



Certificação de Investigadores Clínicos segundo o syllabus CLIC da PharmaTrain*

*PharmaTrain: Position Paper “A European Approach to Clinical Investigator Training”, Version V1.0, March 2013.

unaye



universidade de aveiro
secção autónoma de ciências da saúde



NOVA university of lisboa



CERTIFICADO NÍVEL **1**

SUB-INVESTIGADOR MÉDICO E STAFF NÃO MÉDICO

1.5

PLANEAMENTO E PREPARAÇÃO DE UM ENSAIO



PLANEAMENTO E PREPARAÇÃO DE UM ENSAIO

Submissão ao INFARMED – dispositivos médicos

Cátia Faria

Direção de Produtos de Saúde do INFARMED, I.P.

OBJETIVOS

- ❑ Definir os elementos principais do processo e os tempos necessários para a submissão de um pedido de investigação clínica de dispositivos médicos ao INFARMED, I.P.
- ❑ Compreender as diferenças e características das várias submissões

QUADRO REGULAMENTAR

APLICÁVEL ÀS INVESTIGAÇÕES CLÍNICAS DE DISPOSITIVOS EM PORTUGAL



Lei n.º 21/2014, de 16 de abril



Decreto-Lei n.º 145/2009,
de 17 de junho

Transpõe as Diretivas europeias

Dispositivos médicos
implantáveis ativos (DMIA)

[Dir 90/385/EEC](#)

Dispositivos médicos (DM)

[Dir 93/42/EEC](#)



Regulamento (UE) 2017/745

Regulamento (UE) 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de abril de 2017, relativo aos dispositivos médicos, que altera a Diretiva 2001/83/CE, o Regulamento (CE) n.º 178/2002 e o Regulamento (CE) n.º 1223/2009 e que revoga as Diretivas 90/385/CEE e 93/42/CEE do Conselho.

Alterado pelo Regulamento (UE) 2020/561 do Parlamento Europeu e do Conselho de 23 de abril de 2020 no que diz respeito às datas de aplicação de algumas das suas disposições

Entrada em vigor
26 maio 2017

Entrada em aplicação
26 maio 2021

QUADRO REGULAMENTAR

APLICÁVEL ÀS INVESTIGAÇÕES CLÍNICAS EM PORTUGAL



MDD 93/42/CEE

- **1 artigo**
Artigo 15º : Investigação clínica
- Anexo I: A demonstração da conformidade com os requisitos essenciais deve incluir uma avaliação clínica nos termos do anexo X.
- Anexo X: Avaliação clínica



Regulamento (UE) 2017/745

- Capítulo VI: Avaliação Clínica e Investigação Clínica.
20 artigos
(artigo 61º - artigo 82º)
- Anexo XIV: Avaliação Clínica e Acompanhamento Clínico Pós Comercialização
- Anexo XV: Investigação Clínica

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS

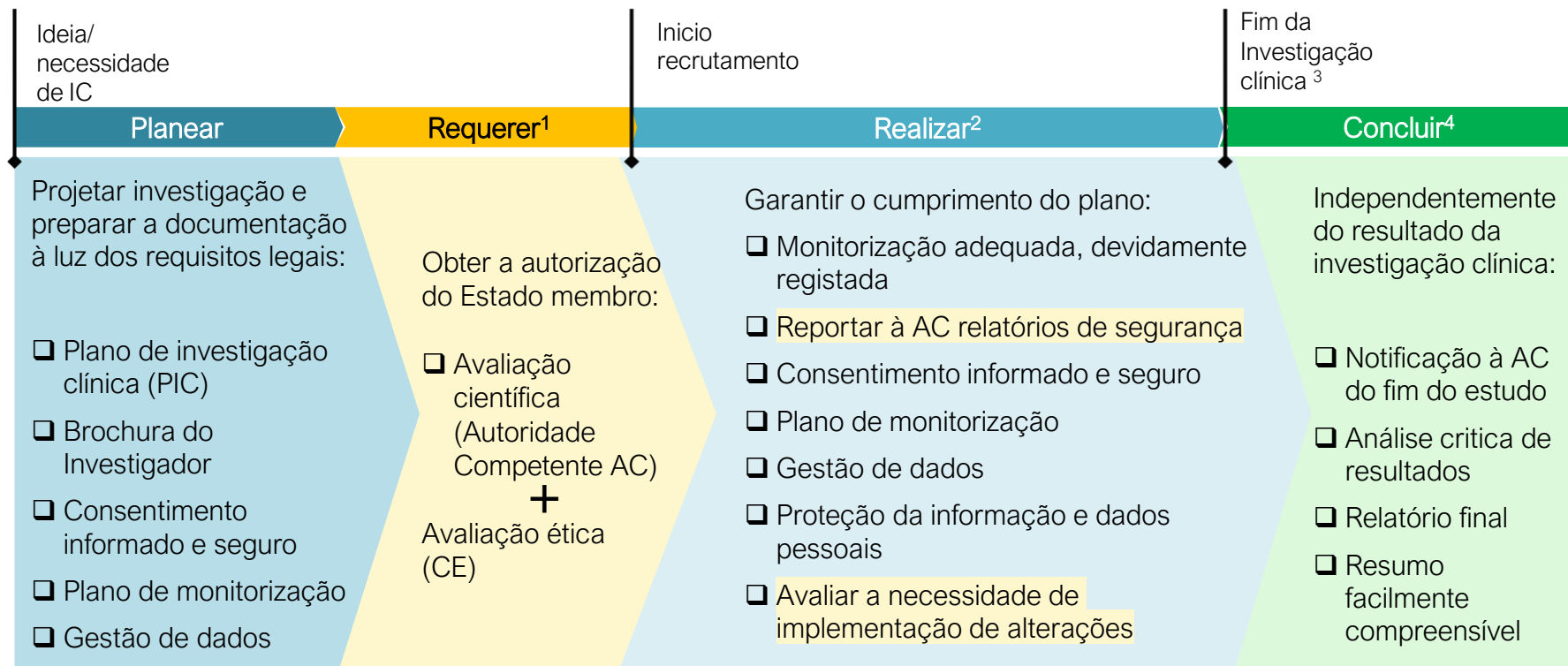
TIPOS DE INVESTIGAÇÕES CLÍNICAS

45)* «Investigação clínica», *uma investigação sistemática com um ou vários participantes humanos, realizada para avaliar a segurança e o desempenho de um dispositivo;*

