

Perguntas e Respostas

RDC 10/2015

v. 3

Brasília, 12/03/2019



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Copyright © 2019. 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.

Gerência-geral de Tecnologia em Produtos para Saúde

Leandro Rodrigues Pereira

Coordenação de Pesquisa Clínica em Produtos para Saúde

Alessandro Ferreira do Nascimento

Sumário

Sumário	4
1. Introdução.....	2
2. Submissão.....	3
3. Emendas, Modificações, Suspensões e Cancelamentos	13
4. Aspectos da Qualidade.....	16
5. Importação.....	17
6. Prazos	19
7. Relatórios	20
8. Eventos Adversos.....	21
9. Diversos.....	23

1. Introdução

Este documento tem como objetivo apresentar os questionamentos recebidos até o momento sobre a RDC 10/2015 por todos os canais de atendimento da Anvisa, sem prejuízo das determinações existentes nos regulamentos vigentes.

Sua construção foi feita em seções que agrupam as dúvidas em torno de um tema. Alguns dos questionamentos caberiam em múltiplas seções, entretanto, para facilitar o acesso, nenhuma pergunta foi duplicada em mais de uma seção.

Os novos questionamentos recebidos serão avaliados para subsidiar a revisão do documento e consequente publicação de nova versão, a cada atualização.

As abreviações utilizadas neste documento têm o mesmo significado das descritas na RDC 10/2015 e nos manuais relacionados à norma.

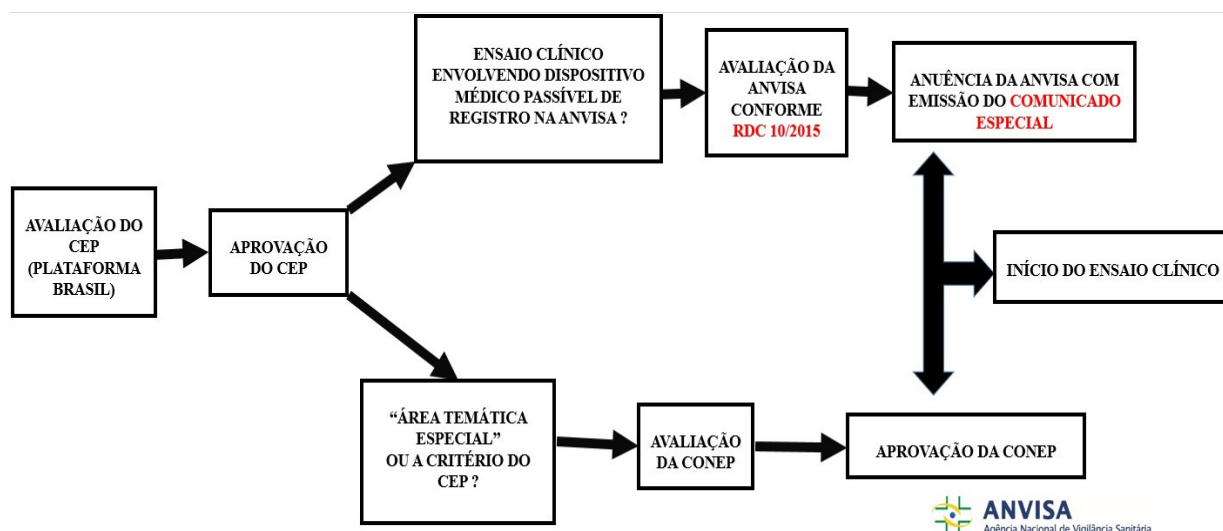
2. Submissão

1. Os documentos a serem peticionados na Anvisa podem ser encaminhados em língua estrangeira?

Conforme orientado pelo Manual para Submissão de Dossiê de investigação clínica de dispositivo médico (DICD) e Dossiê Específico de Ensaio Clínico, recomendamos que toda a documentação seja submetida em língua portuguesa, em especial o protocolo clínico e a brochura do investigador, pois, o avaliador da área técnica poderá exarar exigência solicitando a tradução livre da documentação apresentada.

2. A anuência da ANVISA em relação aos ensaios clínicos envolvendo dispositivos médicos (classes de risco III e IV) deve ser requerida antes do início do ensaio clínico?

Sim, a ANVISA deve conceder a anuência prévia acerca do ensaio clínico, considerando que este será destinado ao futuro registro de um dispositivo médico ou alteração das indicações clínicas originalmente previstas no registro, assim a ANVISA precisa avaliar os aspectos metodológicos do ensaio no que tange a capacidade deste subsidiar as evidências de segurança e eficácia do dispositivo médico nos casos elencados acima, assim como elementos de Boas Práticas Clínicas associadas ao ensaio clínico. O rito de submissão de ensaios clínicos deve seguir o quadro apresentado abaixo:

