



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

**www.anvisa.gov.br**

**Consulta Pública nº 1.076, de 14 de fevereiro de 2022**  
**D.O.U de 16/02/2022**

**A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, no uso das atribuições que lhe confere os art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o art. 187, III, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo em Anexo, conforme deliberado em reunião realizada em 9 de fevereiro de 2022, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica estabelecido o prazo de 60 (sessenta) dias para envio de comentários e sugestões ao texto do Regulamento Técnico do Mercosul sobre Ensaios Clínicos com Medicamentos, Produtos Biológicos e Produtos Médicos, conforme Anexo.

Parágrafo único. O prazo de que trata este artigo terá início 7 (sete) dias após a data de publicação desta Consulta Pública no Diário Oficial da União.

Art. 2º A proposta de ato normativo estará disponível na íntegra no portal da Anvisa na internet e as sugestões deverão ser enviadas eletronicamente por meio do preenchimento de formulário específico, disponível no endereço: <https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/349121?lang=pt-BR>

§1º As contribuições recebidas são consideradas públicas e estarão disponíveis a qualquer interessado por meio de ferramentas contidas no formulário eletrônico, no menu “resultado”, inclusive durante o processo de consulta.

§2º Ao término do preenchimento do formulário eletrônico será disponibilizado ao interessado número de protocolo do registro de sua participação, sendo dispensado o envio postal ou protocolo presencial de documentos em meio físico junto à Agência.

§3º Em caso de limitação de acesso do cidadão a recursos informatizados será permitido o envio e recebimento de sugestões por escrito, em meio físico, durante o prazo de consulta, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/GGMED/COPEC, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

§4º Excepcionalmente, contribuições internacionais poderão ser encaminhadas em meio físico, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Assessoria de Assuntos Internacionais – AINTE, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária promoverá a análise das contribuições e, ao final, publicará o resultado da consulta pública no portal da Agência.

Parágrafo único. A Agência poderá, conforme necessidade e razões de conveniência e oportunidade, articular-se com órgãos e entidades envolvidos com o assunto, bem como aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para subsidiar posteriores discussões técnicas e a deliberação final da Diretoria Colegiada.

ANTONIO BARRA TORRES

Diretor-Presidente

**ANEXO**

**PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA**

Processo nº: [25351.930792/2021-22](#)

Assunto: Proposta de abertura de processo regulatório para revisar o Regulamento Técnico do Mercosul sobre Ensaios Clínicos com Medicamentos, Produtos Biológicos e Produtos Médicos.

Agenda Regulatória 2021-2023: Não é projeto da Agenda

Área responsável: COPEC/GGMED e CCPRO/GGTPS

Diretor Relator: Rômison Rodrigues Mota

Segue abaixo exemplo de proposta de Resolução RDC.

**AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA**

**MINUTA DE RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC**

**RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº [Nº], DE [DIA] DE [MÊS POR  
EXTENSO] DE [ANO]**

Adota o Regulamento Técnico Mercosul sobre  
Ensaios Clínicos com Medicamentos e  
Produtos Médicos

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 187, VI, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em [XX de XX de 2022...](#), e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica aprovado o Regulamento Técnico Mercosul sobre Ensaios Clínicos com Medicamentos e Produtos Médicos, nos termos do Anexo I.

Art. 2º Esta aprovação incorpora ao ordenamento jurídico nacional a Resolução MERCOSUL/GMC/RES. Nº XX/22.

Art. 3º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

ANTONIO BARRA TORRES

**ANEXO I**

MERCOSUL/LV SGT Nº 11/ Grupo de Trabalho de Pesquisa Clínica/P. RES. Nº \_\_/2022  
REGULAMENTO TÉCNICO MERCOSUL SOBRE ENSAIOS CLÍNICOS COM  
MEDICAMENTOS E PRODUTOS MÉDICOS (REVOGAÇÃO DA RESOLUÇÃO GMC N  
º129/96)

TENDO EM VISTA: O Tratado de Assunção, o Protocolo de Ouro Preto, a Declaração

Universal sobre Bioética e Direitos Humanos (UNESCO, 2005) e a Declaração de Helsinki da AMM, 64 Assembleias Geral, Fortaleza, Brasil, em outubro de 2013.

#### CONSIDERANDO:

Que o progresso da ciência está baseado na pesquisa, incluindo a pesquisa clínica com seres humanos, sendo necessário salvaguardar a dignidade e os direitos humanos das pessoas submetidas a esses estudos.

Que o principal propósito da pesquisa com seres humanos é compreender as causas, a evolução e efeitos das enfermidades, com o objetivo de melhorar as intervenções preventivas, diagnósticas e terapêuticas.

Que os ensaios clínicos devem ser guiados por princípios éticos e devem realizar-se tanto em seus aspectos científicos e jurídicos, com base nas recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Organização das Nações Unidas para educação, a ciência e a cultura (UNESCO).

Que o “Documento das Américas” da Rede Pan-americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica (Rede PARF), o “Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice – ISO 14155”, o “Guideline for Clinical Practice – ICH E6” da “International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)” oferecem diretrizes para as Boas Práticas Clínicas. Assim como o Regulamento (EU) N° 536/2014 e outros documentos internacionais do Parlamento Europeu e do Conselho, que proporcione orientações sobre as condições éticas de relevância e para a proteção adequada dos indivíduos e grupos implicados em um ensaio clínico.

Que as autoridades sanitárias desempenhem um papel relevante na verificação da adequada condução de ensaios clínicos com medicamentos e produtos médicos.

#### O GRUPO MERCADO COMUM

##### RESOLVE:

Art. 1º – Aprovar o documento “Ensaio clínicos com medicamentos e produtos médicos no MERCOSUL”, que conta como Anexo e faz parte da presente Resolução.

Art. 2º – Revogar a Resolução GMC N° 129/96 “REGULAMENTO TÉCNICO SOBRE A VERIFICAÇÃO DE BOAS PRÁTICAS DE PESQUISA CLÍNICA”.

Art. 3º – Esta resolução não substitui as disposições da legislação interna de cada Estado Parte, bem como as diretrizes contidas nos documentos aplicáveis aos aspectos específicos não cobertos por este o que proporciona aos participantes da pesquisa maior proteção, consistente com o objetivo do presente documento.

Art. 4º - Esta norma regula os ensaios clínicos utilizando medicamentos e produtos médicos no MERCOSUL, sem prejuízo da aplicação das legislações dos Estados Partes para adequar-se às características específicas deste tipo de produtos para a saúde.

Art. 5º - Os Estados Partes indicarão, no âmbito do SGT N° 11, os órgãos nacionais competentes para a aplicação da presente Resolução.

Art. 6º - Os princípios e as diretrizes de Boas Práticas Clínicas do ICH E6 para medicamentos e da ISO 14155 para dispositivos médicos são reconhecidos e adotados por este Regulamento Técnico.

Art. 7º - Esta Resolução deverá ser incorporada ao ordenamento jurídico dos Estados Partes antes de xx/xx/xxxx.

LV SGT N° 11/COPROSAL – Montevideo, xx/xx/21.

#### ANEXO

#### REGULAMENTO TÉCNICO MERCOSUL SOBRE ENSAIOS CLÍNICOS COM MEDICAMENTOS E PRODUTOS MÉDICOS

##### 1. OBJETIVO

Esta resolução foi elaborada a fim de atualizar o marco normativo para harmonização dos ensaios clínicos aplicáveis nos Estados Partes do MERCOSUL, à luz das orientações e documentos de referência sobre a pesquisa em seres humanos que tenham aceitação internacional.

##### 2. ÂMBITO DE APLICAÇÃO

Este documento se aplica aos ensaios clínicos com medicamentos e produtos médicos. Entende-se por ensaio clínico qualquer pesquisa que se realize com seres humanos para verificar a segurança e/ou eficácia de medicamentos e produtos médicos. Sua intenção inclui, mas não se limita, a descobrir ou verificar efeitos clínicos, farmacológicos e ou qualquer outro efeito farmacodinâmico e/ou farmacocinético de produto (s) de pesquisa, e / ou identificar qualquer reação adversa ao produto (s) de pesquisa para estudar seu efeito, absorção, distribuição, metabolismo e excreção.

### **3. RESPONSABILIDADES DAS AUTORIDADES SANITÁRIAS**

3.1 As autoridades sanitárias, a fim de avaliar o cumprimento das Boas Práticas Clínicas, e assegurar a proteção da dignidade e direitos humanos dos participantes, devem verificar se os investigadores e patrocinadores procederam por meio do adequado cumprimento de suas responsabilidades e obrigações legais na condução de ensaios clínicos com medicamentos e produtos médicos com fins de registro ou com fins de modificação de uso.

3.2 Para esse fim, segundo o critério de cada Estado Parte, este trabalho poderá incluir a análise dos documentos considerados essenciais no universo das pesquisas clínicas, como: O PLANO DE PESQUISA CLÍNICA, O PROTOCOLO CLÍNICO, A BROCHURA DO INVESTIGADOR E O CONSENTIMENTO INFORMADO.