	Investigações Clínicas com fins regulamentares	Investigações Clínicas sem fins regulamentares
PRÉ-MERCADO	Artigo 62.º Requisitos gerais respeitantes às investigações clínicas realizadas para demonstrar a conformidade dos dispositivos	Artigo 82.º Requisitos aplicáveis a outras investigações clínicas
PÓS-MERCADO	Artigo 74.º Investigações clínicas relativas a dispositivos que ostentam a marcação CE	

* Artigo 2.º (45), Regulamento (UE) 2017/745, na sua atual redação

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS



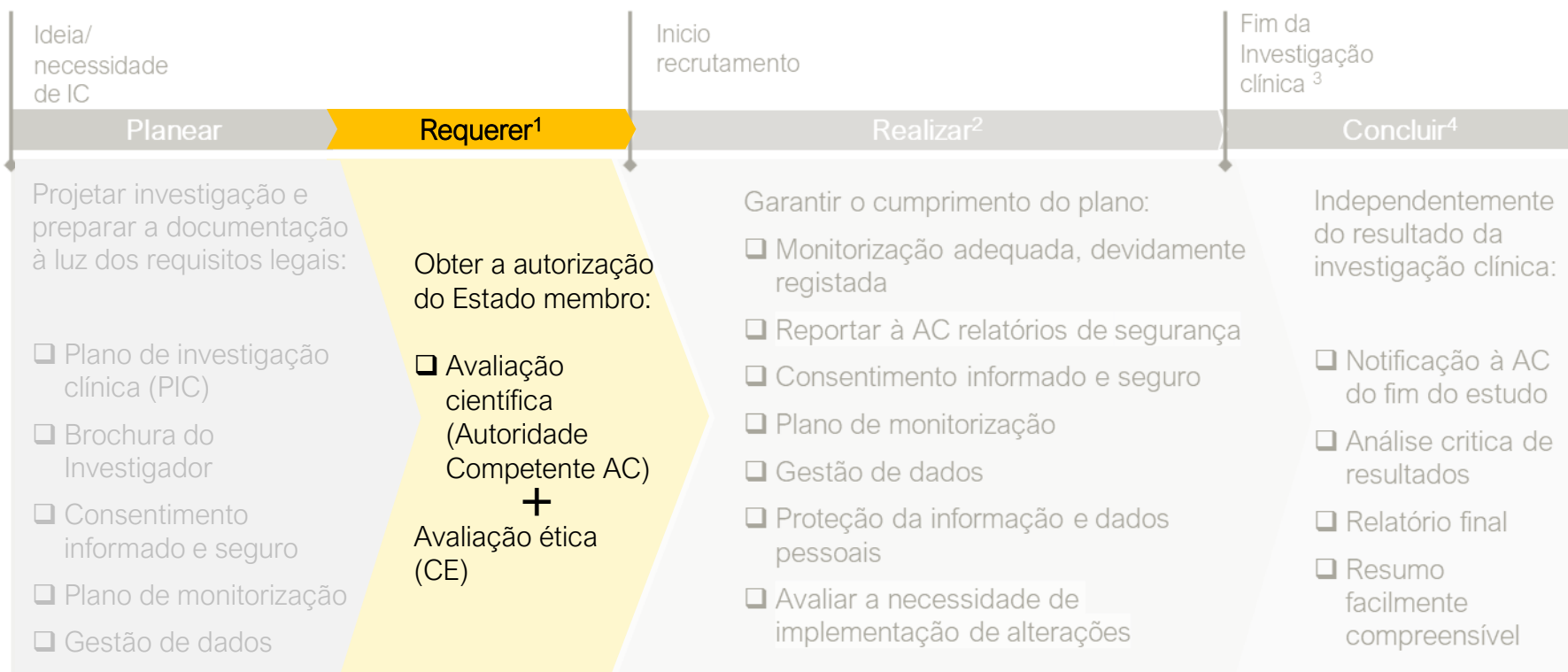
¹ Artigo 70.º, Regulamento (UE) 2017/745, na sua atual redação

² Artigo 72.º, Regulamento (UE) 2017/745, na sua atual redação

³ Coincide com a última visita do último participante, a não ser que o PIC preveja outro momento

⁴ Artigo 77.º, Regulamento (UE) 2017/745, na sua atual redação

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS



¹ Artigo 70.º, Regulamento (UE) 2017/745, na sua atual redação

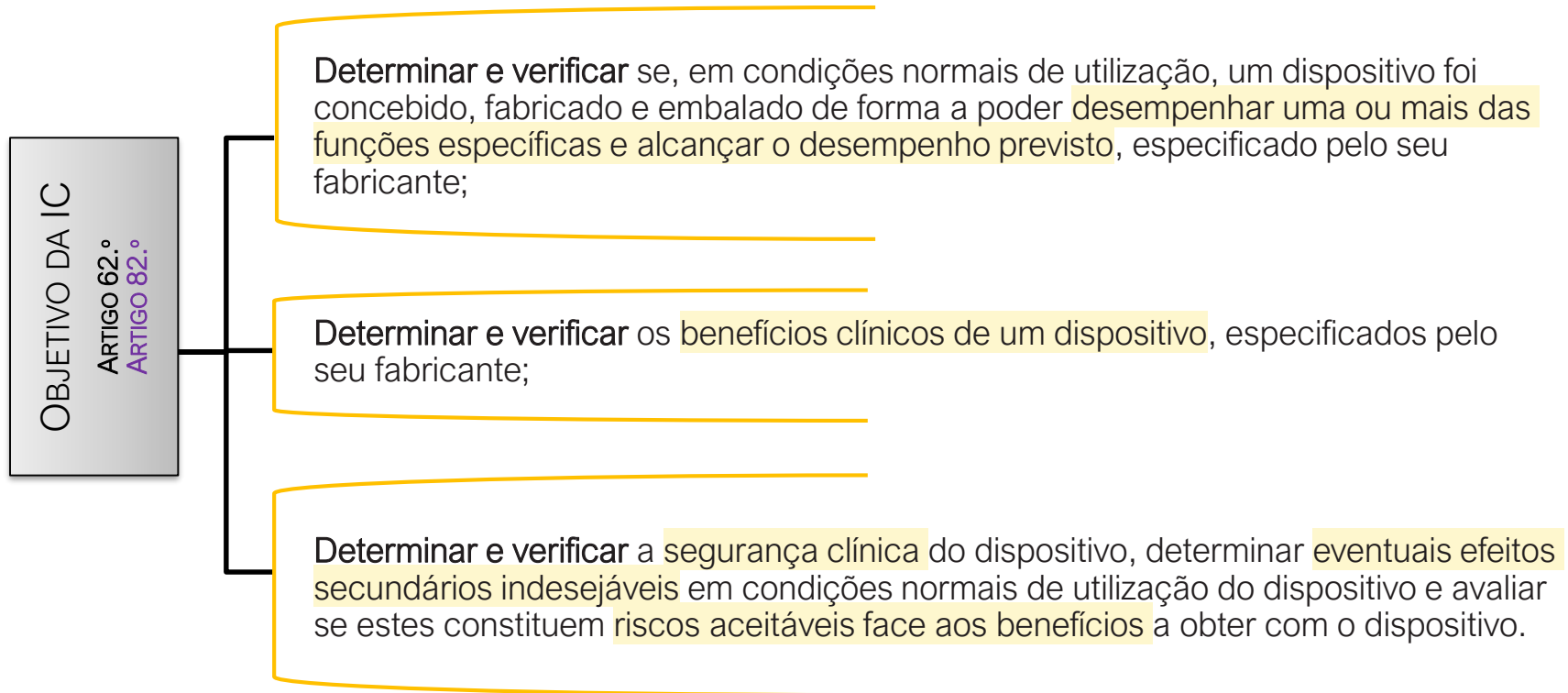
² Artigo 72.º, Regulamento (UE) 2017/745, na sua atual redação