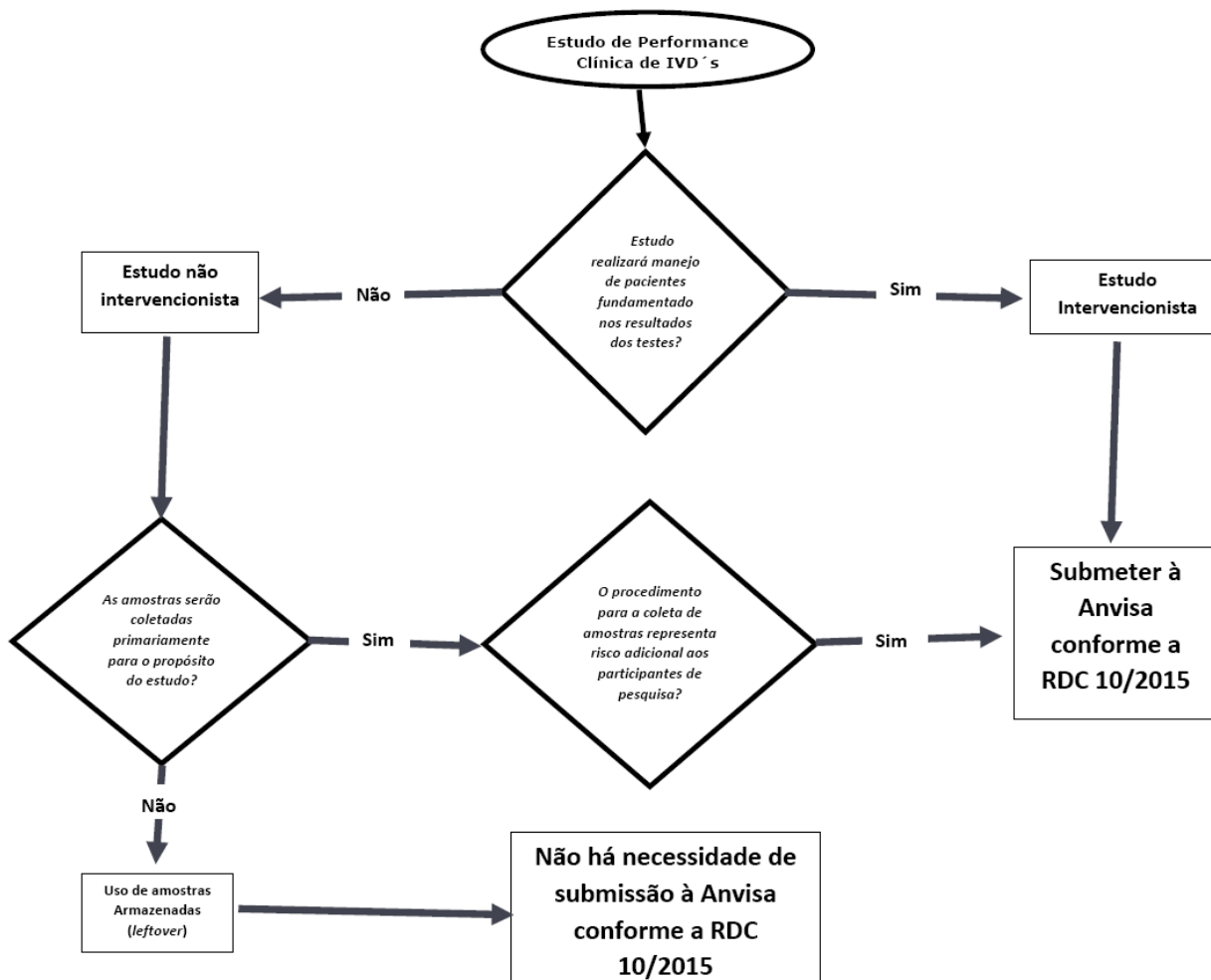


3. Os ensaios clínicos envolvendo produtos para saúde das classes de risco I ou II também devem ser submetidos previamente à Anvisa?

Sim, conforme estabelecido no artigo 4º da RDC 10/2015: *Ficam 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.* Assim como, ao final do ensaio clínico deve ser submetido o relatório final deste estudo, conforme especificado no § 3º do artigo 69 da RDC 10/2015: *Os ensaios clínicos submetidos no regime de notificação devem protocolizar apenas o relatório final à ANVISA.* É importante orientar ainda que a submissão também é prévia ao início do ensaio clínico e deve acontecer após a aprovação pelo comitê de ética, e quando aprovado pela Anvisa, será enviado por ofício eletrônico o **Comunicado Especial Específico**, documento que autoriza o início das atividades do ensaio clínico, assim como as atividades de importação ou exportação que porventura sejam realizadas para o ensaio clínico, que será enviado em até 30(trinta) dias corridos a partir da data de recebimento pela ANVISA.

4. Quais ensaios clínicos envolvendo dispositivos médicos para diagnóstico de uso *in vitro* devem ser submetidos à Anvisa conforme a RDC 10/2015?

Conforme definido no Art. 2º, §1º da RDC 10/2015: *Esta resolução não se aplica a ensaios para avaliação de desempenho de produtos diagnósticos de uso *in vitro*.* Portanto, os ensaios convencionais de desempenho (performance) desses dispositivos não necessitam ser submetidos à Anvisa, apenas os ensaios configurados como ensaios clínicos, onde haverá coleta de amostras em um recrutamento de pacientes e associados a um protocolo com critérios de inclusão/exclusão típicos de um ensaio clínico devem ser submetidos à Anvisa conforme a RDC 10/2015. O fluxo abaixo oferece diretrizes gerais para orientação acerca do tema:



5. Assim que um DICD for protocolizado, existe algum prazo para peticionar um dossiê específico de ensaio clínico?

Não existe um prazo definido, se no momento da análise de um DICD não houver nenhum dossiê específico vinculado, será exarada uma exigência. De acordo com a RDC 10/2015:

“Art. 9º O patrocinador deverá submeter um DICD à ANVISA somente no caso em que pretenda realizar ensaios clínicos com dispositivos médicos em território nacional.”