3.3 Assim como inspeções de Boas Práticas Clínicas e verificações documentais na (s) instituição (ões) de saúde autorizada(s) ou qualquer outro estabelecimento onde a documentação relacionada às atividades de investigação sejam elaboradas e/ou arquivadas.

3.4 É responsabilidade mínima das autoridades sanitárias:

- a. Autorizar, negar ou requerer mudanças nas solicitações de ensaios clínicos.
- b. Realizar avaliação dos processos e das solicitações relacionadas aos ensaios clínicos de medicamentos e produtos médicos.
- c. Realizar inspeções para comprovar o cumprimento das boas práticas clínicas e dos termos e das condições de autorização outorgadas pela autoridade competente.
- d. Prestar assistência técnica frente às irregularidades, denúncias, ou assuntos relacionados à segurança e à eficácia dos ensaios clínicos de medicamentos e produtos médicos.
- e. Adotar, diante da verificação de um possível risco para a saúde dos participantes, as medidas preventivas, ações e, conforme o caso, sanções previstas na legislação nacional do Estado Parte.
- f. De acordo com cada Estado Parte requerer o parecer e a aprovação detalhada do estudo, prévio ao início do ensaio clínico, por um comitê de ética independente, que esteja em conformidade e acreditado conforme a legislação aplicável em cada Estado Parte, e que deve cumprir com as normas estabelecidas em documentos de referência éticos internacionais.
- g. Garantir a privacidade e confidencialidade dos dados pessoais dos participantes.

### **4. RESPONSABILIDADES DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

4.1. Proteger os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os participantes do ensaio, prestando atenção especial aos ensaios que possam incluir participantes vulneráveis.

4.2. Avaliar e aprovar o estudo clínico antes do início do estudo.

### **5. REQUISITOS PARA OS INVESTIGADOR INVESTIGADORES**

5.1 Qualificações e Acordos do Investigador.

5.1.1. O (s) investigador(es) deve(m) ser academicamente qualificado(s), treinado(s) e com experiência para assumir responsabilidade pela condução adequada do ensaio, deve(m) cumprir todas as qualificações especificadas pela(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis), e deve(m) fornecer comprovação de tais qualificações por meio de currículo atualizado e/ou outros documentos relevantes solicitados pelo patrocinador, pelo(s) Comitê(s) de Ética, e/ou pela(s) autoridade(s) regulatória(s).

5.1.2. O investigador deve estar minuciosamente familiarizado com o uso adequado do(s) medicamento(s) experimental(ais), conforme descrito no protocolo, na Brochura do Investigador vigente, nas informações do medicamento e em outras fontes de informação fornecidas pelo patrocinador.

5.1.3. O investigador deve conhecer as Boas Práticas Clínicas bem como os requisitos regulamentares aplicáveis em cada Estado Parte adequando sua conduta de acordo com o seu cumprimento. 5.1.4. O investigador, bem como a instituição e o patrocinador devem permitir a supervisão e inspeção de suas atividades.

5.1.5. O investigador deve manter uma lista de pessoas devidamente qualificadas às quais o investigador tenha delegado tarefas relevantes relacionadas ao ensaio. A informação detalhada sobre os nomes das pessoas, funções e tarefas específicas que se delegaram deve documentar-se antes do início do estudo e devem manter-se atualizadas durante o estudo. O investigador somente pode delegar tarefas/atividades, mas não responsabilidades; e, ocasionalmente, quando se inicia ou conduza estudo sem um patrocinador, o investigador também pode ser responsável como patrocinador.

## 5.2 Recursos apropriados.

5.2.1 O investigador deve ser capaz de demonstrar o potencial de recrutar o número necessário de participantes aptos durante o período de recrutamento estabelecido.

5.2.2. O investigador deve ter tempo suficiente para conduzir apropriadamente e completar o ensaio dentro do período acordado.

5.2.3. O investigador deve ter disponível um número adequado de funcionários qualificados e instalações adequadas para a duração prevista do ensaio de modo a conduzir o ensaio de forma apropriada e segura. A informação detalhada sobre os nomes das pessoas, as funções e as qualificações, bem como a informação sobre as instalações devem estar documentadas.

5.2.4. O investigador deve assegurar que todas as pessoas da equipe de investigação estejam devidamente informadas sobre o protocolo, o (s) produto (s) sob investigação e suas tarefas e funções relativas ao ensaio.

5.2.5. O treinamento de todos os integrantes da equipe de pesquisa deve documentar-se, incluindo: os nomes das pessoas da equipe treinada, quem realiza o treinamento, os procedimentos e as datas.

5.2.6 O investigador é responsável por supervisionar qualquer indivíduo ou parte a quem o investigador delegar deveres e funções relacionados ao ensaio, realizados no centro de pesquisa.

5.2.7 Se o investigador/instituição contratar serviços de qualquer indivíduo ou parte para realizar deveres e funções relacionados ao ensaio, o investigador/instituição deve garantir que esse indivíduo ou parte é qualificado para realizar aqueles deveres e funções relacionados ao ensaio, e deve implementar procedimentos para garantir a integridade dos deveres e funções desempenhados e relacionados ao ensaio e de todos os dados gerados.

## 5.3 Consentimento Informado

O investigador é responsável por obter o consentimento informado de acordo com a legislação do Estado Parte e em conformidade com as normas éticas aplicáveis à pesquisa em seres humanos de reconhecido valor internacional.

## 5.4 Atenção Médica aos participantes da pesquisa.

5.4.1 Um médico (ou odontólogo, se for o caso) qualificado, que seja um investigador ou sub-investigador do ensaio clínico, deve possuir autonomia científica e ser responsável por todas as decisões médicas (ou odontológicas) relativas ao ensaio.

5.4.2 Durante e após a participação de um participante em um ensaio, o investigador/instituição deve garantir que cuidados médicos adequados sejam fornecidos ao participante para tratar qualquer evento adverso, incluindo valores laboratoriais clinicamente significativos, relacionado ao ensaio. Esta atenção médica será gratuita para o participante do estudo. Essas obrigações são de responsabilidade conjunta com o patrocinador. O investigador/instituição deve informar o participante quando cuidados médicos forem necessários para a (s) doença (s) intercorrente(s) da(s) qual(ais) o investigador vier a tomar conhecimento. O investigador / instituição deve informar o participante naqueles casos em que se verifique um diagnóstico suspeito de uma doença não relacionada ao objetivo da pesquisa.

5.4.3 Recomenda-se que o investigador informe ao médico particular do participante sobre a participação deste na pesquisa, contanto que o participante sempre esteja de acordo.

5.4.4 Embora um participante não seja obrigado a informar seu (s) motivo (s) para retirar-se prematuramente de um ensaio, o investigador deve fazer um esforço razoável para apurar o (s) motivo (s), desde que respeite plenamente os direitos do participante.

5.4.5 Antes do ensaio clínico, os patrocinadores, investigadores e Estados Partes que aceitam o estudo devem prever o acesso pós-estudo para todos os participantes que, uma vez concluído o ensaio clínico, requeiram uma intervenção que se tenha identificado como benéfica, com o alcance e as modalidades previstas na legislação de cada Estado Parte. Esta informação também deve ser dada aos participantes durante o processo de

consentimento informado. A autoridade sanitária deve considerar que durante o curso desse tratamento se utilizarão produtos que ainda não foram aprovados oficialmente como produtos de uso medicinal.

#### 5.5. Cumprimento do protocolo

5.5.1 O investigador/instituição deve conduzir o ensaio em conformidade com o protocolo acordado com o patrocinador e aprovado pelo Comitê de ética. Se necessário, de acordo com cada Estado Parte, também deve ser aprovado pela autoridade sanitária competente

5.5.2 O investigador/instituição e o patrocinador devem assinar o protocolo, ou um contrato alternativo, para confirmar o acordo.

5.5.3 O investigador/instituição não deve implementar nenhum desvio ou mudanças no protocolo sem o consentimento do patrocinador e aprovação do Comitê de Ética e da autoridade sanitária, quando aplicável, exceto quando for necessário para eliminar um risco imediato para os participantes do ensaio, ou quando a(s) mudança(s) só envolver(em) aspectos logísticos ou administrativos do ensaio

5.5.4 O investigador, ou pessoa designada pelo investigador, deve documentar e justificar qualquer desvio do protocolo aprovado, no menor prazo possível.

#### 5.6 Produto(s) sob investigação

5.6.1 A responsabilidade final pelo (s) produto (s) sob investigação no (s) local (is) do ensaio clínico é do investigador e/ou instituição onde se realizam os ensaios, segundo estipulado e aprovado no protocolo.

5.6.2 Quando permitido/requerido, o investigador / instituição pode/deve atribuir alguns ou todos os deveres pela contabilidade do (s) produto (s) sob investigação no (s) local (is) do ensaio clínico a um farmacêutico qualificado ou outro profissional adequadamente capacitado que esteja sob a supervisão do investigador/ instituição.

