado poderá ser continuado.

§ 2º Caso um DDCM seja cancelado por motivos de segurança, o patrocinador deverá justificar técnico e cientificamente as razões para o cancelamento e apresentar as medidas para minimização/mitigação de risco aos participantes dos ensaios clínicos.

Art. 47 O patrocinador deverá notificar a ANVISA sobre a decisão de suspender ou cancelar um protocolo de ensaio clínico. Após decisão de suspensão ou cancelamento, o patrocinador deverá notificar a ANVISA no prazo máximo de 15 dias corridos.

Art. 48 Nos casos de suspensão temporária do ensaio clínico como medida imediata de segurança, o patrocinador deve notificar à ANVISA no prazo de 7 dias corridos a contar da data de suspensão do ensaio, justificando os motivos.

§ 1º As razões, a abrangência, a interrupção do tratamento e a suspensão do recrutamento de participantes devem estar explicadas com clareza na notificação de suspensão temporária.

Art. 49 As solicitações de reativação de protocolos de ensaios clínicos suspensos devem ser encaminhadas à ANVISA acompanhadas das devidas justificativas para que o ensaio possa ser reiniciado. O ensaio poderá ser reiniciado somente após aprovação pela ANVISA.

Art. 50 A ANVISA poderá, a qualquer momento, encerrar ou suspender o DDCM ou qualquer ensaio clínico vinculado, se julgar que as condições de aprovação não foram atendidas ou houver relatos de

segurança/eficácia que afetem significativamente os participantes do ensaio clínico ou a validade científica de dados obtidos.

## **Capítulo VII**

### **DO MONITORAMENTO DE SEGURANÇA E ALERTAS**

#### **Seção I**

##### **Do Monitoramento de Eventos Adversos**

Art. 51 O patrocinador deve monitorar todos os eventos adversos, inclusive os eventos adversos não graves durante o desenvolvimento do medicamento.

Art. 52 O patrocinador e/ou o comitê independente de monitoramento de segurança deve coletar e avaliar sistematicamente dados agregados de eventos adversos ocorridos no ensaio clínico para verificar se o evento ocorre com maior frequência no grupo experimental em relação ao controle, notificando à ANVISA nos relatórios periódicos.

Art. 53 O patrocinador deverá estabelecer um plano para detecção de eventos adversos tardios, contendo o período de acompanhamento após o último dia de administração do tratamento experimental.

Parágrafo único. No caso de gravidez o investigador e o patrocinador devem acompanhar a participante e o filho.

#### **Subseção I**

##### **Das Medidas Imediatas**

Art. 54 No caso de evento adverso grave ocorrido durante a condução do ensaio clínico em todas as fases de desenvolvimento do medicamento, o patrocinador e o investigador devem adotar medidas imediatas de segurança para proteger os participantes do ensaio clínico contra qualquer risco iminente.

§ 1º Essas medidas incluem a suspensão temporária do ensaio clínico para investigar o caso, a notificação de eventos adversos e, quando necessária, a inclusão de medidas adicionais de monitoramento.

§ 2º É necessário informar na notificação do evento adverso, quais medidas foram adotadas, o plano de ação na ocorrência de novos eventos daquele tipo, dados do local onde houve o atendimento, juntamente com outros dados requisitados no formulário para notificação, especialmente aqueles que possibilitem a rastreabilidade do evento e do participante acometido.

Art. 55 A notificação de eventos adversos graves inesperados, possíveis, prováveis ou definidos independe da submissão de brochura do investigador, emendas, relatórios ou término precoce do ensaio clínico.

Art. 56 É obrigatório que o desenvolvimento de ensaios clínicos seja acompanhado por comitês independentes de monitoramento segurança e suas recomendações devem ser reportadas à ANVISA pelo patrocinador.

## **Subseção II**

### **Da Notificação de Eventos Adversos pelo Investigador**

Art. 57 O investigador deve comunicar a ocorrência de todos os eventos adversos ao patrocinador, exceto aqueles listados na brochura do investigador identificados como sem necessidade de notificação imediata e aqueles que seriam desfechos do ensaio clínico.

§ 1º No caso de óbito de participante, o investigador deve informar o patrocinador no prazo estabelecido pelo Art. 61, devendo fornecer qualquer informação que for requisitada.