Parágrafo único. *Para fins de análise do DICD, deve ser protocolizado pelo menos um dossiê específico de ensaio clínico a ser realizado no Brasil.”*

6. Na submissão de DICD por ORPC representando patrocinador que não possua filial no Brasil é preciso apresentar no dossiê uma carta de delegação de responsabilidades do patrocinador para a ORPC?

Conforme Art. 43, §2º, da RDC 10/2015: *Quaisquer funções relacionadas ao ensaio clínico que sejam transferidas a uma ORPC e assumidas por esta devem ser especificadas por escrito em documento assinado pelo patrocinador e ORPC.*

7. O item “h” do ANEXO II da RDC 10/2015 informa que: “No caso de o dispositivo médico em investigação já possuir registro no Brasil, somente as informações que subsidiem as alterações pós-registro propostas devem ser submetidas no DICD”. Se o dispositivo médico em investigação já tiver sido submetido à Anvisa para a solicitação de registro, mas ainda estiver aguardando análise, todos os dados do dispositivo médico em investigação devem ser enviados no DICD?

Sim. Como o dispositivo médico ainda não possui o registro aprovado, todos os dados devem ser enviados. No entanto, solicitamos que no dossiê seja descrita a informação de que o dispositivo médico aguarda aprovação de registro e seja informado o respectivo número de processo do registro junto à GGTPS/ANVISA.

8. O que deve ser peticionado ou protocolizado de forma manual?

Todos os peticionamentos devem ser realizados de forma eletrônica. Em relação à protocolização, somente para o DICD deverá ser realizada de forma manual. Todos os demais documentos (dossiês específicos de ensaios clínicos e petições secundárias) devem ser protocolizados de forma eletrônica. Portanto, para o DICD o peticionamento é eletrônico e a protocolização é manual. Para os demais documentos, tanto o peticionamento quanto a protocolização são eletrônicos.

9. Caso o patrocinador decida estudar indicações de uso distintas daquelas previstas no plano, um novo DICD deverá ser encaminhado à Anvisa? Não. Qualquer alteração relacionada ao mesmo dispositivo médico continua fazendo parte do mesmo DICD, apenas o ensaio clínico que será construído para avaliar esta nova indicação de uso deverá ser protocolizado na forma de um DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO.

10. Como deve ser feita a submissão no caso de um ensaio clínico que envolva algum dispositivo médico sem registro no Brasil, além do dispositivo em investigação?

Se o objetivo do ensaio clínico envolva avaliar a segurança e eficácia do dispositivo em investigação, mas utilize outros dispositivos não registrados no Brasil, o patrocinador do ensaio clínico deverá enviar as mesmas informações técnicas relativas ao dispositivo em investigação para os demais dispositivos sem registro utilizados no ensaio clínico.

11. Estudos observacionais e pós-comercialização, passíveis de submissão por notificação, precisam estar vinculados a um DICD?

Para os casos em que o dispositivo médico possua um DICD já petitionado, o processo de Notificação de modo eletrônico deverá ser protocolado utilizando o código de petição **80105 - ENSAIOS CLÍNICOS - NOTIFICAÇÃO DE ENSAIO CLÍNICO - DISPOSITIVOS MÉDICOS** vinculando ao DICD correspondente. A vinculação citada deve ser realizada 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 deve ser preenchido com os dizeres: NÃO SE APLICA.

12. Quando um estudo que foi aprovado pela RDC 39/2008 é vinculado a um DICD, a Anvisa informará a empresa que protocolizou o ensaio clínico sobre esta vinculação?

Não. É responsabilidade do patrocinador informar as empresas delegadas sobre esta vinculação.

13. É possível registrar um estudo em outra base de dados além das bases citadas no Art 4º e item VII do Art 14 da RDC 10/2015? Caso o comprovante de registro na base de dados internacional ainda não esteja disponível, é aceitável enviar uma carta junto com o dossiê explicando tal situação e futuramente aditar ao processo o comprovante de registro na base de dados internacional?

Não existem exceções ao que se encontra estabelecido na norma. De acordo com o art .4º e item VII do art. 14 da RDC 10/2015, deve-se apresentar comprovante de registro do ensaio clínico em base de dados de registro da *International Clinical Trials Registration Platform / World Health Organization (ICTRP/WHO)* ou outras reconhecidas pelo *International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE)*.

14. Um centro que não possua CNES próprio, mas estiver vinculado a uma instituição que possua, poderá utilizar o CNES da instituição ao qual está vinculado?

Neste caso, é aceitável o envio do CNES da instituição com a qual o centro esteja vinculado.

15. Nas aprovações por decurso de prazo (conforme Art. 11), não haverá emissão de CE após a liberação do Documento para Importação de Produtos sob Investigação do DICD?

Nas aprovações por decurso de prazo será emitido o Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Investigação Clínica de Dispositivo Médico (DICD). Entretanto, nesse caso, não há emissão de CE. O CE somente será emitido se este estudo for efetivamente avaliado pela Anvisa posteriormente ao decurso de prazo.

16. O CE será atualizado a cada protocolo clínico submetido? A empresa que protocolizou o ensaio clínico receberá o CE atualizado?