5.6.3 O investigador/instituição e/ou um farmacêutico ou outro indivíduo apropriado, que for designado pelo investigador/instituição, deve manter registros de recebimento do produto sob investigação para o centro de pesquisa, o inventário no local, o uso do produto sob investigação por cada participante e a devolução do (s) produtos (s) sob investigação não utilizado (s) para o patrocinador ou descarte alternativo. Esses registros devem incluir datas, quantidades, números de lote/de série, datas de validade (se aplicável) e os números dos códigos exclusivos atribuídos ao (s) produtos (s) sob investigação e aos participantes do ensaio. Os investigadores devem manter registros que documentem adequadamente que os participantes receberam as doses especificadas pelo protocolo, e verifiquem se existe uma correlação entre todos os produtos recebidos do patrocinador.

5.6.4 O (s) produto (s) sob investigação deve (m) ser armazenado (s) conforme especificado pelo patrocinador e em conformidade com as exigências regulatória (s) aplicável (eis)

5.6.5 O investigador deve garantir que o (s) produto (s) sob investigação só seja (m) utilizado (s) de acordo com o protocolo aprovado

5.6.6 O investigador, ou uma pessoa designada pelo investigador/instituição, deve explicar o uso correto do (s) produto (s) sob investigação para cada participante e deve verificar, em intervalos regulares apropriados para o ensaio, se cada participante está seguindo adequadamente as instruções.

#### 5.7 Procedimento de randomização e quebra do cegamento.

O investigador deve seguir os procedimentos de randomização do ensaio, se houver, e deve garantir que o código só seja quebrado em conformidade com o protocolo. Se o ensaio for cego, o investigador deve prontamente documentar e explicar para o patrocinador qualquer quebra prematura do cegamento (ex., quebra acidental do cegamento, quebra do cegamento devido a um evento adverso grave) do (s) produtos(s) sob investigação.

#### 5.8. Registros e Relatórios

5.8.1 O investigador/instituição deve manter adequados e exatos os documentos fonte e registros do ensaio que incluam todas as observações pertinentes sobre cada participante do ensaio do centro de pesquisa. Os dados fonte devem ser atribuíveis, legíveis, contemporâneos, originais, exatos e completos. As alterações nos dados fonte devem ser rastreáveis, não devem encobrir os dados originais e devem ser explicadas se necessário (ex., por meio de uma trilha de auditoria).

5.8.2 O investigador deve garantir a exatidão, integralidade, legibilidade e pontualidade dos dados reportados ao patrocinador nos Formulários de Relato de Casos (Case Report Forms

- CRFs) e em todos os relatórios requeridos.

5.8.3 Os dados reportados que derivam de documentos-fonte devem ser consistentes com os documentos-fonte ou as discrepâncias devem ser explicadas.

5.8.4 Qualquer alteração ou correção nos registros e informes deve ser datada, rubricada e explicada (se necessário) e não deve encobrir os dados originais (isto é, uma trilha de auditoria deve ser mantida); isso aplica-se tanto às alterações ou correções manuais quanto às eletrônicas. Os patrocinadores devem prover orientações aos investigadores e/ou aos representantes designados dos investigadores para efetuar tais correções. Os patrocinadores devem ter procedimentos por escrito para garantir que as alterações ou correções nos CRFs feitas pelos representantes designados do patrocinador sejam documentadas, sejam necessárias e sejam endossadas pelo investigador. O investigador deve manter registros das alterações e correções.

5.8.5 O investigador / instituição deve manter os documentos do estudo de acordo com as exigências da autoridade sanitária e de outros atores pertinentes, tomando as medidas necessárias para evitar a destruição acidental ou prematura desses documentos.

5.8.6 Os documentos essenciais devem ser arquivados por até pelo menos 2 anos após a última aprovação de um pedido de comercialização e/ou da descontinuação formal do desenvolvimento clínico do (s) produto (s) sob investigação. Esses documentos devem ser arquivados por um período mais longo se requerido pelo protocolo acordado pelo patrocinador, pela autoridade sanitária e outro ator pertinente. Será responsabilidade do patrocinador informar o investigador/instituição sobre quando esses documentos não precisarem mais ser arquivados.

5.8.7 Os aspectos financeiros do ensaio devem ser documentados em um acordo entre o patrocinador e o investigador/instituição.

5.8.8 Mediante solicitação do monitor, auditor, Comitê de Ética ou autoridade sanitária, o investigador/instituição deve disponibilizar para acesso direto todos os registros solicitados relacionados ao ensaio.

## 5.9 Relatórios do Progresso

5.9.1 O investigador/instituição deve submeter aos atores pertinentes relatórios escritos da situação do ensaio clínico segundo os prazos estabelecidos por cada Estado Parte em sua normativa.

5.9.2 O investigador deve fornecer relatórios por escrito ao patrocinador, ao Comitê de Ética e, conforme o caso, à instituição, e de acordo com cada Estado Parte à Autoridade Sanitária, sobre qualquer mudança que afete significativamente a condução do ensaio e/ou que aumente o risco para os participantes.

## 5.10 Relatórios de Segurança

5.10.1 Todos os Eventos Adversos Graves (EAGs) devem ser imediatamente notificados ao patrocinador, no prazo definido por cada Estado Parte e que não supere as 48 horas depois da ocorrência do evento, exceto para aqueles EAGs que o protocolo ou outro documento (ex. Brochura do Investigador) identificar como não passíveis de notificação imediata. As notificações imediatas devem ser prontamente seguidas de relatórios detalhados e por escrito. Os relatórios imediatos e de acompanhamento devem identificar os participantes por meio de números de códigos exclusivos atribuídos aos participantes do ensaio e não por meio dos nomes, números de identificação pessoal, e/ou endereços dos participantes. O investigador também deve cumprir a (s) exigência (s) regulatória (s) aplicável(eis) relacionada(s) à notificação de reações adversas graves e inesperadas para a(s) autoridade(s) regulatória(s) e para o Comitês de Éticas.

5.10.2 Os eventos adversos e/ou anormalidades laboratoriais identificados no protocolo como críticos para as avaliações de segurança devem ser notificados ao patrocinador de acordo com as exigências de notificação e dentro do período especificado pelo patrocinador no protocolo.

5.10.3 Para notificação de mortes, o investigador deve fornecer qualquer informação adicional solicitada pelo patrocinador, pela autoridade sanitária e Comitês de Ética (ex., relatórios de autópsia e relatórios médicos terminais).

## 5.11 Término Prematuro ou Suspensão de um Ensaio Clínico

5.11.1 Se o ensaio for encerrado ou suspenso prematuramente por qualquer motivo, o investigador/instituição deve informar prontamente os participantes do ensaio, e autoridade sanitária, quando solicitado pela (s) exigência (s) regulatória (s), e deve assegurar junto ao

patrocinador terapia e acompanhamento adequados para os participantes.

5.11.2 Se o investigador encerrar ou suspender um ensaio sem a concordância prévia do patrocinador, o investigador deve informar a instituição, quando aplicável, e informar prontamente o patrocinador e o Comitê de Ética, fornecendo uma explicação detalhada por escrito do encerramento ou suspensão.

5.11.3 Se o patrocinador encerrar ou suspender um ensaio, o investigador deve informar prontamente a instituição, quando aplicável, e o Comitê de Ética, fornecendo uma explicação detalhada por escrito do encerramento ou suspensão.

5.11.4 Se o Comitê de Ética encerrar ou suspender sua aprovação favorável para um ensaio, o investigador deve informar a instituição, quando aplicável, e notificar prontamente o patrocinador, fornecendo uma explicação detalhada por escrito do encerramento ou suspensão.

5.11.5 A autoridade sanitária tem poder para suspender ou cancelar um ensaio clínico ao verificar violações flagrantes das BPC ou se sua continuidade comprometer a segurança ou bem-estar dos participantes.

#### 5.12 Relatório (s) final (is)

5.12.1 Ao concluir o ensaio clínico, o investigador/instituição deve apresentar ao patrocinador o relatório completo do estudo, quando e como estiver disposto nas exigências regulatórias aplicáveis.

5.12.2 O patrocinador deverá apresentar perante a autoridade sanitária e outros atores pertinentes o (s) relatórios final (is) completo (s) e assinado (s) pelo investigador/ instituição.

#### 5.13 Aspectos Financeiros

5.13.1. Os investigadores devem informar a existência de conflito de interesses financeiros se solicitado pelos patrocinadores, autoridades sanitárias, editores de periódicos e outras instâncias pertinentes. A informação pode ser exigida antes e depois da pesquisa e envolver os cônjuges e os filhos dependentes dos investigadores.

5.13.2 A aprovação ou autorização do estudo não isenta o patrocinador, o investigador ou a instituição de nenhuma responsabilidade legal que estes possuem em caso de danos que sofra o sujeito como consequência de sua participação no estudo.

## 6. REQUISITOS PARA PATROCINADORES

### 6.1 Gestão da Qualidade

O patrocinador deve implementar um sistema para gerir a qualidade durante todos os estágios do processo do ensaio.

### 6.2 Garantia da Qualidade e Controle de Qualidade.

6.2.1 O patrocinador é responsável por implementar e manter sistemas de garantia da qualidade e controle de qualidade de acordo com os POPs por escrito para garantir que os ensaios sejam conduzidos e os dados sejam gerados, documentados (registrados) e relatados em conformidade com o protocolo, as BPC e a (s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).

