

**Nº 133 - DOU – 15/07/22 - Seção 1 – p.127**

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**  
**AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA**  
**DIRETORIA COLEGIADA**

**INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 163, DE 13 DE JULHO DE 2022**

Define, de forma complementar à Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 732, de 7 de julho de 2022, os critérios de controle especial para a realização de estudos e pesquisas, incluindo testes laboratoriais e ensaios com lenalidomida e demais substâncias constantes da lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, bem como os medicamentos que as contenham, exceto talidomida.

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 da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 187, VII, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Instrução Normativa, conforme deliberado em reunião realizada em 6 de julho de 2022, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

**CAPÍTULO I**

**OBJETIVO**

Art. 1º Esta Instrução Normativa define, de forma complementar à Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 732/2022, os critérios de controle especial para a realização de estudos e pesquisas, incluindo testes laboratoriais e ensaios, com lenalidomida e demais substâncias da lista C3 do Anexo I da Portaria SVS 344, de 12 de maio de 1998, bem como os medicamentos que as contenham, ou norma que vier a substituí-la, exceto talidomida.

§1º. Os estudos que envolvam as demais substâncias constantes da Lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998, e de suas atualizações, com exceção da talidomida, deverão seguir o disposto nesta Instrução Normativa.

§2º. A identificação de potencial teratogênico de determinada substância, em qualquer fase de estudos, deverá motivar a solicitação de análise à GPCON da sua inclusão na lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998.

**CAPÍTULO II**

**ENSAIOS E ESTUDOS IN VITRO NO BRASIL**

Art. 2º Para a condução de ensaios e estudos in vitro no Brasil, durante a fase de desenvolvimento de medicamentos à base de lenalidomida e demais substâncias constantes da lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998, exceto talidomida, a empresa responsável pelos estudos deve possuir Autorização Especial, de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 16, de 1º de abril de 2014, ou norma que vier a substituí-la.

**CAPÍTULO III**

**CENTROS DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA**

Art. 3º Para a realização dos estudos de Equivalência Farmacêutica com medicamentos à base de lenalidomida e demais substâncias constantes da lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998, exceto talidomida, o Centro de Equivalência Farmacêutica deve:

I - possuir Autorização Especial, de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 96, de 29 de julho de 2016 e com a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 16, de 2014, ou normas que vierem a substituí-las;

II - estar devidamente habilitado por esta Anvisa, de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 67, de 23 de março de 2016, ou norma que vier a substituí-la;

III - possuir habilitação a qual contemple, em seu escopo, a realização de ensaios em medicamentos citotóxicos ou antineoplásicos.

**CAPÍTULO IV**

## PATROCINADOR DO ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA / BIOEQUIVALÊNCIA

Art. 4º Para a realização de estudos de Biodisponibilidade relativa / Bioequivalência com medicamentos à base de lenalidomida e demais substâncias constantes da lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998, exceto talidomida, no Brasil, a empresa patrocinadora do estudo deve:

I - possuir Autorização Especial, de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC 16, de 2014, ou norma que vier a substituí-la;

II - Apresentar documentação com medidas de minimização de riscos, a fim de evitar a exposição embrionária e fetal a este medicamento;

III - qualificar os Centros de Biodisponibilidade relativa / Bioequivalência do Brasil quanto a sua regularidade sanitária e capacidade técnica e de segurança para a utilização de medicamento à base de lenalidomida e demais substâncias constantes da lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998, exceto talidomida, conforme as particularidades e necessidades das medidas de minimização de riscos;

IV - demonstrar o gerenciamento efetivo do processo de cadastramento de estabelecimentos e de profissionais participantes do estudo à Autoridade Sanitária Competente:

a) As medidas de minimização de riscos devem contemplar procedimentos que demonstrem o gerenciamento de que trata esse inciso;

b) Em caso de utilização de ferramentas informatizadas para o gerenciamento de que trata esse inciso, estas devem ser validadas;

c) O patrocinador do estudo deve manter registros e relatórios que comprovem os cadastramentos de estabelecimentos e de profissionais participantes do estudo pelo prazo de 10 (dez) anos, e disponibilizá-los continuamente à Autoridade Sanitária Competente, para monitoramento e ações de fiscalização.