³ Coincide com a última visita do último participante, a não ser que o PIC preveja outro momento

⁴ Artigo 77.º, Regulamento (UE) 2017/745, na sua atual redação

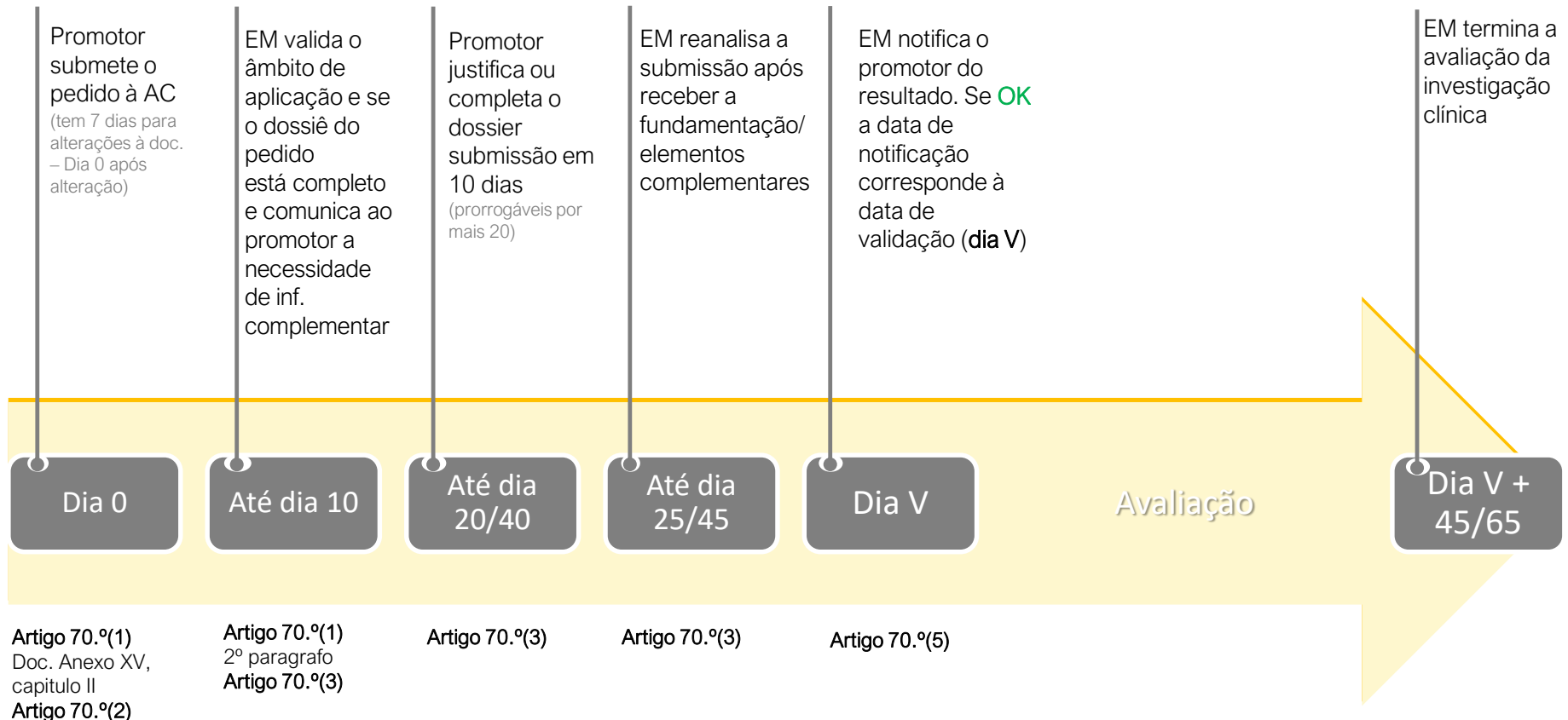
INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS

PARA DEMONSTRAR A CONFORMIDADE DOS DISPOSITIVOS



INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS

PARA DEMONSTRAR A CONFORMIDADE DOS DISPOSITIVOS



EM pode prorrogar por mais 5 dias os prazos indicados em 1 e 3 - **Artigo 70.º(4)**