6.2.2 O patrocinador é responsável por garantir a concordância de todas as partes envolvidas para garantir o acesso direto a todos os centros, dados/documentos fonte e relatórios relacionados ao ensaio para fins de monitoria e auditoria pelo patrocinador, bem como a inspeção pelas autoridades sanitárias nacionais e estrangeiras.

6.2.3. O patrocinador deve garantir que os ensaios sejam adequadamente monitorados.

6.2.4 O controle de qualidade deve ser aplicado em cada estágio do manuseio de dados para garantir que todos os dados sejam confiáveis e tenham sido processados corretamente.

6.2.5 O patrocinador é responsável pelo cumprimento dos requisitos éticos, científicos e regulamentares e pela vigilância estrita sobre a conformidade da versão do protocolo aprovado.

### 6.3. Organização Representativa da Pesquisa Clínica - ORPC

6.3.1 O patrocinador pode transferir qualquer um ou todos seus deveres e funções relacionados ao ensaio para uma ORPC, mas a responsabilidade final pela qualidade e integridade dos dados do ensaio sempre caberá ao patrocinador. A ORPC deve implementar procedimentos de garantia da qualidade e controle de qualidade. Esses procedimentos devem ser documentados por escrito antes do início do estudo.

6.3.2 Qualquer dever e função relacionado ao ensaio que for transferido para ORPC e assumido por ela deve ser especificado por escrito.



6.3.3 O patrocinador deve garantir a supervisão de todos os deveres e funções relacionados ao ensaio realizados em seu nome, incluindo os deveres e funções relacionados ao ensaio que forem subcontratados junto a uma outra parte pela(s) ORPC(s) contratada(s) pelo patrocinador.

6.3.4 Todos os deveres e funções relacionados ao ensaio clínico não especificamente transferidos para a ORPC e assumidos por ela serão mantidos pelo patrocinador.

6.3.5 Todas as referências a um patrocinador contidas neste guia também se aplicam a uma ORPC na medida em que uma ORPC tenha assumido os deveres e funções de um patrocinador relacionados com o ensaio.

#### 6.4 Especialidade Médica

O patrocinador deve designar equipe médica devidamente qualificada que esteja prontamente disponível para aconselhar em questões ou problemas médicos relacionados ao ensaio clínico. Se necessário, consultor(es) externo(s) poderá(ão) ser nomeados para este fim.

#### 6.5 Cobertura legal e financeira

6.5.1 As políticas e procedimentos do patrocinador devem abordar os custos do tratamento dos participantes do ensaio no caso de danos relacionados ao ensaio em conformidade com a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis), segundo cada Estado Parte.

6.5.2 Quando os participantes do ensaio receberem indenização, o método e o modo da indenização devem cumprir a(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis).

6.5.3 Se requerido pela(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis), segundo cada Estado Parte, o patrocinador deve contratar seguro ou prover uma cobertura legal e financeira para o investigador da instituição contra reivindicações decorrentes do ensaio, exceto para as reivindicações decorrentes de improbidade e/ou negligência.

#### 6.6 Aspectos financeiros

6.6.1 Os aspectos financeiros do ensaio clínico devem ser documentados em um contrato entre o patrocinador e o pesquisador / instituição. Este acordo deve conter comprovação da aceitação / participação da instituição / administração do hospital na oferta das instalações e serviços, bem como a proposta de pagamento do patrocinador. De acordo com as exigências regulatórias de cada Estado Parte, o patrocinador verificará se o Comitê de Ética aprova esses aspectos antes de iniciar a investigação.

6.6.2 O patrocinador deve assegurar a cobertura da assistência médica e a contratação de seguro ou a constituição de outro tipo de garantia, em caso de danos causados aos participantes pelo estudo.

#### 6.7 Informações sobre o produto sob investigação

6.7.1 Ao planejar ensaios, o patrocinador deve garantir que dados suficientes sobre segurança e eficácia de estudos não clínicos e/ou ensaios clínicos estejam disponíveis para corroborar a exposição humana.

6.7.2 O produto sob investigação deverá ser fabricado de acordo com as Boas Práticas de Fabricação vigentes no MERCOSUL, verificadas de acordo com os requisitos estabelecidos pelas autoridades sanitárias de cada Estado Parte.

#### 6.8 Descumprimento

6.8.1 O não cumprimento do protocolo, dos POPs, das BPCs e/ou da(s) exigência(s) regulatória(s) aplicável(eis) por um investigador ou representante do patrocinador deve levar à ação corretiva imediata do patrocinador em conformidade com as boas práticas clínicas.

6.8.2 Se se detecta um descumprimento que afeta ou pode afetar significativamente a proteção dos participantes ou a confiabilidade dos resultados do ensaio clínico, o patrocinador deve desempenhar uma análise de causas-raízes e implementar as devidas ações corretivas e preventivas.

6.8.3 Quando o patrocinador identifica uma violação repetida, persistente ou grave do protocolo por um investigador, ele deve suspender o estudo no centro e notificar imediatamente o Comitê de Ética e a autoridade sanitária.

## 7. DOCUMENTOS

Os ensaios clínicos devem ser realizados, minimamente, de acordo com documentos relacionados a seguir, os quais devem ser analisados e aprovados pelas autoridades sanitárias. Os ensaios clínicos com medicamentos deverão seguir o Protocolo (item 7.1) e a

Brochura do Investigador (item 7.3) específico para medicamentos e os ensaios clínicos com produtos médicos deverão seguir o Plano de Pesquisa Clínica (item 7.2) e Manual do Investigador (item 7.4) específico para produtos médicos.

### **7.1 Protocolo do Ensaio Clínico para medicamentos**

O ensaio clínico seguirá um protocolo escrito e assinado pelo investigador e pelo patrocinador. Toda emenda que for necessária posteriormente deve ser acordada e assinada pelas partes e anexa ao protocolo como emenda.

Como regra geral, o protocolo do ensaio clínico deve incluir os seguintes tópicos. Porém, informações específicas sobre o centro de pesquisa poderão ser fornecidas em páginas separadas do protocolo, ou do plano de pesquisa clínica, ou tratadas em um acordo separado, e algumas das informações detalhadas abaixo poderão ser incluídas em outros documentos de referência do protocolo, tais como a Brochura do Investigador .

#### **7.1.1 Informações Gerais**

7.1.1.1 Título, número de identificação e data do protocolo; qualquer emenda também deve ter número e data;

7.1.1.2 Fase do ensaio clínico;

7.1.1.3 Número, endereço e número de telefone tanto do patrocinador quanto do monitor.

7.1.1.4 Nome e título da pessoa autorizada pelo patrocinador a assinar o protocolo e as emendas;

7.1.1.5 Nome, título, endereço e número de telefone dos especialistas médicos ou odontólogos (conforme o caso) representantes do patrocinador;

7.1.1.6 Nome do investigador responsável pela condução do estudo, bem como o número de telefone do centro do ensaio clínico;

7.1.1.7 Nome, endereço e número de telefone do médico ou odontólogo qualificado (conforme o caso), responsável por todas as decisões médicas ou odontológicas relacionadas ao centro de ensaio (do investigador principal ou os demais investigadores), no caso de aplicar a normativa vigente.

7.1.1.8 Nome e endereço do laboratório clínico e outros departamentos e/ ou técnicos envolvidos no ensaio clínico;

7.1.1.9 Resumo do protocolo.

#### **7.1.2 Informações Básicas**

7.1.2.1 Nome e descrição do produto sob investigação;

7.1.2.2 Linha de raciocínio do estudo (racional do estudo);

7.1.2.3 Um resumo dos achados de estudos não clínicos que potencialmente tenham alguma relevância clínica e dos ensaios clínicos que são relevantes para o ensaio.

7.1.2.4 Resumo dos riscos potenciais e benefícios conhecidos, caso existam, para os participantes da pesquisa.

7.1.2.5 Descrição e justificativa da via de administração, dosagem e períodos de tratamento;

7.1.2.6 Declaração de que o ensaio clínico se realizará em conformidade com o protocolo, com as boas práticas clínicas e com as exigências regulatórias aplicáveis.

7.1.2.7 Descrição da população a ser estudada.

7.1.2.8 Referências à literatura e aos dados que são relevantes para o ensaio e que proporcionem informações básica sobre o tema.

#### **7.1.3. Objetivos do Ensaio Clínico**

Descrição detalhada dos objetivos e da finalidade do ensaio clínico.

#### **7.1.4. Desenho do Ensaio Clínico**

A integridade científica do ensaio clínico e a credibilidade dos dados do ensaio dependem substancialmente do desenho do ensaio. Uma descrição do desenho do ensaio deve incluir:

7.1.4.1 Uma descrição dos desfechos primários (e secundários, se existirem) a ser mensurados durante o ensaio clínico;

7.1.4.2 Uma descrição do tipo/ desenho do ensaio clínico a ser conduzido (por exemplo, duplo cego, controlado com placebo, paralelo) e um diagrama esquemático do desenho, dos procedimentos e das fases do estudo a que correspondem;

7.1.4.3 Uma descrição das medidas adotadas para minimizar ou evitar viés, incluindo a randomização e cegamento;

7.1.4.4 Uma descrição do tratamento do ensaio clínico e da dosagem e regime de dosagem do(s) produto(s) sob investigação. Também incluir uma descrição da forma farmacêutica, da

embalagem e da rotulagem do(s) produto(s) sob investigação.