O CE ou o Documento para Importação de Produtos sob Investigação do

DICD será atualizado a cada protocolo submetido. Para qualquer atualização de CE ou Documento para Importação somente a empresa que protocolizou o DICD receberá esta documentação. É responsabilidade dessa empresa o envio do documento atualizado às empresas que protocolizaram os dossiês específicos de ensaio clínico.

17. É possível realizar o pagamento da taxa como pessoa física (investigadorpatrocinador)?

Não. O investigador-patrocinador deve sempre ser representado junto à Anvisa pela Instituição com a qual esteja vinculado, conforme Seção III, Capítulo VI da RDC 10/2015.

18. Caso queira realizar um ensaio clínico para uma nova indicação de uso com um dispositivo médico em investigação já registrado, como se faz para verificar se o dispositivo médico já possui um DICD submetido ou aprovado pela ANVISA?

Se o ensaio clínico pretendido se encaixa no escopo da norma, ou seja, ensaio clínico com dispositivo médico para fins de registro (neste caso, alteração pós-registro), o ensaio deve ser apresentado via DICD seguindo as instruções estabelecidas na RDC 10/15 (conforme Art.2º).

Para verificar se o produto já possui um DICD submetido ou aprovado pela Anvisa, é necessário consultar o detentor do registro do dispositivo médico e verificar se ele autoriza que o solicitante utilize as informações previamente submetidas por ele. Caso o detentor do registro não autorize o uso dessas informações, o investigador-patrocinador deverá submeter à Anvisa uma justificativa racional (dados de literatura, ensaios não clínicos) que dê suporte ao desenvolvimento proposto.

19. Caso queira realizar um ensaio clínico pós-comercialização com um dispositivo médico já registrado em outros países, mas não registrado no Brasil, qual seria o procedimento de submissão?

Considerando que a RDC 10/2015 possui como escopo os ensaios clínicos que possuam como objetivo subsidiar o registro de um dispositivo médico em investigação, a realização de ensaios clínicos envolvendo dispositivos médicos não

registrados no Brasil, que possuam características de pesquisas póscomercialização, pelo fato de envolverem dispositivos médicos já registrados em outros países, serão consideradas como ensaios clínicos passíveis de submissão de um DICD, considerando que tais produtos não se encontram registrados no Brasil.

20. A informação sobre as ORPCs solicitada no item 58 do Formulário de Apresentação do Ensaio Clínico é referente às ORPCs contratadas para o Brasil ou para todos os países participantes?

Somente para o Brasil.

21. Com relação ao artigo Art. 52 da RDC 10/2015: “*No caso de doação de dispositivos médicos em investigação não registrados no Brasil para realização de ensaio clínico, o doador compartilha das responsabilidades de patrocinador*”, no entanto como será tratado pela ANVISA a relação entre o processo de doação do dispositivo e a responsabilidade ou não do doador?

O responsável pela submissão do ensaio clínico à ANVISA pode apresentar uma declaração indicando que os dados produzidos no ensaio não serão utilizados para subsidiar o registro ou alterações pós-registro no âmbito da ANVISA por parte do doador (fabricante) ou representante legal no Brasil, e que não existe um contrato de fornecimento de dados/monitoria do ensaio clínico envolvendo o doador/fabricante. Caso exista uma relação de corresponsabilidade envolvendo um patrocinador alheio à instituição, estabelecido por uma doação de dispositivos médicos e/ou fornecimento de dados/monitoria do ensaio clínico será fundamental que exista um documento de delegação delimitando as responsabilidades, da mesma forma que é estabelecida entre o investigador-patrocinador e a instituição no parágrafo 2º do artigo 50 da RDC 10/2015.

22. Caso algumas informações solicitadas na RDC 10/2015 ainda não estejam disponíveis devido ao estágio do desenvolvimento do medicamento experimental, é aceitável justificar a ausência de tais informações e enviá-las à Anvisa quando disponíveis?

Sabe-se que a quantidade e detalhamento da documentação estão diretamente relacionadas à fase do desenvolvimento. Desta forma, sua ausência deve ser justificada. Entretanto, se esta informação for essencial para aprovação do DICD, uma exigência será exarada e a análise apenas será finalizada após submissão da informação.

23. É possível enviar junto com o cumprimento de exigências informações que tenham sido atualizadas ou alteradas no período entre a notificação de exigências e seu cumprimento? (Exemplo: Alteração do prazo de validade)

Não. As alterações devem ser submetidas conforme assunto específico.

24. Como proceder nos casos em que é submetido um estudo de fase posterior (pivotal por exemplo) e ainda há um estudo de fase anterior (feasibility) em andamento?

Se os resultados dos estudos de fases anteriores forem essenciais para o início do estudo de uma fase posterior, é necessário aguardar sua finalização.

Caso contrário, a submissão dos ensaios pode ser feita concomitantemente.

25. No *checklist* de todas as petições eletrônicas o CD-ROM e o comprovante de pagamento da Taxa de Fiscalização (ou isenção) estão listados como um dos documentos a serem enviados. Considerando que é um peticionamento eletrônico, eles precisam ser encaminhados?

Não. Estes dois itens deveriam ficar automaticamente indisponíveis em um peticionamento eletrônico. No entanto, devido a um problema do sistema, estes campos aparecem disponíveis para submissão de documento (*upload*). Sugerimos, neste caso, que a empresa acrescente nos campos de CD-ROM e Comprovante de Pagamento um documento em *pdf* com a justificativa (Por exemplo: "Não aplicável"). Este erro está sendo verificado com o departamento de informática da Anvisa.

