

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



**MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO**

Gerência Geral de Tecnologia em Produtos para a Saúde – GGTPS  
Coordenação de Pesquisa Clínica em Produtos para a Saúde - CPPRO



## MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO

# MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO

Este Manual visa orientar os profissionais da área com informações acerca da aplicação da Resolução RDC/Anvisa nº 10 de 20 de fevereiro de 2015, contribuindo para o desenvolvimento de ações seguras, além de disponibilizar informações relevantes e atualizadas que podem ser esclarecidas através do instrumento Manual.

O Manual não cria novas obrigações, devendo ser utilizado por agentes públicos e privados como referência para cumprimento da legislação já existente.



# MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO



Copyright © 2018. 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**  
**Jarbas Barbosa da Silva Júnior**

**Diretores**  
**Alessandra Bastos Soares**  
**Fernando Mendes Garcia Neto**  
**Renato Alencar Porto**  
**William Dib**

**Chefe de Gabinete**  
**Leonardo Batista Paiva**

**Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde**  
**Leandro Rodrigues Pereira**

**Coordenação de Pesquisa Clínica em Produtos para Saúde**  
**Alessandro Ferreira do Nascimento**

**Responsáveis pelo manual:**  
**Alessandro Ferreira do Nascimento**  
**Letícia Barel Filier**

Ficha Catalográfica:  
Manual para submissão de dossiê de investigação clínica de dispositivos médicos (DICD), dossiê específico de ensaio clínico e notificações de ensaio clínico/  
Brasília. Anvisa 2018  
27 p.  
DICD; Notificação de Ensaio Clínico; Ensaio Clínicos; dispositivos médicos



# MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO

## Sumário

1. INTRODUÇÃO .....	5
2. PROCESSOS DE SUBMISSÃO .....	5
3. DOCUMENTOS DO DICD .....	10
4. EMISSÃO DO COMUNICADO ESPECIAL (CE) E DOCUMENTO PARA IMPORTAÇÃO DE PRODUTO(S) SOB INVESTIGAÇÃO DO DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD) .....	19
5. PETIÇÕES SECUNDÁRIAS .....	21
6. NOTIFICAÇÃO DE ENSAIO CLÍNICO .....	25
REFERÊNCIAS .....	25



# MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO

## 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](http://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 em investigação visando à obtenção de informações para subsidiar o registro ou alterações pós registro do referido produto. Cabe considerar que a avaliação clínica de determinados dispositivos médicos pode ensejar a realização de ensaios clínicos como parte integrante do projeto, portanto, para a realização de ensaios clínicos no Brasil, além da submissão ao sistema CEP/CONEP, é mandatório que a empresa submeta previamente à Anvisa, um **DICD** (produtos para saúde classe III ou IV) ou uma **notificação de ensaio clínico** (produtos para saúde classe I ou II, estudos observacionais, pós-comercialização).

**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 peticionar um DICD na Anvisa, o setor regulado deverá utilizar um dos seguintes assuntos de petição primária:

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



**MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO**

**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 quando pretenda realizar ensaios clínicos com dispositivos médicos (produtos para saúde classe III ou IV) 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, assim, em primeiro lugar deve ser protocolizado o processo relativo ao DICD, e, após recebido o número do processo, deve ser protocolizado pelo menos um processo relativo a um dossiê específico de ensaio clínico.

Os seguintes assuntos, se já foram previamente (**antes da publicação da RDC 10/2015**) peticionados na Anvisa poderão ser vinculados a um DICD:

<b>Código do Assunto</b>	<b>Assunto de Petição</b>
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

**MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO**

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, exceto o(s) Dossiê(s) Específico(s) para cada Ensaio Clínico que será(ão) um novo processo, petitionado(s) e protocolizado(s) de forma exclusivamente eletrônica após a conclusão da submissão do DICD.



## MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO

### 2.2. SUBMISSÃO DO DOSSIÊ ESPECÍFICO 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 os seguintes assuntos:

<b>Código do Assunto</b>	<b>Assunto de Petição</b>
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



## MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO

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.



## MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO

### 3. DOCUMENTOS DO DICD

A submissão do DICD deve acontecer de acordo com o disposto na Seção II do Capítulo II da RDC 10/2015. Segue a descrição de alguns documentos para auxiliar na submissão.

