



Manual para Submissão de Dossiê de Investigação Clínica de Dispositivos Médicos (DICD), Dossiê Específico de Ensaio Clínico e Notificações de Ensaio Clínico

v.2



Copyright © 2015. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

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

Depósito Legal na Biblioteca Nacional, conforme Decreto n.º 1.825, de 20 de dezembro de 1907.

Diretor-Presidente Interino
Jaime Cesar de Moura Oliveira

Adjunto de Diretor-Presidente
Diogo Penha Soares

Diretores
Ivo Bucaresky
José Carlos Magalhães da Silva Moutinho
Renato Alencar Porto

Chefe de Gabinete
Luciana Shimizu Takara

Superintendência de Correlatos e Alimentos
João Tavares Neto

Coordenação de Pesquisa Clínica em Correlatos e Alimentos
Alessandro Ferreira do Nascimento

Responsáveis pelo manual:
Alessandro Ferreira do Nascimento

Colaboração:
Adriane Alves de Oliveira
André Luís Carvalho Santos Souza
Bruno de Paula Coutinho
Bruno Zago Franca Diniz
Candida Luci Pessoa e Silva
Carla Abrahao Brichesi
Carlos Augusto Martins Netto
Claudio Nishizawa
Fanny Nascimento Moura
Fernando Casseb Flosi
Flávia Regina Souza Sobral
Janaina Lopes Domingos
Kellen do Rocio Malaman
Miriam Motizuki Onishi
Patrícia Ferrari Andreotti
Ricardo Eccard da Silva
Sônia Costa e Silva

Sumário

1. Introdução.....	4
2. Processos de Submissão.....	4
3. Documentos do DICD	8
4. Emissão do Comunicado Especial (CE) e Documento para Importação de Produto(s) sob Investigação do Dossiê de Investigação Clínica de Dispositivos Médicos (DICD).....	17
5. Petições Secundárias	19
6. Notificação de Ensaio Clínico	21
REFERÊNCIAS	21

1. Introdução

Sem prejuízo das determinações existentes nos dispositivos legais, este manual tem por objetivo orientar de modo complementar, a submissão do Dossiê de Investigação Clínica de Dispositivos Médicos (DICD), Dossiês Específicos de Ensaio Clínicos e Notificações de Ensaio Clínico. Os assuntos de petição descritos no presente manual se encontram disponíveis na área de “produtos para a saúde” no portal da ANVISA (www.anvisa.gov.br)

2. Processos de Submissão

2.1 Submissão de DICD

De acordo com a RDC 10/2015 que dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos no Brasil, o Dossiê de Investigação Clínica de Dispositivo Médico (DICD) é o compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se avaliar as etapas inerentes ao desenvolvimento de um dispositivo médico sob investigação visando à obtenção de informações para subsidiar o registro ou alterações pós registro do referido produto.

Recomendamos fortemente que toda a documentação seja submetida em LÍNGUA PORTUGUESA, especialmente o protocolo clínico e a brochura do investigador, pois, conforme estabelecido na RDC 50/2013 o técnico poderá exarar exigência solicitando a tradução da documentação apresentada.

Para o peticionamento de um DICD na Anvisa, o setor regulado deverá informar um dos seguintes assuntos de petição primária:

80103 - ENSAIOS CLÍNICOS - ANUÊNCIA EM PROCESSO DO DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVO MÉDICO (DICD)

80104 - ENSAIOS CLÍNICOS - ANUÊNCIA EM PROCESSO DO DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVO MÉDICO -(DICD) DE ORPC`S

O check-list específico para os assuntos citados acima poderá ser consultado no sítio eletrônico da Anvisa e os mesmos seguem rigorosamente a descrição dos itens contidos na norma.

O solicitante deverá submeter um DICD à Anvisa somente no caso em que pretenda realizar ensaios clínicos com dispositivos médicos em território nacional.

Além disso, para fins de análise do DICD, deve ser protocolizado pelo menos um Dossiê Específico de Ensaio Clínico a ser realizado no Brasil.