26. No caso de estudos de iniciativa do investigador envolvendo nova indicação de uso para produtos já registrados, quem fica responsável por submeter o DICD? Dado que a submissão só pode ser feita por pessoa jurídica, a

responsabilidade recai sobre o fabricante do produto. Por outro lado, nem sempre somos informados sobre a condução desses estudos antes do início ou nem sempre apoiamos a ideia do investigador. Muitos desses estudos ocorrem no âmbito acadêmico. Como proceder nesses casos?

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 uma nova submissão 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. No caso de o dispositivo médico em investigação já possuir registro no Brasil, somente as informações que subsidiem as alterações pós-registro propostas devem ser submetidas no DICD. (Anexo II, item 11, alíneas g e h).

Cabe salientar que a utilização de um produto no cenário de um ensaio clínico, fora das instruções de uso previamente estabelecidas pelo fabricante podem implicar em riscos ao participante de pesquisa não previstos no projeto original, assim, cabe ao investigador-patrocinador estabelecer um racional profundamente embasado no intuito tanto de fornecer subsídios para a nova indicação clínica, quanto para a gestão de riscos ao participante da pesquisa,

➤ **RECOMENDAÇÕES:**

Com o intuito de facilitar a análise do DICD, recomendamos:

- ✓ Incluir um índice geral para facilitar a busca de documentos
- ✓ Incluir notas de esclarecimento, se aplicável, para justificar ausência de documento na seção correspondente ou para informar que determinado documento ou determinada informação se encontra em outra seção.

3. Emendas, Modificações, Suspensões e Cancelamentos

25. Qual a diferença entre códigos de assunto para as emendas enviadas pela RDC 39/2008 e a RDC 10/2015?

Pela **RDC 39/2008**, todas as emendas devem ser enviadas como notificação, com o código de assunto 1395 ENSAIOS CLÍNICOS – Notificação de emenda ao Protocolo Clínico de Pesquisa. Como é uma notificação, não há pagamento de taxa.

Pela **RDC 10/2015**, somente as emendas substanciais devem ser enviadas com código de assunto específico. O código de assunto a ser utilizado é o 80113 ENSAIOS CLÍNICOS – Emenda Substancial a Protocolo Clínico - Dispositivos Médicos. Neste caso, como a emenda é passível de aprovação pela Anvisa, há pagamento de taxa. As emendas não substanciais devem ser enviadas no relatório anual de acompanhamento do ensaio clínico.

É importante não confundir os códigos de assunto, uma vez que isso poderá gerar nova submissão do documento e atraso na sua análise e aprovação.

26. Qual o código de assunto para notificação de alteração de investigador principal e inclusão ou exclusão de centros pela RDC 10/2015?

Este tipo de alteração deve ser notificado utilizando o código de assunto *80112 – ENSAIOS CLÍNICOS – Alteração de Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico – Dispositivos Médicos.*

Este tipo de alteração não gera emissão de novo CE. No entanto, é importante a atualização imediata para que as informações sejam empregadas adequadamente nas inspeções em BPC.

27. Como submeter um estudo de extensão? E uma extensão de estudo já em andamento?

A extensão de estudo já em andamento é feita através de emenda não substancial, desde que sejam mantidos os mesmos participantes recrutados, mesmo desenho, métodos e objetivos do projeto original. Caso haja alguma alteração nesses

parâmetros ou um novo protocolo como estudo de extensão, deverá ser peticionado um dossiê específico de ensaio clínico vinculado a um DICD. Portanto, uma extensão de estudo é uma *emenda não substancial* e um estudo de extensão representa um novo *dossiê específico de ensaio clínico*.

28. Emendas substanciais devem continuar sendo enviadas mesmo após o término do estudo no Brasil?

Neste caso não há necessidade de enviá-las. Contudo, caso haja novo protocolo a ser vinculado ao DICD, estas emendas deverão ser encaminhadas.

29. Como proceder nos casos em que uma emenda substancial a ser peticionada ainda não possua a carta de aprovação do CEP?

Em caso de impossibilidade de submissão do Parecer de Aprovação, no momento da submissão da petição de emenda substancial, a ausência do documento, deve ser devidamente justificada. A ausência da carta de aprovação do CEP será motivo para emissão de exigência para solicitação do documento faltante. De acordo com a RDC 23, de 5 de junho de 2015, o prazo para cumprimento da exigência exarada será de 120 (cento e vinte) dias, improrrogáveis, contados a partir da data da confirmação de recebimento da exigência. A Anvisa somente aprovará a emenda após o envio da carta de aprovação do CEP.

30. Caso haja uma modificação substancial ao DICD que poderá também se enquadrar como uma emenda substancial ao ensaio clínico, haverá pagamento de taxa para as duas petições? É possível reduzir uma das taxas?

Sim, haverá pagamento para as duas petições. Assuntos relacionados a taxas devem ser discutidos com a Gerência de Gestão da Arrecadação (GEGAR) da Anvisa.

31. Caso haja uma alteração das informações referentes aos produtos sob investigação (por exemplo, alteração nas condições de armazenamento/esterilização) e existam vários estudos sendo conduzidos, a alteração deverá ser peticionada para cada ensaio clínico, além do DICD?