7.1.4.5 Descrição da sequência e da duração de todos os períodos do estudo, incluindo o acompanhamento, se existir;

7.1.4.6 Uma descrição das regras ou critérios para finalizar uma parte ou todo o ensaio clínico, ou para a retirada do participante do estudo;

7.1.4.7 Os procedimentos de contabilidade dos produtos sob investigação incluindo o placebo e o comparador, se houver;

7.1.4.8 Procedimentos para a manutenção dos códigos de randomização e procedimentos para quebra do cegamento;

7.1.4.9 Identificação de qualquer dado que deva ser registrado diretamente nos Formulários de Relato de Caso (CRF) considerados como dados-fontes, quando não existir registro em formato papel ou formato digital anterior.

7.1.5 Seleção e Retirada dos participantes

7.1.5.1 Critérios de seleção de participantes:

7.1.5.1.1 Critérios de inclusão de participantes: são as características que os potenciais participantes devem ter para considerar sua participação no ensaio clínico.

7.1.5.1.2 Critérios de exclusão de participantes: são as características que impedem os potenciais participantes considerarem sua participação no ensaio clínico.

7.1.5.2 Critérios para a retirada de participantes: critérios /procedimentos para retirada de participantes (isto é, encerramento do tratamento com o produto sob investigação/tratamento do ensaio), especificando:

a) Quando e como retirar participantes do ensaio / tratamento com o produto sob investigação;

b) O tipo dos dados que serão coletados com esses participantes e o cronograma de coleta;

c) O acompanhamento dos participantes que abandonam o ensaio/ tratamento com o produto sob investigação.

d) Se for autorizada a substituição dos participantes, o procedimento deve estar especialmente detalhado no protocolo.

7.1.6. Tratamento dos Participantes

7.1.6.1. O tratamento administrará ser administrado, incluídos os nomes de todos os produtos, doses, via de administração e período de tratamento, incluindo procedimento de acompanhamento dos participantes para cada braço do ensaio clínico;

7.1.6.2. A medicação/ tratamentos permitidos (incluindo a medicação de resgate) e não permitidos antes e/ou durante o ensaio clínico;

7.1.6.3. Procedimentos para o monitoramento do cumprimento/ adesão dos participante.

7.1.7. Avaliação da eficácia

7.1.7.1 Especificação dos parâmetros de eficácia.

7.1.7.2 Métodos e cronograma para avaliar, coletar e analisar os parâmetros de eficácia.

7.1.8. Avaliação de Segurança

7.1.8.1 Especificação dos parâmetros de segurança.

7.1.8.2 Métodos e cronograma para avaliar, coletar e analisar os parâmetros de segurança.

7.1.8.3 Procedimentos para elaborar relatórios sobre eventos adversos e para registrar e notificar eventos adversos e doenças intercorrentes.

7.1.8.4 Tipo e duração do acompanhamento dos participantes depois dos eventos adversos.

7.1.9. Estatística

7.1.9.1 Descrição dos métodos estatísticos a serem empregados incluindo a periodicidade de qualquer análise interina planejada.

7.1.9.2 . Número planejado de participantes:

a) Em ensaios multicêntricos, o número planejado de participantes deve ser especificado para cada centro em que o ensaio clínico será conduzido.

b) O motivo para escolha do tamanho da amostra, incluindo reflexões sobre (ou cálculos do) poder do ensaio e sua justificativa clínica.

7.1.9.3 Nível de significância a ser utilizado.

7.1.9.4 Critérios para a encerramento do ensaio clínico.

7.1.9.5 . Procedimentos para explicar dados faltantes, não utilizados ou atípicos (outliers).

7.1.9.6 Procedimentos para notificar o desvio do plano estatístico original (qualquer desvio do plano estatístico original deve ser descrito e justificado no protocolo e/ ou no relatório final, conforme o caso).

7.1.9.7. A seleção dos participantes que serão incluídos na análise (como todos os participantes randomizados, todos os participantes tratados, todos os participantes elegíveis, ou participantes avaliáveis).

#### 7.1.10 Acesso Direto aos Dados/ Documentos Originais

O patrocinador deve garantir que seja especificado no protocolo ou em um outro acordo por escrito que o(s) investigador(es)/instituição(ões) permitirão a monitoria, auditorias, revisão pelo Comitê de Ética e inspeção(ões) regulatória(s) relacionados ao ensaio, concedendo acesso direto aos dados/documentos fonte.

#### 7.1.11. Controle de Qualidade e Garantia de Qualidade

Serão estabelecidas instruções e considerações práticas para o controle de qualidade.

#### 7.1.12. Ética

Descrição das considerações éticas relativas ao ensaio clínico.

#### 7.1.13 Manuseio de Dados e Manutenção dos Registros

7.1.13.1 Os procedimentos para a entrada e administração de dados.

7.1.13.2 A forma dos registros da documentação, suas condições de armazenamento e o modo de acesso a eles.

#### 7.1.14 Seguro / Cobertura legal

O seguro ou cobertura legal e financeira deverá estar presente no protocolo ou em um contrato separado.

#### 7.1.15 Política de publicação

A política de publicação deverá estar presente no protocolo ou em um contrato separado.

## 7.2 Plano de Investigação Clínica para Produtos Médicos

### 7.2.1 Informações Gerais

#### 7.2.1.1 Introdução

Este anexo especifica o conteúdo de um Plano de Pesquisa Clínica. Se as informações necessárias forem escritas em outra documentação, por exemplo, o manual do investigador, essa documentação será referenciada no Plano de Pesquisa Clínica e disponibilizada mediante solicitação.

O conteúdo de um Plano de Pesquisa Clínica e quaisquer modificações subsequentes incluirão todos os temas listados neste anexo, juntamente com uma justificativa para cada tema se isso não for autoexplicativo.

NOTA: Nem todos os requisitos podem ser aplicáveis para investigações clínicas exploratórias e observacionais

#### 7.2.1.2 Identificação do Plano de Pesquisa Clínica

##### 7.2.1.2.1 Título de investigação clínica.

7.2.1.2.2 Número de referência da investigação clínica específica.

7.2.1.2.3 Versão e data do Plano de Pesquisa Clínica.

7.2.1.2.4 Histórico das versões do documento

7.2.1.2.5 Número da versão e número de referência, se aplicável, com o número da página e o número total de páginas em cada página do Plano de Pesquisa Clínica.

7.2.1.2.6 Abreviaturas e siglas.

#### 7.2.1.3 Informação sobre o patrocinador

Nome e endereço do patrocinador da pesquisa clínica e informações sobre a fonte de financiamento. Se o patrocinador não for residente do país (países) no qual a pesquisa clínica será realizada, o nome e o endereço de um representante local que atue como patrocinador cumprindo com as responsabilidades do patrocinador naquele país (esses países) podem ser requeridos de acordo com as normativas nacionais ou regionais.

#### 7.2.1.4 Investigador principal, Coordenador e Centros de Pesquisa

7.2.1.4.1 Nome, endereço, dados de contato e posição profissional de:

- investigador(es) principal (ais),
- pesquisador coordenador, se for nomeado

Devem ser especificados os diferentes papéis, responsabilidades e qualificações dos pesquisadores.

O patrocinador manterá uma lista atualizada dos principais investigadores e dos locais de pesquisa. Esta lista pode ser mantida separada do Plano de Pesquisa Clínica. A lista definitiva será entregue com o informe de pesquisa clínica.

7.2.1.4.2 Nomes e endereços(es) de organizações externas (como laboratórios centrais, CROs, consultores ou outros contratados) envolvidos na investigação clínica.

7.2.1.4.3 Nome e endereço do local (s) de pesquisa sobre o qual será realizada a investigação clínica.

7.2.1.5 Sinopse da pesquisa clínica.

O Resumo da Pesquisa deve incluir:

7.2.1.5.1 Todas as informações relacionadas ao projeto da Investigação Clínica

7.2.1.5.2 Os Critérios de Inclusão/Exclusão

7.2.1.5.3 Número de participantes a serem recrutados

7.2.1.5.4 Duração total da investigação

7.2.1.5.5 Cronograma de visitas e procedimentos

7.2.1.5.6 Objetivos e resultados

NOTA: Pode ser útil incluir um diagrama de fluxo mostrando as etapas principais da pesquisa clínica ou qualquer outra informação que possa ser valiosa para a realização da pesquisa clínica.

7.2.2 Dispositivo de investigação

Descrição resumida do dispositivo de pesquisa contendo:

7.2.2.1 Fabricante do dispositivo de investigação.

7.2.2.2 Nome ou número do modelo/tipo, incluindo versão do software e dos acessórios, se aplicável, para permitir a identificação completa.

7.2.2.3 Descrição de como a rastreabilidade será alcançada durante e após a investigação clínica, por exemplo, mediante a atribuição de números de lote ou números de série.