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS

PARA DEMONSTRAR A CONFORMIDADE DOS DISPOSITIVOS

Dispositivos	Submissão	Avaliação	Plataforma	Documentação	Parecer ético	Início da IC	Requisitos
<p>Classe I</p> <p>Classe IIa ou Classe IIb não invasivos</p>	<p>Pedido de realização ao Estado-Membro (EM), dirigido ao INFARMED, I.P.</p> <p>(nos termos do artigo 70.º)</p>	<p>INFARMED, I.P. em articulação com CEIC</p>	<p>EUDAMED</p> <p>Em PT via RNEC:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Artigo 62.º - até plena operacionalização; - Artigo 82.º 	<p>Anexo XV, Capítulo II</p> <p>MDCG 2021-8</p> <p>Documentação submissão</p>	Obrigatório	<p>Imediatamente após Data de Validação do EM</p> <p>+</p> <p>Parecer ético favorável</p>	<p>Artigos 62.º-73.º, 75.º, 77.º-81.º</p> <p>Anexo XV</p>
<p>Classe III</p> <p>Classe IIa ou Classe IIb invasivos</p>	<p>Pedido de realização ao Estado-Membro dirigido ao INFARMED, I.P.</p> <p>(nos termos do artigo 70.º)</p>	<p>INFARMED, I.P. em articulação com CEIC</p>	<p>EUDAMED</p> <p>Em PT via RNEC:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Artigo 62.º - até plena operacionalização; - Artigo 82.º 	<p>Anexo XV, Capítulo II</p> <p>MDCG 2021-8</p> <p>Documentação submissão</p>	Obrigatório	<p>Autorização do EM, incorpora parecer ético favorável</p>	<p>Artigos 62.º-73.º, 75.º, 77.º-81.º</p> <p>Anexo XV</p>

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS

PARA CONFIRMAR A CONFORMIDADE DOS DISPOSITIVOS

investigação de
ACPC

ARTIGO 74.º
ARTIGO 82.º

Investigação clínica de um dispositivo que já ostente a marcação CE para aprofundar a avaliação, dentro do âmbito de aplicação da sua finalidade prevista, quando a investigação implicar submeter os participantes a procedimentos adicionais aos realizados nas condições normais de utilização do dispositivo e esses procedimentos adicionais forem invasivos ou penosos

9. What is considered burdensome or invasive?

Where the investigation would involve submitting subjects to procedures additional to those performed under the normal conditions of use of the device and those additional procedures are invasive or burdensome, the sponsor shall notify the Member States concerned at least 30 days prior to its commencement, in accordance with Article 74(1) of the MDR.

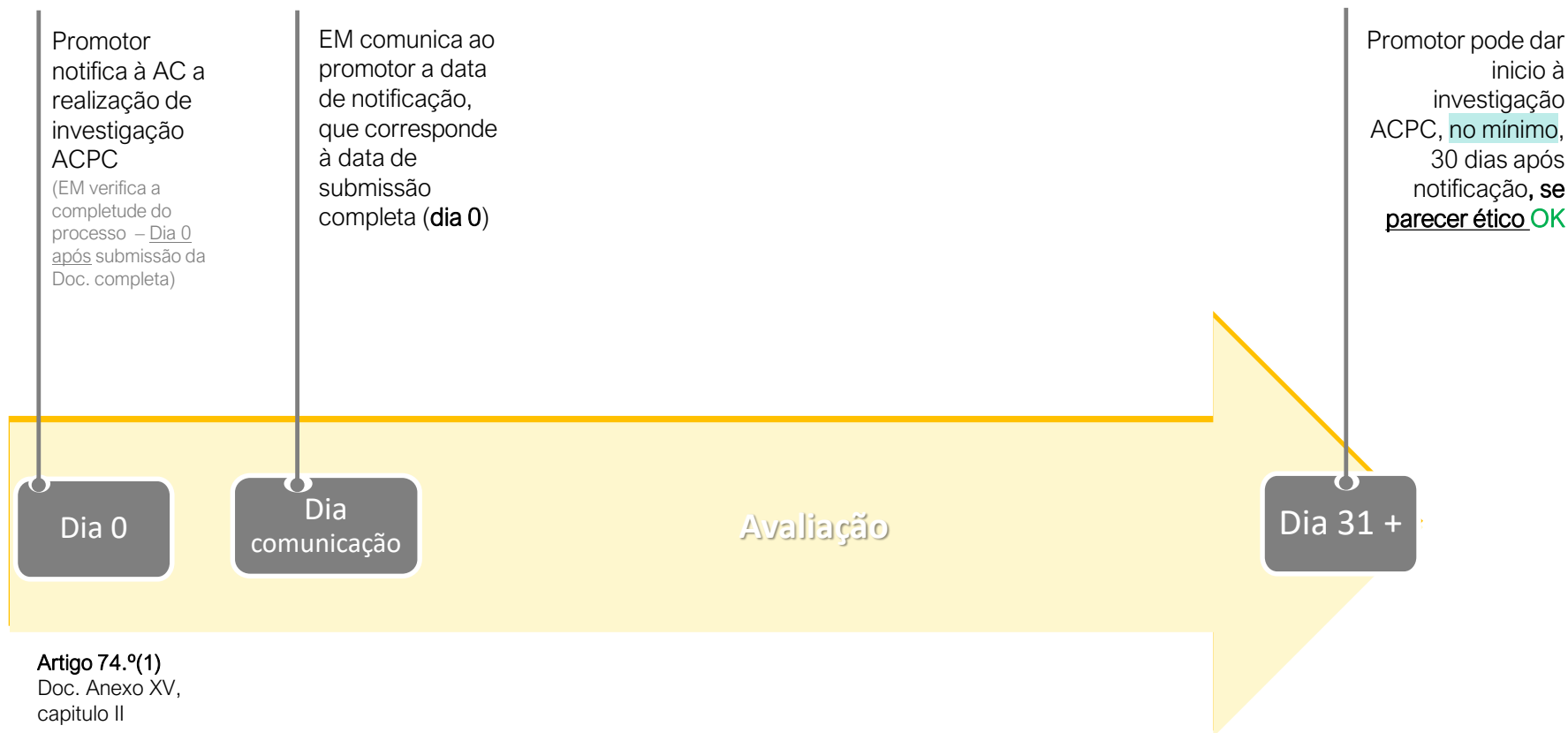
Additional procedures which are burdensome can include a wide variety of different interventions, this may include procedures which may cause pain, discomfort, fear, potential risks or complications/side-effects, disturbances of lives and personal activities, or otherwise unpleasant experiences. It is mostly determined from the perspective of the person bearing the burden.

Additional procedures which are invasive include (but are not limited to) penetration inside the body through the surface of the body, including through mucous membranes of body orifices, or penetration of a body cavity via a body orifice.