Sim, esta alteração deverá ser peticionada para cada ensaio clínico que foi afetado pela alteração. O código de assunto a ser utilizado é o *80112 - ENSAIOS CLÍNICOS – Alteração de Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico – Dispositivos Médicos*.

Para o DICD, caso a alteração se configure como modificação substancial, também deverá ser peticionada como tal.

32. Quais mudanças no formulário podem ser submetidas no relatório anual e relatório de desenvolvimento conforme relatado no Manual para submissão de modificações, emendas, suspensões e cancelamentos?

Nenhuma das alterações de formulários deve ser encaminhada no relatório anual ou relatório de desenvolvimento, mas sim, no momento em que houver a mudança nos dados. O código de assunto a ser utilizado é o *80112-ENSAIOS CLÍNICOS – Alteração de Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico – Dispositivos Médicos* (para alteração específica de um ensaio clínico) ou *80111-ENSAIOS CLÍNICOS – Alteração de Formulário de Petição de DICD* (para alteração de dados do DICD).

33. No Manual para submissão de modificações, emendas, suspensões e cancelamentos são citados como exemplo de emenda substancial a "Mudança no produto sob investigação". Esse exemplo não seria de modificação para o DICD?

Sim, esta é modificação substancial ao DICD, que também pode se enquadrar como emenda substancial.

34. No Manual para submissão de modificações, emendas, suspensões e cancelamentos, é citado como exemplo de emenda substancial a "Mudança no desenho do protocolo clínico". Esta alteração poderia ser também uma modificação substancial?

Não, uma vez que não há inclusão de protocolo não previsto ou diferente do estabelecido ou qualquer outra situação definida como modificação substancial. Ressaltamos que, caso haja atualização do plano de desenvolvimento, isso se

configuraria como modificação não substancial e, portanto, deverá ser enviada no momento da submissão do Relatório de desenvolvimento do dispositivo médico em investigação.

35. No Manual para submissão de modificações, emendas, suspensões e cancelamentos é citado como exemplo de emenda não substancial a "Mudança na documentação usada pela equipe do estudo para captação e registro dos dados". No entanto, este tipo de informação não está no protocolo.

Essa mudança na documentação seria, por exemplo, trocar o Formulário de Relato de Caso em papel por versão eletrônica. No entanto, para melhor clareza, este exemplo será retirado na próxima versão do manual.

36. A aprovação das emendas substanciais, que não acarretam alteração no CE, serão informadas pela ANVISA via ofício ao patrocinador?

Será enviado um CE atualizado informando a nova versão do protocolo referente à emenda avaliada.

4. Aspectos da Qualidade

1. Quais informações são necessárias nos modelos de rótulo? Existe alguma legislação sobre isso?

Não há regras específicas sobre rótulos para ensaios clínicos no âmbito da ANVISA. A RDC 10/2015 apenas exige que o modelo de rotulagem seja enviado.

2. Em relação ao modelo de rótulo, ele deve ser apresentado nos dossiês específicos de cada ensaio clínico ou no DICD?

A regra é que o modelo de rótulo seja apresentado no DICD. No entanto, se o modelo diferir de um estudo para o outro, o modelo de rótulo pode ser apresentado no dossiê específico de cada ensaio clínico e uma nota de esclarecimento deve ser anexada ao DICD para informar que os modelos de rótulo se encontram nos dossiês específicos.

- 3. Com relação a rotulagem de um dispositivo médico comparador a ser utilizado em um estudo clínico, se o dispositivo médico for comprado no Brasil pode ser mantida sua rotulagem original ou é necessário incluir um rótulo com dizeres de rotulagem distintos para identificar que o dispositivo é utilizado em um ensaio clínico?**

Devem ser considerados aspectos relativos ao “cegamento” do estudo, portanto, se o estudo for aberto, não há necessidade de nova rotulagem do dispositivo médico comparador já registrado.

- 4. É necessário que a linha de produção esteja certificada para BPF quando da produção do dispositivo médico em investigação?**

Não. A RDC 10/2015 exige que a produção ocorra em condições de BPF, mas não é exigida a certificação.

- 5. Em estudos internacionais é comum o uso de dispositivos médicos registrados em outros países, mas ainda não registrados no Brasil. Este dispositivo médico poderia ser utilizado como comparador?**

Para estudos investigando novos dispositivos médicos, caso seja utilizado um dispositivo médico comparador não registrado no Brasil, deverá ser apresentada uma justificativa da escolha desse comparador, acompanhada de documentação técnica adequada assegurando a utilização segura deste dispositivo no ensaio clínico.

5. Importação

- 1. Para que um estudo aprovado pela RDC 39/2008 passe a vigorar pela RDC 10/2015, ele deverá estar listado no CE do DDCD. Os produtos a serem importados serão listados neste CE e estas informações podem ser obtidas no Formulário de Estimativa do Quantitativo de Importação da RDC 39/2008. No entanto, para a maioria dos produtos a serem importados, não há informação sobre as condições de armazenamento e prazo de validade, que também são**

descritas no CE da RDC 10/2015. Neste caso, como essas informações serão descritas?