Os seguintes assuntos previamente peticionados na Anvisa poderão ser vinculados a um DICD:

Código do Assunto	Assunto de Petição
1678	ENSAIOS CLÍNICOS - Anuência em Processo de Pesquisa Clínica - Produtos para Saúde (Classes III e IV segundo RDC 185/2001)
1681	ENSAIOS CLÍNICOS - Anuência em Processo de Pesquisa Clínica de ORPC's - Produtos para Saúde (Classes III e IV segundo RDC 185/2001)
551	ENSAIOS CLÍNICOS - Notificação em Pesquisa Clínica – Classe 2 (Pesquisas clínicas envolvendo Produtos para Saúde - dispositivos médicos que se enquadram nas classes I e II da RDC 185/2001) - RDC 39/2008
10040	ENSAIOS CLÍNICOS - Notificação em pesquisa clínica - classe especial (Pesquisas clínicas sob o regime da notificação, mas que envolvam procedimentos de importação e/ou exportação) - RDC 39/2008
550	ENSAIOS CLÍNICOS - Notificação em Pesquisa Clínica – Classe 1 (Pesquisas pós-comercialização - Fase IV) - RDC 39/2008
10041	ENSAIOS CLÍNICOS - Notificação em pesquisa clínica - classe 4 (Pesquisas clínicas aprovadas por demais órgãos reguladores como CTNBio, CGEN e outros que envolvam procedimentos de importação e/ou exportação) - RDC 39/2008

Os documentos de um DICD devem ser protocolizados, de forma manual, na Anvisa, de acordo com *check-list* específico para o assunto em questão, exceto o(s) Dossiê(s) Específico(s) para cada Ensaio Clínico que será(ão) um novo processo, peticionado(s) e protocolizado(s) de forma eletrônica.

2.2. Submissão de Dossiês Específicos de Ensaio Clínico

Os Dossiês Específicos de Ensaio Clínico devem ser submetidos como assuntos de petições primárias, específicos para cada ensaio clínico que se deseja realizar no Brasil e que ainda não foram submetidos à Anvisa.

Os Dossiês Específicos para Ensaio Clínico poderão ser submetidos à Anvisa utilizando o seguintes assuntos:

Código do Assunto	Assunto de Petição
80127	ENSAIOS CLÍNICOS - Anuência em Processo de Pesquisa Clínica - Produtos para Saúde
80128	ENSAIOS CLÍNICOS - Anuência em Processo de Pesquisa Clínica de ORPC's - Produtos para Saúde

Os Dossiês Específicos para cada Ensaio Clínico podem ser peticionados por instituições com CNPJ distinto daquele informado no DICD.

Para peticionamento dos assuntos acima, obrigatoriamente, deve ser informado o número do processo do DICD ao qual a petição de Anuência em Processo de Pesquisa Clínica deverá ser vinculada, pois o sistema não permite que esses assuntos sejam peticionados sem pertencerem a algum DICD.

O *check-list* específico para cada assunto citado acima pode ser consultado no sítio eletrônico da Anvisa e estes seguem rigorosamente a descrição dos itens exigidos pela norma vigente.

O peticionamento e a protocolização devem ser realizados de forma eletrônica.

Para cada item contido no *check-list* dessas petições, será necessário que o solicitante anexe pelo menos um arquivo PDF, que permita a busca textual. Será possível anexar até 5 arquivos no tamanho de 750 Kb. Objetivando maior clareza, recomendamos que o anexo referente ao protocolo seja identificado como "Protocolo".

Para que o processo de peticionamento tenha continuidade, cada arquivo anexado deve ser visualizado. Após a conclusão do peticionamento é gerado um número de transação. Nos casos de recolhimento de taxa, não é possível realizar nenhuma alteração no dossiê submetido após a efetivação do pagamento da taxa. Qualquer alteração posterior pode ser realizada mediante código de assunto específico.

Ressalta-se que somente deverão ser peticionados dossiês de ensaios clínicos a serem realizados no Brasil. Recomenda-se que somente sejam protocolizados os dossiês que já apresentam embasamento clínico e não clínico para serem iniciados, pois, o CE emitido para o DICD, apenas conterà ensaios clínicos que a Anvisa considera passíveis de serem iniciados.