#### 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 ou necessidades identificadas no gerenciamento de risco. As informações disponíveis sobre o Dispositivo Médico em investigação devem subsidiar a indicação clínica proposta, a população alvo e os 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, dissertando sobre 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 considerando a performance do Dispositivo Médico, demonstrando que este está envolvido direta ou indiretamente no efeito terapêutico ou diagnóstico. Nesse tópico deve(m) 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, informando a duração prevista para o desenvolvimento clínico proposto.



## MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO

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 considerando novos dados obtidos de outros estudos ou necessidades do projeto.

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 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 Plano de Investigação Clínica.



## MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO

### 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 dispositivo médico em investigação 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 às indicações de uso do produto, características físicas, dados clínicos e não clínicos compilados, entre outras informações importantes para o investigador e equipe do estudo.

A BI também fornece suporte para o monitoramento clínico dos participantes do ensaio durante o seu curso. Neste íterim, 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 as informações que justifiquem e embasem sua utilização no novo cenário de indicações/população.

A BI deve conter uma breve descrição do dispositivo médico em investigação; sua caracterização físico-química; o mecanismo de ação; a caracterização da performance do dispositivo médico em animais e seres humanos, e 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 racionais 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.



## MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO

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 e 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; e
- f) O número da versão ou data de emissão em cada página da BI, 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 etapa produtiva.

- **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;



## MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO

- 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) 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 não clínicos:**

Resumo dos testes não 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 ensaios 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/efeitos adversos do dispositivo e, quando aplicável, o histórico de modificações ou recall.



## MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO

- **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 e pertinentes ao dispositivo, descrição acerca do cumprimento na íntegra ou parcialmente;
  - 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 nortear 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 e/ou a mitigação de riscos identificados no gerenciamento de risco, sendo que a documentação deve contemplar os relatórios finais para os ensaios não clínicos. 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/efeitos adversos. Deve ser demonstrado que a performance do dispositivo médico é diretamente relacionada 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, tempos de seguimento, curva de aprendizagem, entre outros. Ainda as recomendações



## MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO

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 o início e a continuidade do desenvolvimento clínico do dispositivo médico em investigação com vistas ao projeto delineado para o mesmo.

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 funcionamento;
- 2)** Uso pretendido, propósito de uso, usuário pretendido e indicação de uso;
- 3)** Ambiente de uso pretendido e configurações de uso;
- 4)** Contraindicações 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;
- 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 parcialmente;
  - 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;



## MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO

- 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



## MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO

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.



## MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO

### 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 Comunicado Especial (CE) estarão 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" (FAEC), por isso, é de fundamental importância que todos os produtos destinados ao estudo clínico sejam discriminados de modo detalhado no FAEC para facilitar o posterior desembaraço dos mesmos pela área de portos, aeroportos e fronteiras da Anvisa.

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, existem petições secundárias específicas (abaixo) para cada alteração, e, após análise da Anvisa, 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 de um dos assuntos 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.**



## MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO

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 contem 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, pelo solicitante, da documentação pertinente para subsidiar as alterações, será emitido um "*Documento para importação de Produto (s) sob investigação do Dossiê de Investigação Clínica de Dispositivos Médicos (DICD)* " atualizado.



## MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO

### 5. PETIÇÕES SECUNDÁRIAS

As petições secundárias deverão ser vinculadas aos processos específicos, ou seja, as petições 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:

<b>Código do Assunto</b>	<b>Assunto de Petição</b>
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



**MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO**

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, as petições secundárias relacionadas aos **Dossiês específicos de Ensaio Clínico** deverão ser vinculadas aos respectivos processos de ensaio clínico considerando a tempestividade segundo os prazos definidos na **RDC 10/2015**. As petições de Dossiês específicos de Ensaio Clínico são:

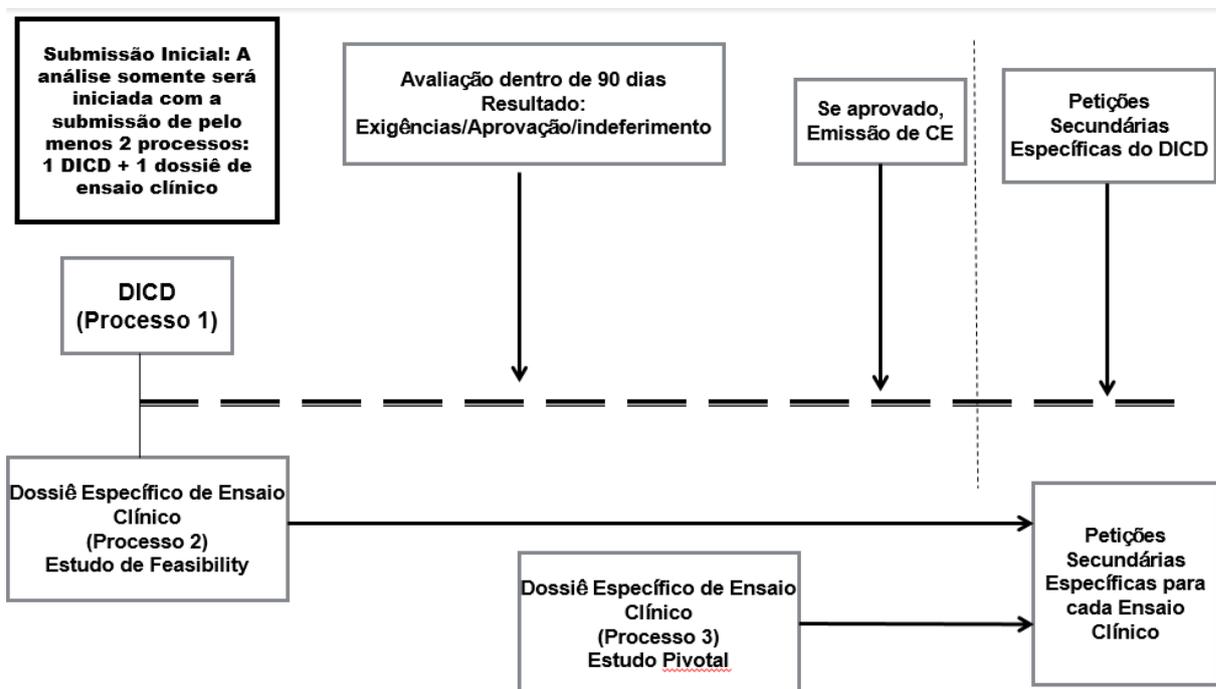
<b>Código do Assunto</b>	<b>Assunto de Petição</b>
80113	ENSAIOS CLÍNICOS – Emenda Substancial a Protocolo Clínico - Dispositivos Médicos
80118	ENSAIOS CLÍNICOS – Suspensão temporária de Protocolo de Ensaio Clínico – Dispositivos Médicos
80119	ENSAIOS CLÍNICOS – Reativação de Protocolo de Ensaio Clínico suspenso – Dispositivos Médicos
80120	ENSAIOS CLÍNICOS – Relatório Anual de Acompanhamento de Protocolo de Ensaio Clínico – Dispositivos Médicos



**MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO**

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. Segue abaixo um fluxo administrativo exemplificando os ritos associados aos processos de submissão e aprovação de DICD's na Anvisa:



As petições secundárias serão protocolizadas de forma exclusivamente eletrônica. Para cada item contido no check-list dessas petições será necessário



## MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO

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 entre outras, pertinentes ao rito administrativo das RDC's anteriores ao qual o processo se encontra originalmente vinculado.



## MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO

### 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 Committee of Medical Journal 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



## MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO

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:

É importante lembrar que a única petição secundária exigida para os ensaios clínicos suscetíveis ao processo de notificação é o relatório final do estudo, considerando que podem surgir questionamentos acerca da documentação apresentada e dos aspectos metodológicos do estudo, recomenda-se aguardar a emissão do Comunicado Especial Específico (CEE) pela Anvisa para iniciar as atividades do ensaio clínico.



## MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS (DICD), DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO E NOTIFICAÇÕES DE ENSAIO CLÍNICO

### REFERÊNCIAS

1. ISO14155/2011 - Clinical investigation of medical devices for human subjects -- Good clinical practice.
2. ISO 13485 – Medical devices -- Quality management systems -- Requirements for regulatory purposes
3. GHTF Study Group 5 - Clinical Safety/Performance - <http://www.imdrf.org/documents/doc-ghtf-sg5.asp>