Para os estudos aprovados pela RDC 39/2008 que farão parte de um DICD e que necessitarão de importação de produtos sob investigação, solicitamos que seja enviado um Formulário de Apresentação do Estudo (FAEC) peticionando o código de assunto *80112 - ENSAIOS CLÍNICOS – Alteração de Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico – Dispositivos Médicos* no processo de anuência do ensaio clínico.

2. De acordo com a RDC 10/2015, não haverá mais autorização pré-embarque?

As PAFs estão preparadas para a nova modalidade de importação?

No contexto da antiga RDC 39/2008, o CE era emitido sem a descrição dos produtos a serem importados, pois esta era relacionada nos pedidos de Licenciamento de Importação, avaliados separadamente e individualmente. Pela nova RDC 10/2015, a autorização pré-embarque não mais se aplica. Agora, todos os produtos a serem importados, para todos os ensaios clínicos, estarão descritos no CE, CEE ou Documento para Importação. Dessa forma, cada Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico (FAEC) encaminhado junto aos dossiês específicos deve conter todos os produtos a serem importados para aquele ensaio. O CE, CEE ou Documento para Importação, emitido para o DICD, conterá o compilado de todos os produtos. **A importação será mediada somente pela autoridade sanitária no local de desembarço.**

A construção da RDC 10/2015, principalmente no tocante à importação, foi feita conjuntamente com a Superintendência de Portos, Aeroportos e Fronteiras alfandegárias (SUPAF). Além disso, a COPEA conduziu treinamentos nas PAFs de maior impacto para assegurar que os procedimentos sejam harmonizados e conduzidos sem quaisquer problemas.

3. Estudos observacionais sem importação do dispositivo médico em investigação, mas com envolvimento de procedimentos de importação e exportação de outros produtos sob investigação deverão ser submetidos à ANVISA de que maneira?

Estudos observacionais sem importação de dispositivos médicos em investigação, mas que envolvam procedimentos de importação/exportação, deverão

ser notificados como 80105 -*ENSAIOS CLÍNICOS – Notificação de Ensaio Clínico - Dispositivos Médicos*.

6. Prazos

1. No processo de análise do DICD, todos os aditamentos submetidos antes da emissão do CE, sejam substanciais ou não, serão considerados na análise inicial?

Isso depende do momento em que essas petições ocorrerem. Se for possível que estas sejam consideradas antes da manifestação inicial, já serão avaliadas antes da emissão do CE. Caso contrário, serão analisadas seguindo os prazos do Art. 36.

2. Qual o prazo de análise de um dossiê específico de ensaio clínico?

Se a protocolização do dossiê ocorrer antes do início da análise de um DICD, o prazo é o mesmo que o do DICD (isto é, segue o Art. 11 da RDC 10/2015). Caso um dossiê específico tenha sido protocolizado durante a análise do DICD, a avaliação deste dossiê dependerá se a análise do DICD estiver praticamente finalizada ou no início. Caso a análise do DICD esteja em fase de conclusão, o dossiê específico seguirá o mesmo raciocínio descrito no parágrafo a seguir.

Se a protocolização for após a aprovação ou início do DICD, o prazo vai depender da seguinte situação:

- Se for um protocolo já previsto no plano, não existe um prazo legal para a análise. No entanto, este protocolo será avaliado em um tempo menor que o prazo de análise de um DICD;
- Se for um protocolo não previsto no plano, caracteriza-se como uma modificação substancial. Neste caso, o prazo segue o estipulado no Art. 42 da RDC 10/2015.

3. De acordo com o Art. 29 da RDC 10/2015, quando houver solicitação de reativação de protocolos de ensaios clínicos ou DICD suspensos, esses

poderão ser reiniciados somente após aprovação da Anvisa. Qual a previsão para esta aprovação?

Não há previsão legal. O tempo de análise será caso-a-caso (dependerá da natureza do evento que motivou a suspensão e das medidas corretivas adotadas pelo patrocinador). No entanto, caso futuramente seja possível identificar uma média do tempo de análise, poderemos fornecer uma previsão.

7. Relatórios

1. Qual a diferença dos relatórios anual e final de acompanhamento do protocolo de ensaio clínico e do relatório de desenvolvimento do dispositivo médico em investigação?

O relatório anual se refere aos dados dos centros nacionais e o relatório final se refere aos dados de todos os centros participantes. Estes relatórios são relacionados a um ensaio clínico. O relatório de desenvolvimento do dispositivo médico em investigação envolve uma avaliação do status de desenvolvimento do dispositivo médico, considerando aspectos mundiais, ou seja, o relatório deve apresentar detalhes no âmbito regulatório (registro em outros países), histórico de alterações do dispositivo, avaliação de segurança considerando os eventos adversos ocorridos com o dispositivo médico em investigação, status do desenvolvimento clínico considerando todos os ensaios clínicos realizados em escala mundial com o dispositivo em investigação.

2. O que acontece com o DICD após finalização do plano de desenvolvimento e registro do dispositivo médico?

O DICD permanece como o mesmo status até que novos protocolos sejam vinculados, seja peticionada alguma modificação substancial, ou seja suspenso ou cancelado.

3. O Art. 56 da RDC 10/2015, cita que “O patrocinador ou o Comitê Independente de Monitoramento de dados deve coletar e avaliar sistematicamente dados agregados de eventos adversos ocorridos no ensaio clínico, submetendo à ANVISA nos relatórios anuais”. O Comitê Independente de Monitoramento de

dados emite uma carta por estudo clínico. Esta carta deve ser submetida juntamente com o DSUR para todos os estudos clínicos aprovados no DICD ou deve ser submetida no relatório anual do ensaio clínico?