Caso um Plano de Desenvolvimento seja apresentado de forma completa contendo ensaios clínicos fase 1, 2 e 3, feasibility ou pivotais, mas que ainda estejam sendo realizados estudos em fases iniciais, que não sejam capazes de subsidiar os ensaios clínicos de fases mais tardias, o ensaio clínico pivotal, por exemplo, não deverá ser peticionado inicialmente na Anvisa. Esse ensaio clínico poderá ser peticionado no momento em que já existirem embasamentos clínicos e não clínicos suficientes para o seu início. Ele poderá ser incluído posteriormente como uma petição dos assuntos dos Dossiês Específicos para Ensaio Clínico, caso não seja diferente do que já foi apresentado no Plano de Desenvolvimento ou com uma petição de Modificação Substancial de DICD (80107 – *ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DICD – Inclusão de protocolo de ensaio clínico não previsto no plano inicial de desenvolvimento*) para aqueles casos em que haja alteração do Plano de Desenvolvimento.

No Plano de Investigação Clínica do dispositivo médico (descrito em detalhes na seção 3.1), todos os ensaios planejados para o dispositivo médico em investigação devem estar descritos, sejam eles planejados para serem conduzidos ou não no Brasil.

3. Documentos do DICD

Para a submissão de DICD dever ser seguida a Seção II do Capítulo II da RDC 10/2015. Segue a descrição de alguns documentos para facilitar a submissão do DICD.

3.1 Plano de Investigação Clínica do Dispositivo Médico

A elaboração de um Plano de Investigação Clínica pelo patrocinador do estudo permite definir objetivos e metodologias, que possibilitem identificar etapas críticas e desafios do processo e planejar ações de monitoramento, a partir de indicadores estabelecidos. As informações disponíveis sobre o Dispositivo Médico em investigação devem subsidiar a indicação clínica proposta, a população alvo e os tipos de desenhos propostos para os ensaios clínicos.

O Plano de Investigação Clínica do Dispositivo Médico deve explicitar as etapas necessárias para a investigação clínica do Dispositivo Médico em investigação. Em suma, este plano deve demonstrar todo o racional de desenvolvimento clínico do Dispositivo Médico, prevendo todas as etapas já executadas, em andamento e aquelas pretendidas para a investigação clínica do Dispositivo Médico. O Plano de Investigação Clínica deve indicar, inclusive, os ensaios clínicos que foram, estão sendo ou serão realizados fora do Brasil.

Recomenda-se o envio de uma tabela ou um desenho esquematizado contendo todos os ensaios clínicos planejados para a Investigação Clínica no decorrer de um determinado período de tempo, bem como o andamento desses ensaios (finalizados, em andamento ou planejados).

O Plano de Investigação Clínica do Dispositivo Médico deve ser iniciado com uma breve descrição do Dispositivo Médico em investigação. A(s) indicação(ões) clínica(s) deve(m) ser justificada(s) tecnicamente por meio do mecanismo de ação do Dispositivo Médico, demonstrando que este está envolvido direta ou indiretamente no efeito terapêutico ou diagnóstico. Nesse tópico deve ser

apresentada(s) apenas a(s) indicação(ões) proposta(s) no Plano de Desenvolvimento.

O patrocinador deve também informar os objetivos gerais elencando todas as indicações clínicas pretendidas para o dispositivo médico em investigação, mesmo aquelas que ainda não estejam sendo investigadas no Plano de investigação clínica apresentado. Além disso, deve ser informada a duração prevista para o desenvolvimento clínico proposto.

Adicionalmente, o patrocinador deve apresentar uma breve descrição para todos os ensaios clínicos contidos no Plano de Investigação Clínica, contendo informações sobre a fase, o desenho, os desfechos, os comparadores, os objetivos, a população a ser estudada, a(s) hipótese(s) a ser(em) testada(s), número estimado de participantes e planejamento estatístico.

A Anvisa reconhece que o Plano de Investigação Clínica não é estático e que o mesmo pode ser alterado ao longo do desenvolvimento do Dispositivo Médico em investigação.

No Plano de Investigação Clínica, não é necessária a apresentação de resultados dos ensaios clínicos já realizados. Os resultados dos ensaios clínicos deverão ser apresentados na Brochura do Investigador.

No caso do Dispositivo Médico em investigação já possuir registro no Brasil, somente as informações que subsidiem as alterações pós-registro propostas devem ser submetidas no Plano de Investigação Clínica.

3.2 Brochura do Investigador

A Brochura do Investigador (BI) é um documento que contém a compilação dos dados não clínicos e clínicos de um produto investigacional que são relevantes para o estudo deste produto em seres humanos. Seu objetivo é fornecer aos investigadores e outros envolvidos na condução do ensaio clínico informações relativas à dose, frequência/intervalo, métodos de administração e procedimentos de monitoramento de segurança.