[*mdcg_2021-6_en_0.pdf\(europa.eu\)](https://mdcg.2021-6_en_0.pdf(europa.eu))

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS

PARA CONFIRMAR A CONFORMIDADE DOS DISPOSITIVOS



Artigo 74.º(1)
Doc. Anexo XV,
capítulo II

O artigo 62.º (4), alíneas b) a k) e m), os artigos 75.º, 76.º e 77.º, o artigo 80.º (5)(6), e as disposições pertinentes do anexo XV são aplicáveis às investigações de ACPC.

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS

PARA CONFIRMAR A CONFORMIDADE DOS DISPOSITIVOS

Dispositivos	Submissão	Avaliação	Plataforma	Documentação	Parecer ético	Início da IC	Requisitos
Qualquer classe	Notificação ao Estado-Membro (EM), dirigido ao INFARMED, I.P. (nos termos do artigo 74.º)	INFARME D, I.P. em articulação com CEIC	EUDAMED Em PT via RNEC: - Artigo 74.º - até plena operacionalização; - Artigo 82.º	Anexo XV, Capítulo II MDCG 2021-8 Documentação submissão	Obrigatório	<u>No mínimo</u> , 30 dias após Data de Notificação ao EM + Parecer ético favorável	Artigos 62.º (4), alíneas b) a k) e m), 74.º- 81.º Anexo XIV Anexo XV

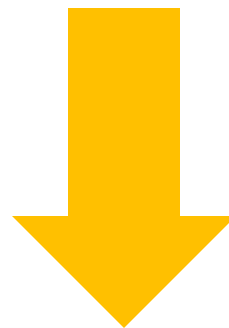
INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS



Caso se pretenda realizar uma investigação clínica para avaliar, **fora do âmbito de aplicação da sua finalidade prevista**, um dispositivo que já ostente a marcação CE

EM CAUSA

demonstrar a conformidade do dispositivo para essa finalidade



Aplicam-se
Artigos 62.º ao 81.º



INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS

DOCUMENTAÇÃO A SUBMETER

> Dossier de Submissão



REQUERIMENTO



INVESTIGAÇÃO CLÍNICA



INFORMAÇÃO DO(S) DISPOSITIVO(S) EXPERIMENTAL(AIS)



INFORMAÇÃO AOS PARTICIPANTES



CENTROS E INVESTIGADORES



INFORMAÇÃO DOS DISPOSITIVOS MÉDICOS COMPARADORES



OUTRA DOCUMENTAÇÃO PERTINENTE





INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS

DOCUMENTAÇÃO A SUBMETER

> Dossier de Submissão > Investigação clínica



INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

-  Plano de Investigação clínica
-  Sinopse do Plano de investigação clínica
-  Descrição das medidas implementadas para garantir a proteção e confidencialidade dos dados e informações pessoais
-  Decisões emitidas por outros países

O plano de investigação clínica (PIC) deve estabelecer a fundamentação, os objetivos, a metodologia da conceção, a monitorização, a realização, a conservação dos registos e o método de análise da investigação clínica:









- ☐ Descrição do dispositivo, de eventuais comparadores e quaisquer outros dispositivos ou medicação a utilizar;
- ☐ Riscos e benefícios clínicos a analisar e justificação dos resultados clínicos esperados no plano de investigação clínica;
- ☐ Importância da investigação clínica;
- ☐ Objetivos e hipóteses da investigação clínica;
- ☐ Conceção da IC e prova da sua validade e solidez;
(metodologia, critérios de seleção, representatividade, vulnerabilidades, etc);
- ☐ Considerações de ordem estatística e respetiva justificação,
- ☐ Gestão dos dados;
- ☐ Organização, condução e monitorização;
- ☐ Arquivo e controlo de versões

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS

DOCUMENTAÇÃO A SUBMETER

> Dossier de Submissão > Dispositivos experimentais

INFORMAÇÃO DO(S) DISPOSITIVO(S) EXPERIMENTAL(AIS)

-  Brochura do Investigador (incluindo seus anexos)
-  Lista de requisitos gerais de segurança e desempenho
-  Declaração de conformidade
-  Cópia da Rotulagem e instruções utilização
-  Certificado de conformidade (se aplicável)
-  Plano de avaliação clínica
-  Plano de acompanhamento clínico pós comercialização
-  Pareceres Painel peritos


A brochura do investigador (BI) deve conter as informações **clínicas e não clínicas** que sejam relevantes para a investigação e estejam disponíveis à data de apresentação do pedido. A BI deve ser identificada de forma clara e conter:

- ☐ Descrição do dispositivo com informação da finalidade, classe, regra, concepção e fabrico;
- ☐ Instruções do fabricante sobre instalação, manutenção, utilização etc.;
- ☐ **Avaliação pré-clínica baseada em ensaios;**
- ☐ **Dados clínicos existentes;**
- ☐ **Resumo da análise benefício-risco e da gestão de risco;**
- ☐ Informações pormenorizadas sobre a **inclusão de componentes***, bem como provas da mais-valia gerada, em relação aos benefícios clínicos e/ou à segurança do dispositivo, pela inclusão desses componentes;
- ☐ Descrição pormenorizada dos procedimentos clínicos no decurso da investigação clínica, em especial desvios em relação à prática clínica habitual.

*uma substância medicamentosa, incluindo derivados do sangue ou plasma humanos, ou fabricados mediante a utilização de tecidos ou células não viáveis de origem humana ou animal, ou seus derivados


INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS

DOCUMENTAÇÃO A SUBMETER


 > Dossier de Submissão > Informação Participantes




INFORMAÇÃO AOS PARTICIPANTES

 Consentimento Informado e Descrição do processo de consentimento esclarecido


 Modalidades de recrutamento

 Seguro

 Material de registo da IC




INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS

DOCUMENTAÇÃO A SUBMETER

 > Dossier de Submissão > Centros e Investigadores



CENTROS E INVESTIGADORES

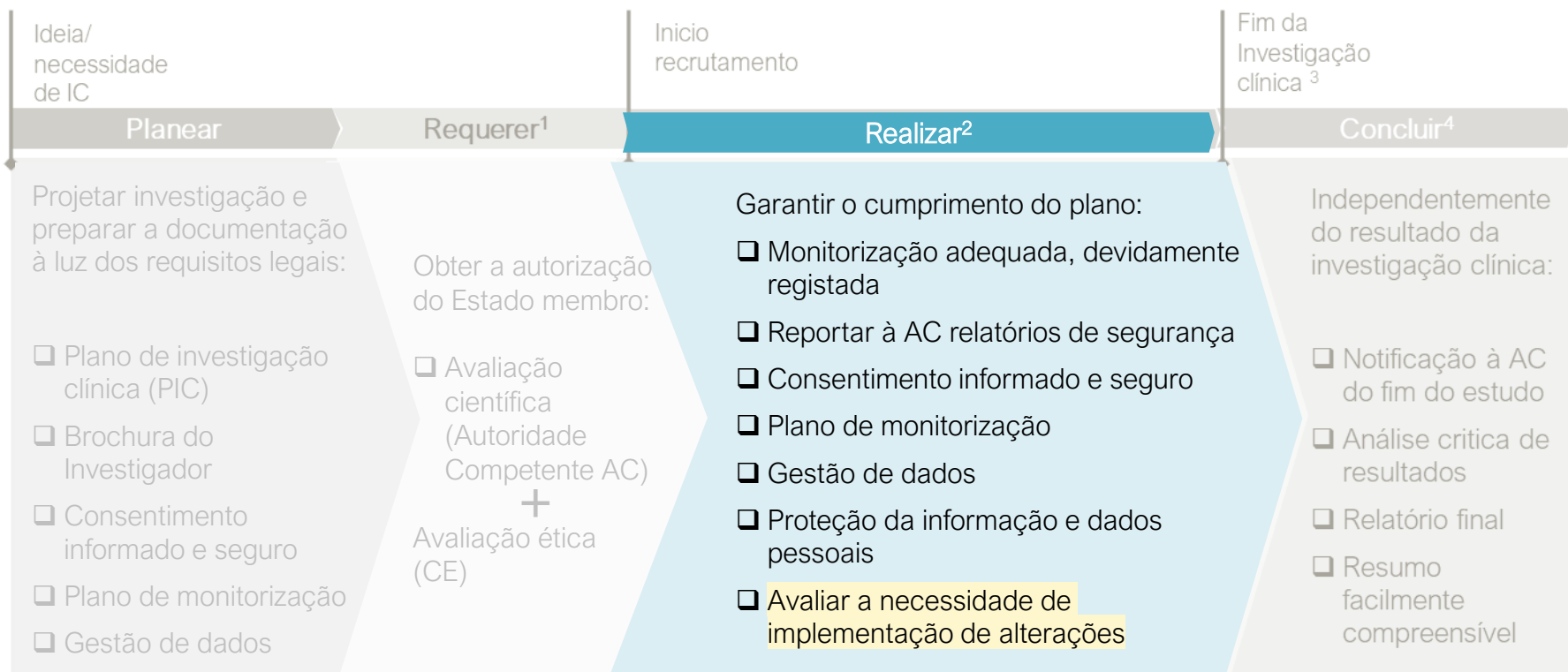
-  Informações sobre o investigador principal em cada centro de investigação
-  Descrição sucinta do financiamento da investigação clínica
-  Descrição sucinta do acordo entre o promotor e o centro de investigação

A informação sobre a adequabilidade dos centros e dos investigadores, pode constar do PIC, e deve incluir:

- ☐ Informação do IP de cada centro, e do Investigador coordenador;
- ☐ Dados de contacto de emergência
- ☐ Especificar as funções, responsabilidades e qualificações dos vários investigadores;

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS

ALTERAÇÕES SUBSTANCIAIS DAS INVESTIGAÇÕES CLÍNICAS



¹ Artigo 70.º, Regulamento (UE) 2017/745, na sua atual redação

² Artigo 72.º, Regulamento (UE) 2017/745, na sua atual redação

³ Coincide com a última visita do último participante, a não ser que o PIC preveja outro momento

⁴ Artigo 77.º, Regulamento (UE) 2017/745, na sua atual redação

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS

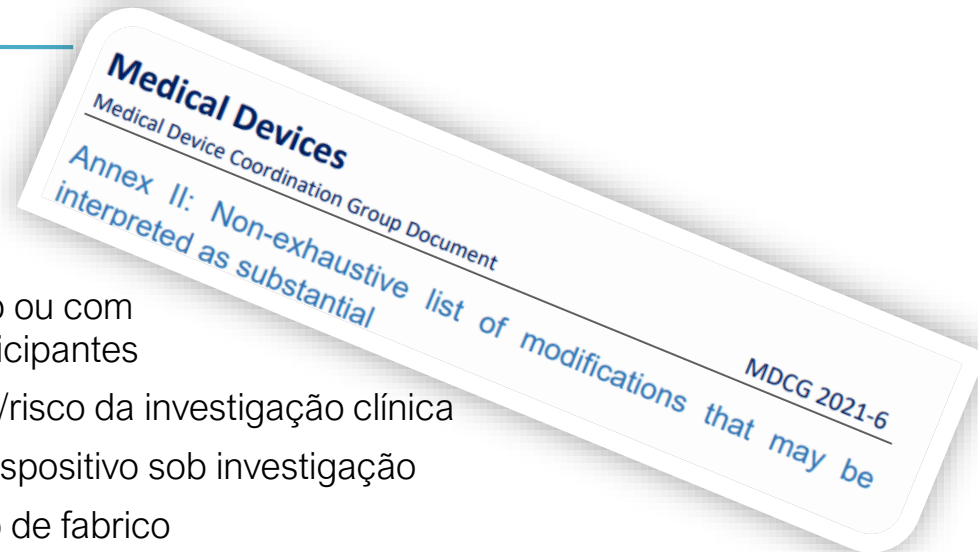
ALTERAÇÕES SUBSTANCIAIS DAS INVESTIGAÇÕES CLÍNICAS

Alterações
substanciais

ARTIGO 75.º

Se o promotor pretender introduzir numa investigação clínica alterações suscetíveis de ter um impacto substancial ao nível da segurança, da saúde, ou dos direitos dos participantes ou da fiabilidade ou solidez dos dados clínicos produzidos na investigação