## CAPÍTULO V

### CENTROS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA / BIOEQUIVALÊNCIA

Art. 5º Para a realização de estudos de Biodisponibilidade relativa / Bioequivalência com medicamentos à base de lenalidomida e demais substâncias constantes da lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998, exceto talidomida, no Brasil, os Centros de Biodisponibilidade relativa / Bioequivalência no Brasil devem:

I - possuir Autorização Especial, de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 96, de 2016, e com a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 16, de 2014, ou normas que vierem a substituí-las;

II - elaborar protocolo de estudo de Biodisponibilidade relativa / bioequivalência, considerando o disposto na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 732/2022, ou norma que vier a substituí-la, e considerando o efeito teratogênico da lenalidomida e demais substâncias constantes da lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998, exceto talidomida;

III - elaborar protocolo de estudo de biodisponibilidade relativa / bioequivalência ou conduzir o estudo de acordo com o protocolo elaborado pelo patrocinador, considerando o disposto na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 732/2022, ou norma que vier a substituí-la, e considerando o efeito teratogênico da lenalidomida e demais substâncias constantes da lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998, exceto talidomida;

IV - iniciar o estudo somente após a aprovação do protocolo de estudo pela Anvisa e pelo Comitê de Ética;

V - cadastrar os indivíduos participantes do estudo, de acordo com o protocolo desenvolvido pelo patrocinador do estudo ou pelo próprio Centro, previamente aprovado pela Anvisa;

VI - cadastrar os indivíduos participantes do estudo, de acordo com as medidas de minimização de riscos desenvolvidas pelo patrocinador do estudo, previamente aprovado pela Anvisa;

VII - orientar os indivíduos participantes do estudo quanto ao uso de Preservativo Masculino durante todo o estudo com o medicamento lenalidomida e demais substâncias constantes da lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998, exceto talidomida, e por 30 (trinta) dias após o término do estudo como medida de minimização de riscos;

VIII - Ler e assinar junto com o indivíduo participante do estudo o Termo de Responsabilidade e Esclarecimento fornecido pelo patrocinador do estudo, constante nas medidas de minimização de riscos, ressaltando-se os cuidados necessários:

a) O Termo de Responsabilidade e Esclarecimento deve conter informações mínimas para que o indivíduo participante da pesquisa seja verbalmente informado sobre os riscos associados ao uso de medicamento à base de lenalidomida e demais substâncias constantes da lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998, exceto talidomida, conforme Anexo II da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 732/2022, ou norma que vier a substituí-la;

b) O Termo de Responsabilidade e Esclarecimento obrigatoriamente deverá ser preenchido e assinado pelo médico responsável ou investigador principal e pelo paciente, em 2 (duas) vias, devendo a primeira via ser mantida com o paciente e a segunda via arquivada no estabelecimento responsável pela pesquisa / estudo.

## CAPÍTULO VI

### PESQUISA CLÍNICA

Art. 6º Para a realização de Pesquisa Clínica com medicamentos à base de lenalidomida e demais substâncias constantes da lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998, exceto talidomida, no Brasil, os estabelecimentos devem:

I - possuir Autorização Especial, de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 16, de 2014, ou norma que vier a substituí-la:

a. quando se tratar de Instituições de Ensino e Pesquisa que atuem no âmbito estritamente acadêmico, será necessária Autorização Especial Simplificada, de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 659/2022, ou norma que vier a substituí-la;

II - submeter o protocolo de pesquisa à COPEC, de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 09, de 20 de fevereiro de 2015 ou a que vier a substituí-la, juntamente com as medidas de minimização de riscos:

a. Para os casos em que não houver a obrigatoriedade de submissão do protocolo de pesquisa à COPEC, as medidas de minimização de riscos deverão ser submetidas à GPCON para aprovação;

III - iniciar o ensaio somente após a aprovação das medidas de minimização de riscos pela Anvisa;

IV - cadastrar e treinar todos os profissionais envolvidos com o ensaio, de acordo com os procedimentos estabelecidos nas medidas de minimização de riscos previamente aprovadas pela Anvisa;

a) O registro do treinamento de que trata esse inciso deve estar disponível para a Autoridade Sanitária Competente;

b) Somente profissionais previamente capacitados podem atuar no ensaio com medicamento à base de lenalidomida e demais substâncias constantes da lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998, exceto talidomida;

c) A Autoridade Sanitária Competente poderá determinar, caso sejam apuradas irregularidades ou descumprimento do disposto na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 732/2022, ou norma que vier a substituí-la, dentre outras medidas sanitárias cabíveis, a suspensão do cadastramento e a interrupção do ensaio;