A BI também fornece suporte para o monitoramento clínico dos participantes do ensaio durante o seu curso. Neste ínterim, as informações devem ser

apresentadas em uma linguagem concisa, clara, simples e objetiva para melhor orientar os investigadores na condução do ensaio clínico.

Este manual se propõe a explicitar as informações mínimas que devem ser incluídas em uma BI. De acordo com a fase de desenvolvimento do dispositivo médico em investigação, o tipo e o grau de informações disponíveis poderão variar.

Se um dispositivo médico já comercializado está sendo investigado para uma nova indicação ou em uma nova população, a BI deve conter informações que justifiquem e embasem esta nova condição terapêutica.

A BI deve conter uma breve descrição do dispositivo médico em investigação; da caracterização físico-química; do mecanismo de ação; da caracterização da performance do dispositivo médico em animais e em seres humanos, quando aplicável; informações de segurança e eficácia em humanos obtidas a partir de ensaios clínicos já realizados; bem como, quaisquer informações críticas a respeito do dispositivo médico em investigação.

A BI deve apresentar os dados já conhecidos, os resultados disponíveis dos estudos não clínicos e clínicos, bem como os estudos em andamento e seus dados preliminares, quando couber.

Devem ser apresentados os raciais para:

- as metodologias utilizadas nos testes de caracterização, testes *in vitro* e ensaios não clínicos;
- os modelos animais adequados para cada tipo de análise;
- as metodologias utilizadas nos ensaios clínicos;
- a escolha dos objetivos e dos desfechos clínicos;

Adicionalmente, devem ser discutidas as limitações metodológicas e o nível de suficiência das informações obtidas a partir das metodologias escolhidas.

A BI deve explicitar a descrição dos possíveis riscos e eventos adversos relacionados ao dispositivo médico em investigação, baseados em experiências anteriores, bem como precauções ou acompanhamentos especiais a serem seguidos durante o desenvolvimento, para melhor orientar os investigadores que conduzirão o estudo. Neste contexto, deve ser elaborada uma avaliação global de riscos e benefícios oriundos da proposta de investigação, explicitando os impactos na segurança e na eficácia do dispositivo médico em investigação e considerando as opções terapêuticas existentes, quando couber. Além disso, deve ser enviado um

resumo sobre os aspectos de segurança baseados na experiência prévia em seres humanos com o dispositivo médico em investigação como a experiência pós-comercialização em outros países, se aplicável.

Tópicos característicos de uma brochura do Investigador:

- **Identificação:**

- a) Nome do dispositivo em investigação;
- b) Título(s) do(s) ensaio(s) clínico(s) e código(s) do protocolo(s);
- c) Versão ou data de emissão da brochura do investigador;
- d) Declaração de Confidencialidade, se cabível;
- e) Resumo do histórico de revisão em caso de alterações, se cabível;
- f) Cada página da BI deve conter o número da versão ou data de emissão, conforme identificação adotada, com o número da página e o número total de páginas da BI.

- **Patrocinador/fabricante:**

- a) Nome e endereço do patrocinador; e
- b) Nome e endereço do fabricante do dispositivo médico em investigação.

Nota: caso o dispositivo médico tenha parte do seu processo de fabricação terceirizado, esta informação também deverá ser indicada, informando o nome e endereço do terceirizado executor da produção.

- **Informações do dispositivo em investigação:**

- a) Resumo da literatura e avaliação de acompanhamento com a justificativa para o projeto e uso pretendido do dispositivo médico em investigação;
- b) Classificação regulatória do dispositivo médico em investigação;
- c) Descrição geral do dispositivo médico em investigação e os seus componentes, incluindo materiais e acessórios utilizados;
- d) Resumo dos processos de fabricação e processos de validação relevantes relacionados;
- e) Descrição do mecanismo de ação do dispositivo médico em investigação, juntamente com o embasamento científico na literatura;

- f) As instruções do fabricante para a instalação e uso do dispositivo médico em investigação, incluindo qualquer necessidade e requisitos de armazenamento e manuseio, preparação para uso e qualquer re-uso (por exemplo, esterilização) a que se destina, qualquer avaliação pré-uso de segurança ou desempenho e as precauções a serem tomadas após o uso (por exemplo, eliminação), se relevante; e
- g) Descrição do desempenho clínico pretendido.