§ 2º Na ocorrência de evento adverso grave, o investigador deve enviá-lo ao patrocinador no prazo estabelecido no Art. 61, manifestando ainda sua opinião em relação à causalidade entre o evento adverso e o produto sob investigação.

§ 3º Os eventos adversos e/ou anormalidades em resultados de exames laboratoriais identificados no protocolo de ensaio clínico como críticos para avaliações de segurança devem ser relatados ao patrocinador de acordo com os períodos e requisitos estabelecidos no protocolo.

Art. 58 Todos os eventos adversos graves e não graves devem ser tratados e os participantes acometidos acompanhados pelo investigador principal e sua equipe até sua resolução.

## **Subseção III**

### **Da Notificação de Eventos Adversos pelo Patrocinador**

Art. 59 O patrocinador deve notificar à ANVISA os eventos adversos graves inesperados ocorridos no território nacional, cuja causalidade seja possível, provável ou definida em relação ao produto sob investigação.

Parágrafo único. O patrocinador deve manter todos os registros detalhados dos eventos adversos relatados pelos investigadores. A ANVISA poderá solicitar tais registros a qualquer momento.

Art. 60 O patrocinador deve informar todos os investigadores envolvidos no ensaio clínico sobre os eventos adversos graves inesperados, possíveis, prováveis ou definidos e adotar os procedimentos para atualização da brochura do investigador, além de reavaliar os riscos e benefícios para os participantes.

## **Subseção IV**

### **Dos Prazos**

Art. 61 O investigador deve informar ao patrocinador sobre os eventos adversos graves no prazo de até 24h a contar da data de conhecimento do evento.

Art. 62 O patrocinador deve garantir que todas as informações relevantes sobre eventos adversos graves inesperados, possíveis, prováveis ou definidos, fatais ou que ameacem a vida, sejam documentados e notificados à ANVISA em no máximo 7 dias corridos a contar da data de conhecimento do caso pelo patrocinador.

Parágrafo único. As informações sobre o acompanhamento dos eventos acima deverão ser incluídas na notificação em até 8 dias corridos após sua notificação.

Art. 63 Todos os outros eventos adversos graves inesperados, possíveis, prováveis ou definidos em relação aos produtos sob investigação deverão ser notificados à ANVISA em até 15 dias corridos a contar do conhecimento do patrocinador.

## **Subseção V**

### **Disposições Gerais**

Art. 64 Os eventos adversos ocorridos em ensaios clínicos cujos medicamentos experimentais sejam registrados, devem também ser notificados no sistema de farmacovigilância pós-comercialização da ANVISA.

## **Seção II**

### **Relatórios de Acompanhamento**

#### **Subseção I**

#### **Relatórios de Acompanhamento de Protocolos de Ensaios Clínicos**

Art. 65 O patrocinador deverá enviar à ANVISA relatórios anuais de acompanhamento contendo as seguintes informações, de forma tabulada, para cada protocolo de ensaio clínico em andamento no Brasil: título do ensaio clínico, código do protocolo, status de recrutamento de participantes do ensaio clínico, discriminação do número de participantes recrutados por centro, número e descrição das violações ao protocolo por centro, relação de eventos adversos graves ocorridos por centro, descrição dos eventos adversos no período avaliado, identificando os participantes do ensaio clínico com os códigos utilizados no Formulário de Relato de Caso adotado no protocolo de ensaio clínico.

§ 1º O relatório anual de acompanhamento de protocolo de ensaio clínico deve ser submetido à ANVISA na forma de petição secundária anexada ao processo do respectivo protocolo ao qual está vinculado.

§ 2º O relatório anual deve ser protocolizado no prazo máximo de 30 dias corridos tendo como referência de anualidade a data de notificação de início do ensaio clínico.