7.2.2.4 Finalidade pretendida do dispositivo de investigação na investigação clínica proposta.

7.2.2.5 A população e indicações para as quais o dispositivo de pesquisa se destina.

7.2.2.6 Descrição do dispositivo de investigação, incluindo os materiais que estarão em contato com tecidos ou fluidos corporais. Isso incluirá detalhes de qualquer substância medicinal, tecido humano ou animal ou seus derivados, ou outras substâncias biologicamente ativas e referência ao cumprimento das regulamentações nacionais aplicáveis.

7.2.2.7 Resumo da capacitação e da experiência necessárias para o uso do dispositivo investigativo baseado em avaliação de risco.

7.2.2.8 Descrição dos procedimentos médicos ou cirúrgicos específicos envolvidos no uso do dispositivo de investigação.

7.2.2.9 Procedimentos para conservação e armazenamento dos produtos de investigação;

7.2.2.10 Referências ao manual do investigador. A informação acima também será fornecida à medida que esteja disponível para o comparador, se aplicável.

7.2.3 Benefícios e riscos do dispositivo em investigação, procedimento clínico e investigação clínica

7.2.3.1 Benefícios clínicos previstos. Justificar.

7.2.3.2 Efeitos adversos antecipados do dispositivo.

7.2.3.3 Riscos associados à participação em pesquisa clínica.

7.2.3.4 Possíveis interações com tratamentos médicos concomitantes considerados na análise de risco.

7.2.3.5 Passos a serem tomados para controlar ou mitigar riscos.

7.2.3.6 Justificativa da relação benefício-risco.

7.2.4 Antecedentes e Justificativa para a realização da investigação clínica.

7.2.4.1 Descrição dos Antecedentes contendo a informação clínica essencial completa e atualizada do assunto/tema a ser estudado. Ela deve incluir:

a) Uma avaliação dos resultados de testes/avaliações pré-clínicas relevantes e investigações clínicas prévias, se aplicável, realizadas para justificar o uso do dispositivo de pesquisa em participantes humanos.

b) Uma avaliação dos dados clínicos relevantes para a pesquisa clínica proposta.

c) O(s) tratamento(s) aceitos ou considerados Padrão-Ouro, se aplicável.

d) Quando aplicável, uma descrição do estágio de desenvolvimento clínico.

7.2.4.2 Finalidade e relevância da pesquisa proposta.

7.2.4.3 Justificativa para a realização da investigação clínica.

## 7.2.5 Objetivo e hipótese da pesquisa clínica

O(s) objetivo(s) serve para a finalidade da investigação clínica e se relaciona com as hipóteses (quando aplicável) e os resultados correspondentes relevantes para a população-alvo. Os objetivos da investigação clínica serão diretamente traduzidos na especificação prévia e na operacionalização dos resultados primários. Os fundamentos devem estar vinculados aos critérios de elegibilidade para o participante e os usuários.

7.2.5.1 Descrição da finalidade da investigação clínica, das alegações de desempenho clínico, da eficácia ou da segurança do dispositivo de investigação a ser verificada.

7.2.5.2 Objetivos, primários e secundários, descritos como "superioridade", "não inferioridade" ou "equivalência", se aplicável.

7.2.5.3 Justificativa científica e relevância clínica para estimativas dos efeitos, das margens de não inferioridade ou dos limites de equivalência, quando aplicável.

7.2.5.4 Quando aplicável, hipótese primária e secundária.

## 7.2.6 Desenho e desenvolvimento de pesquisa clínica

### 7.2.6.1 Desenho

7.2.6.1.1 Descrição do tipo de desenho de pesquisa clínica escolhido (por exemplo, randomizado, cego ou aberto, paralelos ou cruzados, multicêntricos, internacionais, etc.), do grupo controle (por exemplo, afirmação comparativa, tratamento reversível de uma doença crônica, status, etc.) e do comparador com a justificativa de sua escolha. A ausência de controle deverá ser justificada.

7.2.6.1.2 Resultados primários e secundários, com fundamentos para sua seleção e medição. Se aplicável, resultados compostos, com justificativa para sua seleção e medição. O resultado deve ser apropriado para o dispositivo de pesquisa e deve ser clinicamente relevante.

NOTA: O resultado composto é uma combinação pré-especificada de mais de um resultado e pode ser usado com cautela ao incluir apenas componentes que têm importância clínica relativamente igual, frequência e resposta antecipada ao suposto mecanismo de ação.

7.2.6.1.3 Método de randomização

7.2.6.1.4 Justificativa do desenho escolhido

7.2.6.1.5 Descrição das medidas a serem tomadas para minimizar ou evitar vieses, como a randomização, a ocultação da alocação, cegueira/mascaramento e o gerenciamento de possíveis fatores de confusão.

### 7.2.6.2 Desenvolvimento da pesquisa clínica

7.2.6.2.1 Métodos e tempo para avaliação, registro e análise de variáveis.

7.2.6.2.2 Equipamento a ser utilizado para avaliar variáveis de investigação clínica e arranjos para monitoramento da manutenção e calibração.

7.2.6.2.3 Qualquer procedimento para substituição de participantes (em geral, não se aplica a investigações clínicas aleatórias).

7.2.6.2.4 Locais de pesquisa: número, localização e, se for o caso, diferenças no entorno do local de pesquisa.

7.2.6.2.5 Definição de encerramento da investigação clínica.

### 7.2.6.3 Dispositivo(s) da pesquisa e comparadores(s)

7.2.6.3.1 Descrição da exposição ao(s) dispositivo de investigação ou comparador(s), se utilizado.

7.2.6.3.2 Lista de quaisquer outro dispositivo médico ou medicamento a ser utilizado durante a investigação clínica, se ainda não especificado nas instruções de uso.

7.2.6.3.3 Número de dispositivos de investigação a serem utilizados, juntamente com uma justificativa.

7.2.6.3.4 Procedimento de substituição de dispositivo médico com falha, se for o caso.

### 7.2.6.4 Participantes

Especificação amostral, incluindo faixas etárias, sexo, etnia, fatores prognósticos etc.

7.2.6.4.1 Critérios de inclusão para a seleção dos participantes.

7.2.6.4.2 Critérios de exclusão para a seleção de Participantes.

7.2.6.4.3 Critérios e procedimentos para a retirada ou a perda de seguimento:

7.2.6.4.3.1 Critérios e modalidade de retirada dos participantes da investigação clínica ou interrupção do uso do dispositivo de investigação.

7.2.6.4.3.2 Descrição dos esforços que serão feitos para rastrear os participantes que se perderem durante o acompanhamento e os possíveis motivos.

7.2.6.4.3.3 No caso que corresponda à retirada do participante, definir como deve ser substituído.

- 7.2.6.4.4 Relação da população investigada com a população-alvo.
- 7.2.6.4.5 Informações sobre a população vulnerável (gestantes, bebês, crianças entre outras) se aplicável.
- 7.2.6.4.6 Amostra: número de participantes a serem incluídos na investigação clínica, detalhando faixas de sexo, idade, etnia, fatores prognósticos, etc. e, quando necessário, distribuição antecipada do recrutamento entre os locais de pesquisa participantes.
- 7.2.6.4.7 Tempo estimado necessário para selecionar esse número (ou seja, período de recrutamento).
- 7.2.6.4.8 Estratégia de recrutamento.
- 7.2.6.4.9 Método de randomização, se houver.
- 7.2.6.4.10 Duração total esperada da investigação clínica.
- 7.2.6.4.11 Duração esperada da participação de cada participante.
- 7.2.6.5 Procedimentos
- 7.2.6.5.1 Tabela contendo o horário de trabalho.

7.2.6.5.2 Descrição do cronograma, especificando as etapas, sua duração e o tempo de conclusão.

7.2.6.5.3 Justificativa de que esse monitoramento periódico (cronograma) durante os ensaios clínicos permite que a demonstração de desempenho clínico, a eficácia ou a segurança do equipamento represente o teste real do dispositivo e permita a detecção do risco associado e os efeitos colaterais adversos identificados.

7.2.6.5.4 Descrição detalhada de todos os eventos, tratamentos e/ou procedimentos relacionados à investigação clínica e à saúde durante a investigação clínica, incluindo qualquer desvio da prática normal. No caso do uso de medicamentos e/ou especialidades medicinais concomitantes, estes devem ser descritos em termos de composição, concentrações, finalidade e instruções de uso.

7.2.6.5.5 Descrição das atividades realizadas pelos patrocinadores.

7.2.6.5.6 Descrição de qualquer tipo de fatores, conhecidos ou prováveis, que possam comprometer o resultado da investigação clínica ou a interpretação dos resultados. Exemplo: Os fatores incluem a lógica básica da linha base, a medicação concomitante, o uso de outros dispositivos médicos e os fatores relacionados ao tema, como idade, sexo ou modo de vida.

7.2.6.5.7 Os métodos para estabelecer esses fatores na pesquisa clínica, por exemplo, por meio da seleção, do estudo de pesquisa clínica (por exemplo, estratificado).

7.2.6.5.8 Diretrizes sobre quais cuidados médicos específicos são adequados aos participantes após a conclusão da investigação clínica, se aplicável.

7.2.6.5.9 Diretrizes de acompanhamento recomendadas para os participantes após a conclusão da investigação clínica.

7.2.6.5.10 Abordar a disposição final ou possível uso futuro de amostras obtidas dos participantes, durante a investigação clínica, se aplicável.