- **Ensaio pré-clínicos:**

Resumo dos testes pré-clínicos que foram realizados no dispositivo médico em investigação, juntamente com uma avaliação dos resultados de tais testes que justifiquem a sua utilização em seres humanos.

O resumo deve incluir, quando aplicável, os resultados de:

- a) Cálculos de concepção;
- b) Ensaio *in vitro*;
- c) Ensaio mecânicos e elétricos;
- d) Ensaio de confiabilidade;
- e) A validação do software relacionado com a função do dispositivo;
- f) Todos os Ensaio de desempenho;
- g) Ensaio *ex vivo*; e
- h) Avaliação da segurança biológica.

- **Dados Clínicos disponíveis:**

- a) Resumo da experiência clínica anterior relevante com o dispositivo médico em investigação e com outros dispositivos médicos que apresentem características semelhantes, incluindo as características que se relacionam com outras indicações de uso para o dispositivo médico em investigação; e
- b) Análise dos eventos adversos do dispositivo e qualquer história de modificação ou recall.

- **Gestão de riscos:**

- a) Resumo da análise de risco, incluindo a identificação dos riscos residuais;
- b) Resultado da avaliação do risco; e

c) Riscos previsíveis, contraindicações e advertências para o dispositivo em investigação.

- **Regulamentação e outras referências:**

a) Lista das normas técnicas existentes, cumpridas na íntegra ou em parte;

b) Declaração de conformidade com as regulamentações nacionais pertinentes; e

c) Lista de referências técnico-científicas relevantes

3.3 Dossiê do Dispositivo Médico em Investigação

A análise crítica deve abordar todo o desenvolvimento já realizado do dispositivo médico em investigação, incluindo caracterizações físico-químicas, testes *in vitro* e demais ensaios não clínicos pertinentes.

A escolha dos tipos de testes e modelos animais deverá ser justificada. Além disso, discutir as possíveis limitações metodológicas dos testes já realizados. Os testes deverão embasar a indicação clínica a ser estudada, via de administração e dose equivalente em humanos.

Deve ser realizada a avaliação do balanço entre os possíveis benefícios e os riscos envolvidos para fundamentar a realização do desenvolvimento clínico do dispositivo médico em investigação.

A qualidade científica dos dados dos ensaios clínicos deverá ser discutida com base no nível de evidência e grau de recomendação dos estudos realizados. Além disso, discutir as possíveis limitações metodológicas dos ensaios clínicos já realizados.

A partir dos dados dos testes não clínicos, deve ser apresentada discussão sobre o monitoramento da segurança na fase clínica e treinamento da equipe de pesquisa na identificação, diagnóstico e tratamento dos eventos adversos.

Deve ser demonstrado que o mecanismo de ação do dispositivo médico é diretamente relacionado ao efeito esperado em humanos e ao desfecho clínico a ser avaliado.

A avaliação do risco deve ser guiada pelos resultados anteriores como morte, outros eventos adversos graves, tipo de sequelas oriundas desses eventos, presença de comitê de monitoramento de dados nos estudos anteriores,

tolerabilidade, achados toxicológicos, entre outros. Ainda as recomendações de outras agências para o estudo proposto ou para o dispositivo médico em investigação devem ser informadas.

Deve ser realizada a avaliação do balanço entre os possíveis benefícios e os riscos envolvidos para fundamentar a continuidade do desenvolvimento clínico do dispositivo médico em investigação.

Considerando a natureza intrínseca a cada dispositivo em investigação o patrocinador deve disponibilizar na submissão do DICD informações de acordo com a configuração do dispositivo médico em investigação conforme descrito abaixo:

- 1) Descrição completa do dispositivo médico em investigação e seu princípio de operação;**
- 2) Uso pretendido, propósito de uso, usuário pretendido e indicação de uso;**
- 3) Ambiente de uso pretendido e configurações de uso;**
- 4) Contra indicações para o uso;**
- 5) Descrição das embalagens do dispositivo médico em investigação;**
- 6) Histórico de desenvolvimento do dispositivo médico em investigação;**
- 7) Referências e comparação com dispositivos semelhantes ou gerações anteriores do dispositivo médico em investigação;**
- 8) Relatório de incidentes globais e recall, quando o dispositivo médico em investigação já for comercializado no mercado internacional;**
- 9) RELATÓRIO DE ENSAIOS NÃO-CLÍNICOS (os relatórios de ensaio descritos a seguir devem ser apresentados de acordo com a pertinência relacionada à tecnologia associada ao dispositivo médico em investigação):**
 - a. Check-list de atendimento aos Requisitos Essenciais de Segurança e Eficácia;
 - b. Lista de normas técnicas cumpridas na íntegra ou em parte;
 - c. Caracterização Física e Mecânica;
 - d. Caracterização Química / Material;
 - e. Sistemas Elétricos: segurança elétrica, mecânica e de proteção ambiental, e compatibilidade eletromagnética;
 - f. Segurança radiológica;
 - g. Descrição do Software / Firmware: versão, análise de perigos, especificação de requisitos do software, análise de rastreabilidade, descrição do processo associado

ao ciclo de vida do software, verificação e validação do software, anomalias não solucionadas (erros ou defeitos).

h. Biocompatibilidade e avaliação toxicológica;

i. Pirogenicidade não mediada pelo material;

j. Segurança de materiais de origem biológica;

l. Validação do processo de esterilização;

m. Toxicidade residual;

n. Ensaio em modelos animais;

o. Estudos de estabilidade e validação da embalagem;

p. Caso o dispositivo médico em investigação necessite ser limpo ou reprocessado entre os usos sucessivos, descrição e validação do processo de limpeza/reprocessamento indicado; e

q. Revisão bibliográfica existente sobre o dispositivo médico em investigação ou de outros dispositivos de tecnologia semelhante, com a mesma indicação de uso, quando existente.

10. Descrição das etapas de fabricação do dispositivo experimental; e

11. Boas Práticas de Fabricação – apresentar procedimentos do Projeto e Desenvolvimento do dispositivo médico em investigação, em conformidade com a regulamentação vigente em boas práticas de fabricação de dispositivos médicos no âmbito da ANVISA acompanhados dos documentos integrantes do Registro Histórico do Projeto do dispositivo médico em investigação, contendo minimamente:

a. Plano de desenvolvimento do projeto;

b. Matriz de rastreabilidade correlacionando: dados de entrada, dados de saída, referência à protocolos e relatórios de Verificação e Validação (OBS: durante a análise das informações, pode ser solicitada a apresentação de relatórios e protocolos específicos);

c. Registro de realização das revisões de projeto em conformidade com o plano definido para o projeto, até a data de submissão do DICD;

d. Registro da transferência do projeto para produção, para os dispositivos que já se encontram em fase de produção;

e. Plano de transferência inicial do projeto para produção, para os dispositivos que ainda se encontram em fase de desenvolvimento de projeto;

- f. Caso o dispositivo médico em investigação não seja uma unidade de produção convencional, apresentar justificativa da validade dos dados obtidos com a investigação clínica para os produtos originários da produção convencional.
- g. Nos casos em que um investigador-patrocinador desejar realizar um ensaio clínico com um dispositivo médico em investigação que já possua um DICD aprovado pela ANVISA, este poderá utilizar as informações já enviadas pelo detentor do DICD inicial caso este o autorize, sem a necessidade de ressubmissão de toda a documentação. Quando não for apresentada uma autorização do detentor inicial, o investigador patrocinador deverá submeter à ANVISA toda a informação disponível em literatura atualizada e indexada que dê suporte ao racional de desenvolvimento clínico proposto;e
- h. No caso do dispositivo médico em investigação já possuir registro no Brasil, somente as informações que subsidiem as alterações pós-registro propostas devem ser submetidas no DICD.

4. Emissão do Comunicado Especial (CE) e Documento para Importação de Produto(s) sob Investigação do Dossiê de Investigação Clínica de Dispositivos Médicos (DICD)

De acordo com o regulamento para a realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos no Brasil, Comunicado Especial (CE) é o Documento de caráter autorizador, emitido pela ANVISA após análise e aprovação do DICD, podendo ser utilizado nas solicitações de importação ou exportação para um ensaio clínico.

No CE estão descritos todos os ensaios clínicos autorizados a serem conduzidos no Brasil. Sendo assim, apenas os ensaios clínicos listados no CE podem ser iniciados no país, respeitando as demais aprovações éticas.