O que é esperado no relatório de desenvolvimento do dispositivo médico em investigação estejam relacionados o resultado dos dados coletados e avaliados pelo patrocinador ou Comitê Independente de Monitoramento de Segurança naquele período, e a descrição das ações tomadas por razões de segurança.

Em relação às cartas envolvendo recomendações emitidas pelo Comitê Independente de Monitoramento de Segurança para os ensaios clínicos, essas serão enviadas no relatório anual de acompanhamento de cada ensaio clínico.

- 4. Quando um estudo aprovado pela RDC 39/08 passar a vigorar pela RDC 10/2015, qual data de referência de anualidade deve ser considerada para o envio dos relatórios anuais de acompanhamento do ensaio clínico? A data da RDC 39/2008 ou a da RDC 10/2015?**

Deve-se considerar a mesma data utilizada na RDC 39/08, isto é, a data de aprovação do CE emitido de acordo com a RDC 39/08.

8. Eventos Adversos

- 1. Como deve ser estabelecida a relação causal do evento adverso (EA) com os produtos sob investigação, conforme Art. 61?**

Deve ser descrita a relação causal para o dispositivo médico em investigação, comparador ou placebo no formulário utilizado para o EA. Para outros produtos sob investigação, a relação causal, se aplicável, deverá estar descrita na narrativa do caso.

- 2. O Notivisa será alterado para cumprir com o requerimento do Art. 58? Quando sairá o manual de submissão de eventos adversos?**

A notificação de evento adverso continua sendo feita pelo sistema eletrônico de pesquisa clínica no portal da Anvisa, como ocorre atualmente. O formulário atual não precisou ser alterado, sendo que quaisquer ações adotadas não disponíveis nas opções do sistema deverão ser descritas na narrativa do relato. Este manual está em fase de revisão final e será disponibilizado em breve.

- 3. O Art. 66 informa que “O patrocinador deve garantir que todas as informações relevantes sobre eventos adversos citados no Art. 63 que sejam fatais ou que ameacem a vida sejam documentados e notificados à ANVISA, por meio de formulário eletrônico, em no máximo 7(sete) dias corridos a contar da data de conhecimento do caso pelo patrocinador. Parágrafo único. As informações complementares sobre o acompanhamento dos eventos adversos mencionados no caput deverão ser incluídas no formulário em até 8(oito) dias corridos após sua notificação.”. Após o primeiro relatório de acompanhamento (Follow up 1) ser informado no NOTIVISA em até 8 dias corridos a partir da notificação do caso inicial, qual o prazo para notificar os demais relatórios de acompanhamento (Follow up 2, 3, 4, e assim por diante)?**

A notificação de eventos adversos graves é pelo sistema eletrônico de pesquisa clínica no portal da Anvisa e – e não deverá acontecer pelo NOTIVISA. Para as atualizações subsequentes da notificação, não há prazo determinado, mas o acompanhamento deve ser realizado (e atualizado no sistema) até a resolução ou estabilização do evento adverso, conforme Art. 62 da RDC 10/2015.

- 4. O Art. 63 cita que “o patrocinador deve notificar à Anvisa, por meio de formulário eletrônico específico, os eventos adversos graves inesperados ocorridos no território nacional, cuja causalidade seja possível, provável ou definida em relação ao produto sob investigação”. A informação prestada já deve conter a abertura do caráter cego?**

Não. A abertura do caráter cego deve ser definida pelo próprio patrocinador no protocolo do ensaio clínico.

9. Diversos

1. Devido à quantidade crescente de exigências relacionadas a aspectos estatísticos do ensaio clínico, quais são os requisitos mínimos necessários para a análise estatística?

O protocolo deve seguir o item 8.8 do Documento das Américas. Deve ser fornecida a fundamentação para a escolha dos principais aspectos do estudo, tais como cálculo do tamanho da amostra (incluindo a fórmula utilizada, parâmetros, referência dos parâmetros e margens), desfechos do estudo, margens (esclarecimento sobre a definição da margem incluindo referência de estudos anteriores e relevância clínica) e definição das hipóteses estatísticas na análise dos dados.

2. Alguns protocolos apresentam definições próprias ou diferentes para desvio de protocolo. Neste caso, pode-se seguir a definição do protocolo?

Sim, a definição de desvio pode ser a especificada em protocolo. No entanto, a ANVISA poderá reavaliar esta definição.

3. A partir de que momento um ensaio clínico aprovado pela RDC 39/2008 é considerado inserido no DICD e deve passar a seguir a RDC 10/2015 (conforme Art. 80)? Qual o impacto do ensaio clínico se ele não for inserido a um DICD?

O ensaio clínico aprovado pela RDC 39/2008 deve passar a seguir a RDC 10/2015 quando houver emissão do CE do DICD ou emissão do Documento para Importação de Produto sob Investigação do DICD.

Os estudos aprovados à luz da RDC 39/2008 seguem os dizeres desta resolução até serem inseridos em um DICD. Caso o estudo não seja inserido em um DICD até sua finalização, não há qualquer impacto para ele, pois continuará seguindo a RDC 39/2008 até seu encerramento. Os códigos de assuntos de petição secundária específicos da RDC 39/2008 continuam habilitados para estes casos.