7.2.6.6 Plano de monitoramento

Esboço geral do plano de monitoramento a seguir, incluindo o acesso aos dados de origem e ao escopo de verificação planejada de dados de origem. É possível fornecer um plano detalhado para os arranjos de monitoramento separadamente do Plano de Pesquisa Clínica.

7.2.7 Análise Estatística

Em relação aos elementos especificados nos 7.2.5 e 7.2.6, a descrição da justificativa para o projeto e a análise estatística da investigação clínica deverá incluir:

7.2.7.1 Descrição da população selecionada para a análise estatística,

7.2.7.2 Descrição estatística do banco de dados, tratamento, segurança e, quando aplicável, resultados primários e secundários,

7.2.7.3 Descrição dos métodos e procedimentos analíticos e estatísticos a serem utilizados no momento da análise, incluindo:

7.2.7.3.1 Ferramenta do método informático a ser utilizado.

7.2.7.3.2 Descrição específica dos resultados obtidos com base nas variáveis expostas (por exemplo, segurança e eficácia).

7.2.7.3.3 Os critérios para o manuseio dos dados ausentes, excluídos e tendenciosos.

7.2.7.3.4 O nível de significância e a potência dos resultados e a resposta da estratégia de análise, se aplicável.

7.2.7.4 O tamanho da amostra e sua justificativa:

7.2.7.4.1 Todos os dados relevantes da variável e dos efeitos do tamanho, se aplicável,

- 7.2.7.4.2 Pressupostos dos desfechos esperados em grupos de tratamento, se aplicável,
- 7.2.7.4.3 Ajustes devidos a qualquer análise provisória pré-planejada, se aplicável,
- 7.2.7.4.4 O tamanho do efeito detectável e a margem de não inferioridade, que deverá ser menor do que o tamanho do efeito detectável e deverá ser justificado com referência ao efeito do comparador, se aplicável,
- 7.2.7.4.5 Taxa de randomização (por exemplo, 1:1, 1:2), se aplicável,
- 7.2.7.4.6 Taxa de abandono esperada, como retirada, perda de seguimento, morte (a menos que a morte seja resultado). Todos os parâmetros e métodos estatísticos utilizados para calcular o tamanho da amostra ou a margem de não inferioridade devem ser claramente fornecidos. Para investigações clínicas exploratórias e observacionais, nas quais não é necessário o tamanho da amostra derivado do cálculo, deve ser fornecida a base científica para o tamanho da amostra escolhida.
- 7.2.7.5 Se aplicável, a justificativa da quantidade de procedimentos a serem realizados por um único usuário como parte da curva de aprendizado e como esses dados serão analisados,
- 7.2.7.6 Os critérios de aprovação/recusa a serem aplicados aos resultados da investigação clínica,
- 7.2.7.7 A previsão de uma análise provisória, os critérios para o término da investigação clínica por razões estatísticas, quando aplicável,
- 7.2.7.8 gestão dos vieses e, quando se aplica a randomização, o emparelhamento ou a cegueira, um plano para a avaliação do sucesso do mesmo,
- 7.2.7.9 Gestão de potenciais fatores que confundem (por exemplo, ajuste, estratificação ou randomização estratificada),
- 7.2.7.10 A especificação dos subgrupos para a análise, se aplicável, ou se espera-se que a resposta ao tratamento seja diferente nesses grupos,
- 7.2.7.11 Gestão, justificativa e documentação de dados desaparecidos, não usados ou falsos, incluindo abandonos,
- 7.2.7.12 Análise exploratória e análise de sensibilidade (por exemplo, para explorar a robustez dos resultados da análise primária e secundária em relação aos diferentes métodos utilizados para lidar com dados faltantes), se aplicável,
- 7.2.7.13 procedimentos para informar qualquer desvio (s) do plano de análise estatística original, e
- 7.2.7.14 para investigações clínicas multicêntricas, uma estratégia para gerenciar o potencial desequilíbrio da quantidade de participantes em locais de pesquisa,
- 7.2.7.15 uma estratégia de agrupamento de dados, se aplicável. Informações adicionais ou mais específicas podem ser encontradas nas normas para diferentes tipos de dispositivos médicos ou em regulamentos nacionais ou documentos de orientação.

## 7.2.8 Aspectos Éticos

Considerações éticas gerais, na perspectiva dos direitos dos indivíduos e no âmbito da pesquisa clínica.

- 7.2.8.1 Especificação de que a pesquisa será revisada por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEI) independente do pesquisador e do patrocinador;
- 7.2.8.2 Descrição do procedimento para obtenção de consentimento informado;
- 7.2.8.3 Proteção da confidencialidade da informação e da identidade dos participantes, de acordo com as leis de cada Estado Parte.
- 7.2.8.4 Detalhes da cobertura e compensação dos danos disponíveis aos participantes;
- 7.2.8.5 Justificativa de compensação por gastos disponíveis aos participantes;
- 7.2.8.6 Provisão para o acesso dos participantes ao tratamento/intervenção identificado como benéfico ou a um benefício alternativo ou a outro benefício adequado, uma vez que a investigação clínica tenha sido concluída, de acordo com as normas legais de cada Estado Parte.
- 7.2.8.7 Justificativa para a condução da investigação em grupo vulnerável, se aplicável;
- 7.2.8.8 Declaração de possíveis conflitos de interesse.

## 7.2.9 Gestão de Dados

- 7.2.9.1 Métodos (por exemplo, CRF) para entrada e a coleta de dados.
- 7.2.9.2 Procedimentos utilizados para o monitoramento de CRF, a revisão de dados, a limpeza da base de dados e a emissão e resolução de consultas de dados. Especificamente, os processos oportunos e confiáveis para o registro de dados e a retificação de erros e omissões, a uniformidade da codificação médica e da conciliação, se aplicável, são



necessários para garantir a entrega de uma base de dados de qualidade e o alcance de objetivos de pesquisa clínica mediante a implementação da análise planejada.

7.2.9.3 Procedimentos para a verificação, a validação e a proteção de sistemas eletrônicos de dados clínicos, se aplicável.

7.2.9.4 Procedimentos para manter e proteger a privacidade dos participantes.

7.2.9.5 Métodos para bloqueio do banco de dados no início da análise e do armazenamento no final da investigação clínica.

7.2.9.6 Procedimentos para retenção de dados.

7.2.9.7 Período de retenção especificado.

7.2.9.8 Outros aspectos da garantia da qualidade clínica, conforme aplicável.

7.2.9.9 Modelo de CRF utilizado em pesquisa clínica.

7.2.10 Modificações no plano de investigação clínica.

Descrição dos procedimentos para modificar o plano de investigação clínica conforme exigido por cada Estado Parte.

7.2.11 Desvios do plano de investigação clínica.

7.2.11.1 Declaração especificando que o investigador não está autorizado a desviar-se do Plano de Pesquisa Clínica.

7.2.11.2 Procedimentos para registrar, reportar e analisar os desvios para o PIC.

7.2.11.3 Requisitos e prazos de notificação.

7.2.11.4 Ações corretivas e preventivas e critérios de desqualificação do investigador principal.

7.2.12 Contabilidade de dispositivos

7.2.12.1 Descrição dos procedimentos para a contabilidade dos dispositivos de investigação,

7.2.12.2 Descrição do procedimento, dos materiais e das instruções para a devolução dos dispositivos sob investigação, incluindo aqueles potencialmente perigosos.

7.2.12.3 Descrição do procedimento e das instruções para a destruição dos dispositivos sujeitos à investigação clínica.

7.2.13 Declarações de Cumprimento

7.2.13.1 Declaração especificando que a pesquisa clínica deve ser conduzida de acordo com os princípios éticos que têm sua origem na Declaração de Helsinque.

7.2.13.2 Declaração especificando o cumprimento deste documento e de quaisquer regulamentos regionais ou nacionais, conforme aplicável.

7.2.13.3 Declaração especificando que a investigação clínica não irá com começar até que o parecer de aprovação/favorável necessário da autoridade reguladora tenha sido obtido, se aplicável.

7.2.13.4 Declaração especificando que todos os requisitos adicionais impostos pela autoridade reguladora, se aplicável, serão seguidos.

7.2.14 Eventos adversos, efeitos adversos e deficiências de dispositivos.

7.2.14.1 Definições de eventos adversos e efeitos adversos do dispositivo.

7.2.14.2 Definição das deficiências do dispositivo.

7.2.14.3 Definições de eventos adversos graves, incluindo grave ameaça à saúde e graves efeitos adversos do dispositivo e, quando aplicável, efeitos adversos graves não antecipados do dispositivo.

7.2.14.4 Lista de eventos adversos não reportáveis, se aplicável, incluindo justificativa.

7.2.14.5 Período em que o principal investigador principal relatará todos os eventos adversos e deficiências do dispositivo ao patrocinador e, quando aplicável, aos Comitês de Ética e à autoridade reguladora.

7.2.14.6 Detalhes do processo para informar eventos adversos (data de evento adverso, tratamento, resolução, avaliação da gravidade e relação com o dispositivo de investigação e procedimento relacionado).