O CE também contém a lista de produtos a serem importados, referente a cada ensaio clínico, bem como condições de armazenamento e prazo de validade. Essas informações são fornecidas pelo solicitante por meio do preenchimento do "Formulário de apresentação de ensaio clínico". Caso sejam incluídos ou excluídos novos ensaios clínicos, incluídos ou excluídos novos produtos a serem importados ou forem alteradas as condições de armazenamento e prazo de validade, deverá ser emitida uma atualização do CE.

As informações referentes à inclusão de Ensaio Clínico não previstos no Plano de Investigação Clínica devem ser fornecidas à Anvisa por meio dos assuntos: 80107 - *ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DICD – Inclusão de protocolo de ensaio clínico não previsto no plano inicial de desenvolvimento*.

Nos casos de inclusão de protocolo(s) já previsto(s) no Plano de Investigação Clínica inicial será necessária apenas a submissão por meio do(s) assunto(s) listados no item 2.2 desse Manual. Com relação à exclusão de protocolos, a informação será fornecida por meio do assunto 80108- *ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DICD – Exclusão de Protocolo de Ensaio Clínico*. Para as alterações das informações referentes aos produtos sob investigação, como condições de

armazenamento e prazo de validade, deve ser peticionado o assunto *80112 - ENSAIOS CLÍNICOS – Alteração de Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico-dispositivos médicos.*

Para os casos em que não haja manifestação da Anvisa de acordo com o prazo definido no regulamento para a realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos no Brasil, será enviado um "Documento para importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Investigação Clínica de Dispositivos Médicos (DICD)" para que seja possível a importação de produtos necessários à condução dos Ensaio Clínicos. Esse documento contém as mesmas informações do CE referente aos Ensaio Clínicos e produtos a serem importados. Portanto, para os casos envolvendo alterações dessas informações, devem ser seguidos os mesmos critérios e assuntos apresentados para as alterações do CE. Após o envio de documentação pertinente para as alterações pelo solicitante, será emitido um "Documento para importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Investigação Clínica de Dispositivos Médicos (DICD) atualizado.

5. Petições Secundárias

As petições secundárias deverão ser vinculadas aos processos específicos, ou seja, aquelas referentes ao **DICD** deverão ser protocolizadas junto ao processo de Anuência em Dossiê de Investigação Clínica de Dispositivo Médico (**DICD**). As petições de **DICD** são:

Código do Assunto	Assunto de Petição
80107	ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DICD – Inclusão de protocolo de ensaio clínico não previsto no plano inicial de desenvolvimento
80108	ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DICD – Exclusão de Protocolo de ensaio clínico
80109	ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DICD – Alteração que potencialmente gera impacto na qualidade ou segurança do produto sob investigação
80121	ENSAIOS CLÍNICOS – Relatório de Desenvolvimento Clínico do Dispositivo Médico
80114	ENSAIOS CLÍNICOS – Cancelamento de DICD a pedido
80115	ENSAIOS CLÍNICOS – Cancelamento de DICD devido a transferência global de responsabilidade pelo Patrocinador Responsável
80116	ENSAIOS CLÍNICOS – Suspensão Temporária de DICD
80117	ENSAIOS CLÍNICOS – Reativação de DICD suspenso
80111	ENSAIOS CLÍNICOS – Alteração de Formulário de Petição de DICD
80110	ENSAIOS CLÍNICOS – Atualização de Brochura do Investigador – Dispositivos Médicos

Da mesma forma, aquelas relacionadas aos **Dossiês específicos de Ensaio Clínico** deverão ser vinculadas aos respectivos processos de ensaio clínico. As petições de Dossiês específicos de Ensaio Clínico são:

Código do Assunto	Assunto de Petição
80113	ENSAIOS CLÍNICOS – Emenda Substancial a Protocolo Clínico - Dispositivos Médicos
80118	ENSAIOS CLÍNICOS – Suspensão temporária de Protocolo de Ensaio Clínico – Dispositivos Médicos
80119	ENSAIOS CLÍNICOS – Reativação de Protocolo de Ensaio Clínico suspenso – Dispositivos Médicos
80120	ENSAIOS CLÍNICOS – Relatório Anual de Acompanhamento de Protocolo de Ensaio Clínico – Dispositivos Médicos
80122	ENSAIOS CLÍNICOS – Relatório Final de Acompanhamento de Protocolo de Ensaio Clínico – Dispositivos Médicos
80123	ENSAIOS CLÍNICOS – Cancelamento de Protocolo de Ensaio Clínico a pedido – Dispositivos Médicos
80124	ENSAIOS CLÍNICOS – Cancelamento de Protocolo de Ensaio Clínico devido a transferência global de responsabilidade – Dispositivos Médicos

A vinculação de petições secundárias aos processos correspondentes é fundamental para a análise e rastreabilidade das mesmas nos sistemas eletrônicos da Anvisa.