Art. 66 - Após a conclusão, por quaisquer razões, das atividades de um protocolo de ensaio clínico no Brasil, o patrocinador deverá submeter à ANVISA um relatório final contendo as seguintes informações: título do ensaio clínico, código do protocolo, discriminação do número de participantes recrutados por centro, número e descrição das violações ao protocolo, relação de eventos adversos e/ou anormalidades laboratoriais ocorridos por centro, relação dos eventos adversos e causas dos desvios de protocolo identificando participantes do ensaio clínico com os códigos utilizados no Formulário de Relato de Caso



adotado no protocolo de ensaio clínico, os resultados obtidos na mensuração do desfecho primário de eficácia para cada participante do ensaio clínico, racional para o término prematuro do desenvolvimento no Brasil ou no mundo, quando aplicável.

§ 1º O relatório final de protocolo de ensaio clínico deve ser submetido à ANVISA na forma de petição secundária anexada ao processo do respectivo protocolo ao qual está vinculado.

§ 2º O relatório final deve ser protocolizado após a conclusão das atividades de um protocolo de ensaio clínico no Brasil, independente da continuidade em outros países, no prazo máximo de 90 dias corridos após a última visita de participante do ensaio clínico.

Art. 67 A ausência de submissão e o não cumprimento dos prazos estabelecidos nos artigos 65 e 66 acarretará o cancelamento do DDCM pela ANVISA.

## **Subseção II**

### **Relatório de Desenvolvimento de Medicamento**

Art. 68 O patrocinador deverá enviar à ANVISA relatórios anuais relativos ao desenvolvimento do medicamento experimental.

§ 1º - Os relatórios anuais devem ser protocolizados no prazo máximo de 30 dias corridos tendo como referência de anualidade a data de aprovação do DDCM pela ANVISA.

## **Capítulo VIII**

### **DAS INSPEÇÕES**

#### **Seção I**

#### **Inspeções para Verificar o Cumprimento de Boas Práticas Clínicas**

Art. 69 Com o objetivo de garantir a proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes do ensaio clínico, bem como a precisão e confiabilidade dos dados a serem obtidos ou submetidos para o registro sanitário, a ANVISA poderá realizar inspeções em Boas Práticas Clínicas nos centros de ensaios clínicos, patrocinador, Comitês de Ética em Pesquisa, ORPC, laboratórios e em outras instituições envolvidas no desenvolvimento do produto para verificar o grau de adesão à legislação brasileira vigente e o cumprimento das Boas Práticas Clínicas, além de assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica e ao Estado.

Parágrafo único. As inspeções em Boas Práticas Clínicas seguirão as diretrizes de BPC harmonizadas no Documento das Américas, Manual de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização (Documento E6) e em guias específicos de inspeção em BPC publicados pela ANVISA.

**Seção II**  
**Inspecções para Verificar o Cumprimento de Boas Práticas De Fabricação de Produtos sob**  
**Investigação**

Art. 70 A ANVISA poderá também realizar inspecções em Boas Práticas de Fabricação do produto sob investigação a fim de verificar as informações químicas, de produção e de controle de qualidade informados no DDCM e se o medicamento experimental é suficientemente seguro para permitir a administração aos participantes do ensaio clínico.

Parágrafo único. A ANVISA publicará guias com recomendações sobre a produção e os procedimentos de controle de qualidade do medicamento experimental a serem observadas em cada fase do desenvolvimento.

**Capítulo IX**  
**DA IMPORTAÇÃO**

Art. 71 A importação dos produtos sob investigação para uso exclusivo em ensaio clínico deverá submeter-se à fiscalização pela autoridade sanitária em exercício no local de desembarço.

Art. 72 Os seguintes documentos deverão ser apresentados após a chegada do(s) produto(s) sob investigação no território nacional:

I - Cópia do Comunicado Especial (CE) ou Comunicado Especial Específico (CEE) emitido pela área técnica competente da ANVISA em sua sede;

II – Nos casos de importações realizadas por outros que não o detentor do DDCM, deve ser apresentado o contrato de delegação de responsabilidades de importação assinado por ambas as partes;

III - Termo de responsabilidade para importação destinada à pesquisa clínica disposto em regulamento sanitário específico;

IV - Conhecimento de carga embarcada - Carga embarcada aérea, Carga embarcada aquática ou Carga embarcada terrestre;

V - Certificado de análise;

VI - Autorização de acesso para inspecção, de acordo com a regulamentação fiscal pertinente, quando couber;

VII - Fatura comercial, quando aplicável.