V - cadastrar os indivíduos participantes do ensaio, de acordo com as medidas de minimização de riscos desenvolvido pelo patrocinador do estudo, previamente aprovado pela Anvisa;

VI - orientar os indivíduos participantes do ensaio quanto ao uso de Preservativo Masculino durante todo o ensaio com o medicamento lenalidomida e demais substâncias constantes da lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998, exceto talidomida e por 30 (trinta) dias após o término do ensaio, de acordo com as medidas de minimização de riscos previamente aprovadas pela Anvisa;

VII - a cada administração do medicamento, ler e assinar junto com o indivíduo participante do estudo o Termo de Responsabilidade e Esclarecimento, constante das medidas de minimização de riscos previamente aprovado pela Anvisa, ressaltando-se os cuidados necessários:

a) O Termo de Responsabilidade e Esclarecimento deve conter informações mínimas para que o indivíduo participante da pesquisa seja verbalmente informado sobre os riscos associados ao uso de medicamento à base de lenalidomida e demais substâncias constantes da lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998, exceto talidomida, conforme Anexo II da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 732/2022, ou norma que vier a substituí-la;

b) O Termo de Responsabilidade e Esclarecimento obrigatoriamente deverá ser preenchido e assinado pelo médico responsável e pelo paciente, em 2 (duas) vias, devendo a primeira via ser mantida com o paciente e a segunda via arquivada no estabelecimento responsável pela pesquisa / estudo;

VIII - demonstrar o gerenciamento efetivo do processo de cadastramento de profissionais e de indivíduos participantes do estudo à Autoridade Sanitária Competente:

a) As medidas de minimização de riscos devem contemplar procedimentos que demonstrem o gerenciamento de que trata esse inciso;

b) Em caso de utilização de ferramentas informatizadas para o gerenciamento de que trata esse inciso, estas devem ser validadas;

c) O estabelecimento deve manter registros e relatórios que comprovem os cadastramentos de profissionais e de indivíduos participantes do estudo pelo prazo de 10 (dez) anos, e disponibilizá-los continuamente à Autoridade Sanitária Competente, para monitoramento e ações de fiscalização.

## CAPÍTULO VII

### DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 7º Devido aos efeitos teratogênicos da substância lenalidomida e demais substâncias constantes da lista C3, exceto talidomida, os estudos e ensaios com medicamento à base da Lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS

nº 344, de 1998, e de suas atualizações envolvendo seres humanos deverão, sempre que possível, ser realizados com participantes do sexo masculino.

Art. 8º O estabelecimento responsável pela pesquisa / estudo deve avaliar o risco de exposição à substância lenalidomida e demais substâncias constantes da lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998, exceto talidomida, e é obrigatório o uso de equipamentos de proteção individual e coletiva que protejam os trabalhadores da exposição a essa substância, bem como o monitoramento do uso desses equipamentos em todas as etapas conforme a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 732/2022, ou norma que vier a substituí-la, além disso proibir a presença de mulheres nestas atividades.

Art. 9º A notificação de casos graves identificados nos estudos, ensaios ou pesquisa devem ser reportados no VigiMed, por meio da opção "Notificação de estudo", em até 15 dias da ocorrência do evento.

Art. 10 Quando for necessária a exportação ou importação da substância lenalidomida e demais substâncias constantes da lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998, exceto talidomida e medicamento que a contenha, para condução dos estudos, a empresa patrocinadora do estudo, os centros de Equivalência ou de Biodisponibilidade relativa / Bioequivalência e as Instituições de Pesquisa devem atender aos requisitos dispostos na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 659, de 30 de março de 2022 ou a que vier a substituí-la, como solicitação de Autorização de Exportação (AEX) ou Autorização de Importação (AIP), bem como demais requisitos pertinentes.

Art. 11 Todos os estabelecimentos que realizam pesquisas e estudos com a substância lenalidomida e demais substâncias constantes da lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, exceto talidomida ou com o medicamento que a contenha, devem atender ainda, no que couber, aos critérios estabelecidos na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 732/2022, na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 96, de 2016, nas Portarias SVS/MS nº 344, de 1998 e Portaria nº 6 de 29 de janeiro de 1999, ou normas que vierem a substituí-las, no que se refere ao controle, guarda e movimentação dos medicamentos e amostras utilizadas, assim como o descarte.

Art. 12 Esta Instrução Normativa entra em vigor em 1º de agosto de 2022.

**ANTONIO BARRA TORRES**  
Diretor-Presidente