As petições secundárias deverão ser protocolizadas de forma eletrônica. Para cada item contido no check-list dessas petições será necessário que o setor regulado anexe pelo menos um arquivo PDF. É possível o anexo de até 5 arquivos no tamanho de 750 Kb.

Para que o processo de petição tenha continuidade, cada arquivo anexado deverá ser visualizado. Após a conclusão do processo é gerado um número de transação. Nos casos de incidência de taxa não é possível realizar nenhuma alteração após o pagamento da taxa. A efetivação do protocolo só é efetuada após a constatação do pagamento que poderá ser efetivado em até dois úteis após o recolhimento da respectiva taxa.

De acordo com as disposições transitórias, os processos de anuência em ensaios clínicos já aprovados pela Anvisa deverão seguir a Resolução vigente à

época de sua aprovação até que o processo seja inserido em um DICD, se aplicável. Isso significa que nesses casos, quando o processo já foi analisado e não inserido em um DICD, haverá continuidade de liberação de LI pela área de Pesquisa Clínica e análise de petições como inclusão, exclusão de centro, alteração de investigador principal.

6. Notificação de Ensaio Clínico

De acordo com a RDC 10/2015, estão sujeitos ao regime de notificação os ensaios clínicos envolvendo dispositivos médicos das classes de risco I e II, ensaios clínicos observacionais e pós-comercialização independente da classe de risco, sem a necessidade de submissão de um DICD.

O assunto de petição relativo às notificações de ensaio clínico para dispositivos médicos é:

80105 - ENSAIOS CLÍNICOS - NOTIFICAÇÃO DE ENSAIO CLÍNICO - DISPOSITIVOS MÉDICOS

A notificação de ensaio clínico deve ser composta pelos seguintes documentos:

- a) Formulário de apresentação de ensaio clínico devidamente preenchido, disponível no sítio eletrônico da ANVISA (link: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/abafba8047612918b2c7b297f5c37773/Formul%C3%A1rio+de+Apresenta%C3%A7%C3%A3o+de+Ensaio+Cl%C3%ADnico+%28FAEC%29++Dispositivos+M%C3%A9dicos.pdf?MOD=AJPERES>)
- b) Comprovante de pagamento, ou de isenção, da taxa de fiscalização de vigilância sanitária (TFVS), mediante Guia de Recolhimento da União (GRU),
- c) Protocolo de ensaio clínico de acordo com as BPC,
- d) Comprovante de que o ensaio clínico está registrado na base de dados de registro de pesquisas clínicas International Clinical Trials Registration

Plataform / World Health Organization (ICTRP/WHO) ou outras reconhecidas pelo International Commite of Medical Journals Editors (ICMJE) e,

- e) Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) emitido para o primeiro centro de ensaio clínico a encaminhar o protocolo para análise pelo CEP.

Os dispositivos médicos em investigação utilizados nos ensaios clínicos pós-comercialização e observacionais devem estar devidamente registrados na ANVISA. Os ensaios clínicos pós-comercialização e observacionais que investiguem dispositivos médicos que possuam um DICD previamente aprovado na ANVISA deverão protocolizar o processo de Notificação vinculando ao DICD correspondente, a vinculação citada no item deve ser realizada, para as notificações, informando no campo 17 do formulário o número do processo de DICD ao qual o ensaio clínico esteja vinculado, se não houver vinculação a nenhum DICD, o referido campo pode ser preenchido com os dizeres: NÃO SE APLICA.

<i>Dados do DICD</i>	
17	Número de processo da anuência em processo do Dossiê de Investigação Clínica de Dispositivo Médico (DICD) ao qual este ensaio clínico será vinculado:

REFERÊNCIAS

1. ISO14155/2011
2. Guidance for Industry E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance
3. GHTF Study Group 5 - Clinical Safety/Performance - <http://www.imdrf.org/documents/doc-ghtf-sg5.asp>