Art. 73 A autoridade sanitária competente em exercício no local de desembarço do(s) produto(s) sob investigação verificará o cumprimento do atendimento às indicações de rotulagem e embalagem, transporte

e armazenagem, de acordo com a regulamentação do produto perante a ANVISA, ou, subsidiariamente àquelas fornecidas pelo fabricante ou patrocinador.

§ 1º Para os medicamentos importados produzidos por outro fabricante que não o importador ou patrocinador do ensaio clínico o certificado de análise do produto acabado poderá ser substituído por:

- a) Cópia da nota fiscal de compra do medicamento, especificando todos os lotes; e
- b) Declaração, contendo número dos lotes, nome do princípio ativo e nome comercial, se aplicável, dos produtos conforme são comercializados no mercado estrangeiro, assinada pelo responsável técnico.

§ 2º Nas embalagens secundárias e externas utilizadas para a movimentação e transporte dos produtos de que trata este Capítulo deverão constar:

- a) Número do protocolo de ensaio clínico ao qual o produto sob investigação está submetido;
- b) Quantidade de material importado;
- c) Informações sobre cuidados especiais para armazenagem, como temperatura, umidade, luminosidade;
- d) Informações sobre forma física ou forma farmacêutica referentes à apresentação do(s) produto(s);
- e) Informações sobre prazo de validade;
- f) Número de lote ou número de série.

Art. 74 A informação qualitativa e as especificações dos produtos sob investigação a serem utilizados no ensaio clínico serão informadas no Comunicado Especial (CE).

§ 1º Em caso de alteração dos produtos sob investigação e suas especificações informadas no CE, essa informação deverá ser notificada à área técnica competente da ANVISA em sua sede. O CE atualizado deverá ser apresentado no local de desembarço.

§ 2º A informação sobre os produtos sob investigação a serem importados deverá ser realizada por protocolo de ensaio clínico que compõe o DDCM.

Art. 75 A importação de produtos sob investigação sujeitos ao controle especial deverão ter autorização prévia de embarque pela área técnica responsável na ANVISA.

Art. 76 É responsabilidade do patrocinador a destruição ou devolução dos medicamentos e produtos que não foram utilizados no ensaio clínico.

Art. 77 Será vedada a entrada no território nacional de produtos sob investigação não regularizados perante a área técnica competente da ANVISA em sua sede, para fins de ensaios clínicos regulamentados por esta Resolução.

## **Capítulo X**

### **DISPOSIÇÕES TRANSITÓRIAS**

Art. 78 Os detentores de processos de anuência em pesquisa clínica protocolizados na ANVISA em data anterior a publicação desta Resolução e que ainda aguardam análise técnica deverão peticionar um DDCM vinculando a este todos os processos referentes ao medicamento experimental, para que estes possam ser avaliados de acordo com esta Resolução.

Art. 79 Ao protocolizar um DDCM, o detentor deve vincular todos os processos de anuência em pesquisa clínica relacionados ao medicamento experimental que por ventura já tenham sido submetidos à avaliação da ANVISA em algum momento.

Art. 80 Os processos de anuência em pesquisa clínica já aprovados pela ANVISA deverão seguir a Resolução vigente a época de sua aprovação até que o processo seja inserido em um DDCM, se aplicável.

## **Capítulo XI**

### **DISPOSIÇÕES FINAIS**

Art. 81 O patrocinador deve informar à ANVISA, por meio de notificação específica, as datas de início e término dos ensaios clínicos num prazo de até 30 dias corridos das respectivas datas de início e término dos ensaios clínicos no Brasil.

Art. 82 Casos omissos serão resolvidos à luz das demais normas nacionais e de diretrizes internacionais.

Art. 83 O não cumprimento do disposto nesta Resolução implica em infração sanitária, ficando o infrator sujeito às penalidades previstas na Lei nº 6.437 de 20 de agosto de 1977.

Art. 84 Revoga-se a RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 39, DE 5 DE JUNHO DE 2008, RESOLUÇÃO RDC Nº 36, DE 27 DE JUNHO DE 2012 e INCISOS 1. e 1.1. da SEÇÃO I do CAPÍTULO XXVI da RESOLUÇÃO RDC Nº 81, DE 5 DE NOVEMBRO DE 2008.

Art. 85 Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.