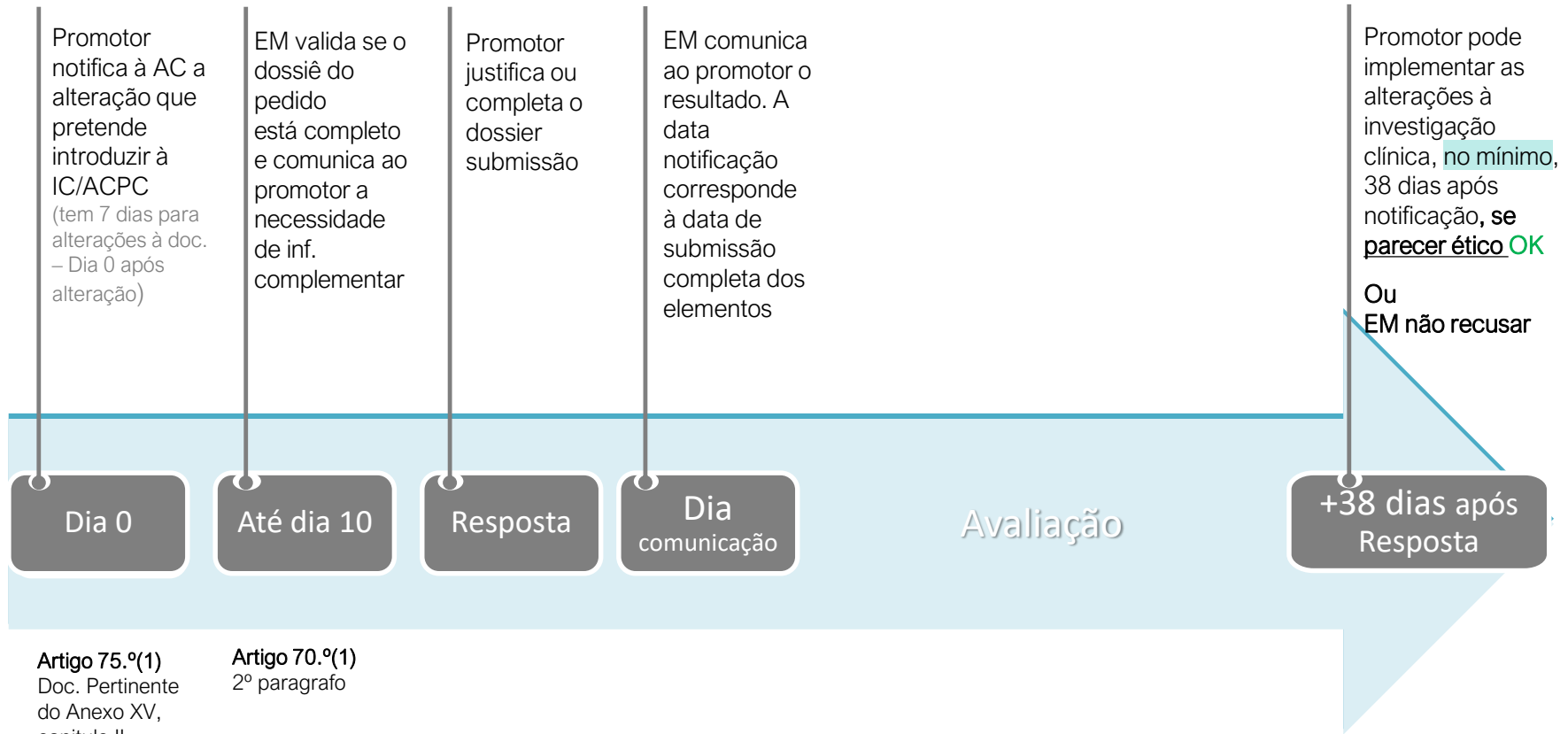
- ☐ Alterações relacionadas com o protocolo ou com informações/direitos/segurança dos participantes
- ☐ Alterações relacionadas com o benefício/risco da investigação clínica
- ☐ Alterações relacionadas com o uso do dispositivo sob investigação
- ☐ Alterações relacionadas com o processo de fabrico
- ☐ Alterações relacionadas a outras informações



[mdcg_2021-6_en_0.pdf\(europa.eu\)](https://mdcg.2021-6_en_0.pdf(europa.eu))

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS

ALTERAÇÕES SUBSTANCIAIS DAS INVESTIGAÇÕES CLÍNICAS



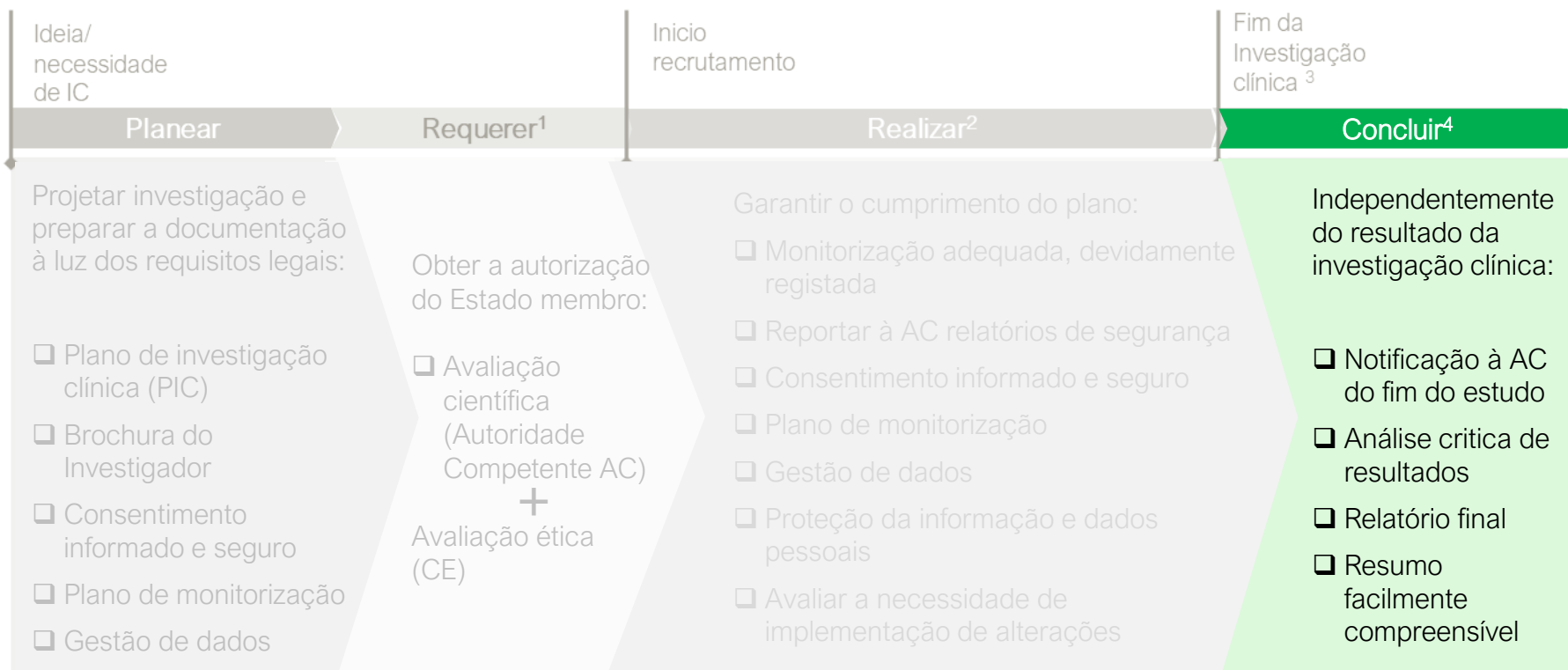
INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS

ALTERAÇÕES SUBSTANCIAIS DAS INVESTIGAÇÕES CLÍNICAS

IC	Submissão	Avaliação	Plataforma	Documentação	Parecer ético	Início da IC	Requisitos
Qualquer investigação clínica em curso Artigo 62.º Artigo 74.º Artigo 82.º	Notificação ao Estado-Membro (EM), dirigido ao INFARMED, I.P. (nos termos do artigo 75.º)	INFARMED, I.P. em articulação com CEIC	EUDAMED (em PT via RNEC, até plena operacionalização)	Anexo XV, Capítulo II MDCG 2021-28 Documentação submissão	Obrigatório	<u>No mínimo</u> , 38 dias após Data de Notificação ao EM + Parecer ético favorável Sem recusa do EM	Artigos 75.º Anexo XV

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS

CONCLUSÃO DE UMA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA



¹ Artigo 70.º, Regulamento (UE) 2017/745, na sua atual redação

² Artigo 72.º, Regulamento (UE) 2017/745, na sua atual redação

³ Coincide com a última visita do último participante, a não ser que o PIC preveja outro momento

⁴ Artigo 77.º, Regulamento (UE) 2017/745, na sua atual redação










INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE DISPOSITIVOS

CONCLUSÃO DE UMA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

Informação	Notificação	Prazo notificação	Plataforma	Documentação	Entrega
Fim de uma investigação clínica	Notificação ao Estado-Membro (EM), dirigido ao INFARMED, I.P. (nos termos do artigo 77.º)	Até 15 dias Ou até 24 horas, quando estejam em causa razões de segurança	EUDAMED (em PT via RNEC, até plena operacionalização)	Relatório de investigação clínica + um resumo ¹	até 12 meses <u>Independentemente</u> do resultado
Interrupção temporária	Notificação ao Estado-Membro (EM), dirigido ao INFARMED, I.P. (nos termos do artigo 77.º)	Até 15 dias Ou até 24 horas, quando estejam em causa razões de segurança	EUDAMED (em PT via RNEC, até plena operacionalização)	Relatório de investigação clínica + um resumo ¹	até 3 meses <u>Independentemente</u> do resultado
Conclusão antecipada	Notificação ao Estado-Membro (EM), dirigido ao INFARMED, I.P. (nos termos do artigo 77.º)	Até 15 dias	EUDAMED (em PT via RNEC, até plena operacionalização)	Relatório de investigação clínica + um resumo ¹	até 3 meses <u>Independentemente</u> do resultado

¹ – um resumo elaborado em termos facilmente compreensíveis para o utilizador a que se destina

REFERÊNCIAS

-  [Regulamento \(UE\) 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de abril de 2017](#), relativo aos dispositivos médicos, que altera a Diretiva 2001/83/CE, o Regulamento (CE) n.º 178/2002 e o Regulamento (CE) n.º 1223/2009 e que revoga as Diretivas 90/385/CEE e 93/42/CEE do Conselho. Alterado pelo Regulamento (UE) 2020/561 do Parlamento Europeu e do Conselho de 23 de abril de 2020 no que diz respeito às datas de aplicação de algumas das suas disposições
-  Lei n.º 21/2014, de 16 de abril
-  NP EN ISO 14155 – Investigação clínica de dispositivos médicos em seres humanos – Boas Práticas Clínicas.
-  [MDCG 2021-28](#) - Substantial modification of clinical investigation under Medical Device Regulation
-  [MDCG 2021-20](#) - Instructions for generating CIV-ID for MDR Clinical Investigations
-  [MDCG 2021-8](#) - Clinical investigation application/notification documents
-  [MDCG 2021-6](#) - Regulation (EU) 2017/745 – Questions & Answers regarding clinical investigation
-  [MDCG 2020-13](#) - Clinical evaluation assessment report template
-  [MDCG 2020-10/1](#) - Guidance on safety reporting in clinical investigations | Appendix [MDCG 2020-10/2](#): Clinical investigation summary safety report form

REFERÊNCIAS

(continuação)



[MDCG 2020-8](#) - Guidance on PMCF evaluation report template



[MDCG 2020-7](#) - Guidance on PMCF plan template



[MDCG 2020-6](#) - Guidance on sufficient clinical evidence for legacy devices



[MDCG 2020-5](#) - Guidance on clinical evaluation – Equivalence



[MDCG 2019-9](#) - Summary of safety and clinical performance



[MDCG 2020-1](#) - Guidance on clinical evaluation (MDR) / Performance evaluation (IVDR) of medical device software

RESUMO CURRICULAR

Cátia Faria, Eng.^a Biomédica

Gestor e Avaliador de Processo de investigação clínica na Direção de Produtos de Saúde (DPS), INFARMED, I.P.

catia.faria@infarmed.pt



Experiência

- Gestão e avaliação de processos de investigação clínica de dispositivos médicos, desde abril 2021.
- Gestão e avaliação de processos de fiscalização do mercado de dispositivos médicos, desde maio 2013.
- Participação nos Grupos de Trabalho Europeus: NET (*New Technologies*) e CIE (*clinical investigation and evaluation*).



Formação

- Mestrado integrado em Engenharia Biomédica, Faculdade de Ciências e Tecnologia (FCT), Universidade Nova de Lisboa (UNL)



<http://clic.pharmaceutical-medicine.pt>