7.2.14.7 Detalhes do processo de notificação de deficiências de dispositivos.

7.2.14.8 Lista de eventos adversos previsíveis e efeitos adversos antecipados do dispositivo, juntamente com sua provável incidência, mitigação ou tratamento.

7.2.14.9 Detalhes de contato de emergência para relatar eventos adversos graves e efeitos adversos graves do dispositivo.

7.2.14.10 Informação sobre o comitê de monitoramento de dados, se estabelecidas.

7.2.15 Suspensão ou término prematuro da investigação clínica.

7.2.15.1 Critérios e disposições para a suspensão ou término prematuro de toda investigação clínica ou investigação clínica em um ou mais locais de pesquisa.

7.2.15.2 Critérios para acessar e quebrar o código de cegueira/mascaramento em caso de suspensão ou término prematuro da investigação clínica, caso a investigação clínica envolva uma técnica de cegueira/mascaramento.

7.2.15.3 Requisitos para o acompanhamento da atribuição e da atenção contínua.

7.2.16 Bibliografia

Lista de referências bibliográficas utilizadas no documento correspondente ao Plano de Pesquisa Clínica.

### **7.3 Brochura do Investigador para Medicamentos**

A Brochura do Investigador (BI) é uma compilação de dados clínicos e não clínicos sobre o(s) produto(s) sob investigação que são relevantes para o estudo deste(s) produtos(s) em seres humanos.

Sua finalidade é fornecer aos investigadores e outros profissionais envolvidos no ensaio para facilitar sua compreensão da fundamentação e cumprimento dos elementos fundamentais do protocolo, tais como a dose, a frequência/intervalo entre as doses, métodos de administração e procedimentos de monitoramento da segurança. A BI também fornece elementos para apoiar o gerenciamento clínico dos participantes do estudo no decorrer do ensaio clínico.

As informações devem ser apresentadas de forma concisa, simples, objetiva, equilibrada e não promocional que possibilite que um médico, ou potencial investigador, as compreenda e faça sua própria avaliação imparcial dos riscos e benefícios e da adequação do ensaio proposto. Por esse motivo, uma pessoa com qualificação médica deve participar de forma geral da edição de uma BI, mas os conteúdos da BI devem ser aprovados pelas disciplinas que geraram os dados descritos.

Este guia estabelece as informações mínimas que devem ser incluídas em uma BI e fornece sugestões para sua formatação. Espera-se que o tipo e a quantidade das informações disponíveis variem conforme o estágio de desenvolvimento do medicamento experimental.

Se o produto sob investigação for comercializado e sua farmacologia for amplamente compreendida por profissionais médicos, uma BI extensa talvez não seja necessária, quando permitido pelas autoridades sanitárias, uma brochura com informações básicas sobre o medicamento, bula ou rotulagem poderá ser uma alternativa apropriada, desde que ela inclua informações atualizadas, abrangentes e detalhadas sobre todos os aspectos do produto sob investigação que possam ser relevantes para o investigador. Se um medicamento comercializado estiver sendo estudado para avaliar um novo uso (isto é, uma nova indicação), uma BI específica para esse novo uso deve ser preparada.

A BI deve ser verificada anualmente e revisada conforme seja necessário em conformidade com procedimentos por escrito do patrocinador. Revisões mais frequentes podem ser apropriadas dependendo do estágio de desenvolvimento e da geração de novas informações relevantes. Para cumprir com as Boas Práticas Clínicas, a nova informação de que seja relevante para continuidade do desenvolvimento de investigação clínica deve ser comunicada aos investigadores, aos Comitês de Ética e às autoridades sanitárias antes que sejam incluídas na revisão a Brochura do Investigador.

Geralmente, o patrocinador é responsável por assegurar que uma BI atualizada seja disponibilizada para o(s) investigador(es), e o investigador(es) são responsáveis por fornecer a BI atualizada para os Comitês de Ética. No caso de um ensaio patrocinado por um investigador, o investigador-patrocinador deve verificar se uma brochura do fabricante comercial está disponível. Se o produto sob investigação for fornecido pelo investigador-patrocinador, este deve fornecer as informações necessárias para a equipe do ensaio. Nos casos onde a elaboração de uma BI formal for impraticável, o investigador-patrocinador deve incluir, como alternativa, uma seção ampliada do histórico do produto no protocolo do ensaio contendo as informações mínimas atualizadas descritas neste guia.

7.3.1 Considerações Gerais

A BI deve incluir:

7.3.1.1 Folha de rosto

Ela deve conter o nome do patrocinador, a identidade de cada produto sob investigação (i.e., número de pesquisa, nome químico ou genérico aprovado e nome(s) comercial(ais) onde for

permitido por lei e desejado pelo patrocinador) e a data de liberação. Sugere-se também que um número de edição e uma referência ao número e data da edição que ela substituiu, sejam fornecidos.

#### 7.3.1.2 Declaração de Confidencialidade

O patrocinador poderá optar por incluir uma declaração instruindo o investigador a tratar a BI como um documento confidencial para informação e uso exclusivos da equipe do investigador e do Comitê de Ética.

#### 7.3.2 Conteúdo da Brochura do Investigador

Para medicamentos, a BI deve conter as seguintes seções, cada uma com referências à literatura onde for apropriado:

##### 7.3.2.1 Índice

##### 7.3.2.2 Resumo

Um breve resumo deve ser fornecido, realçando as informações físicas, químicas, farmacêuticas, farmacológicas, toxicológicas, farmacocinéticas, metabólicas e clínicas mais significativas disponíveis e que sejam relevantes para o estágio do desenvolvimento clínico do produto sob investigação.

##### 7.3.2.3 Introdução

Uma breve declaração introdutória deve ser fornecida contendo o nome químico (e o(s) nome(s) genérico(s) e comercial(ais) quando aprovado(s)) do(s) produto(s) sob investigação, todos os princípios ativos, a classe farmacológica e sua posição esperada nessa classe (ex., vantagens), a justificativa para realizar a pesquisa com o(s) produto(s) sob investigação, e a(s) indicação(ões) profilática(s), terapêutica(s) ou de diagnóstico prevista(s). Finalmente, a declaração introdutória deve fornecer a abordagem geral a ser seguida ao avaliar o produto sob investigação.

##### 7.3.2.4 Propriedades Físicas, Químicas e Farmacêuticas e Formulação

Uma descrição deve ser fornecida da(s) substância(s) contida(s) no produto sob investigação (incluindo a(s) fórmula(s) química(s) e/ou estrutural(ais)), e um breve resumo deve ser fornecido das propriedades físicas, químicas e farmacêuticas relevantes. Para permitir que as devidas medidas de segurança sejam adotadas no decorrer do ensaio, uma descrição da(s) formulação(ões) a ser(em) usada(s), incluindo os excipientes, deve ser fornecida e justificada se clinicamente relevante(s). Instruções para o armazenamento e manuseio da formulação de dosagem também devem ser fornecidas. Qualquer similaridade estrutural com outros compostos conhecidos deve ser informada.

##### 7.3.2.5 Estudos não-clínicos

###### Introdução

Os resultados de todos os estudos relevantes não clínicos sobre farmacologia, toxicologia, farmacocinética e metabolismo do medicamento experimental devem ser fornecidos de forma resumida. Esse resumo deve abordar a metodologia utilizada, os resultados e uma discussão sobre a relevância dos achados para os efeitos terapêuticos investigados e os possíveis efeitos desfavoráveis e indesejados em seres humanos. As informações fornecidas podem incluir os seguintes itens, conforme o caso, se conhecidos/disponíveis:

- Espécies testadas
- Número e sexo dos animais em cada grupo
- Dose unitária (ex., miligrama/quilograma (mg/kg))
- Intervalo entre as doses
- Via de administração
- Duração da dosagem
- Informações sobre os parâmetros farmacocinéticos
- Duração do acompanhamento pós-exposição
- Resultados, incluindo os seguintes aspectos:
  - o Natureza e frequência dos efeitos farmacológicos e tóxicos
  - o Gravidade ou intensidade dos efeitos farmacológicos e tóxicos
  - o Tempo para o início dos efeitos
  - o Reversibilidade dos efeitos
  - o Duração dos efeitos
  - o Resposta às doses

Um formato de tabela/listagem deve ser usado sempre que possível para aumentar a clareza da apresentação.

As seções seguintes devem discutir os achados mais importantes dos estudos, incluindo a resposta à dose dos efeitos observados, a relevância para seres humanos e todos os

aspectos a serem estudados em seres humanos. Se aplicável, os achados sobre doses eficazes e não tóxicas na mesma espécie animal devem ser comparados (isto é, o índice terapêutico deve ser discutido). A relevância dessas informações para a dosagem proposta para seres humanos deve ser abordada. Sempre que possível, comparações devem ser feitas em termos de níveis sanguíneos/teciduais e não em mg/kg.

#### (a) Farmacologia Não Clínica

Um resumo dos aspectos farmacológicos do produto sob investigação e, quando apropriado, seus metabólitos significativos estudados em animais, deve ser incluído. Tal resumo deve incorporar estudos que avaliem a atividade terapêutica potencial (ex., modelos de eficácia, ligação com o receptor e especificidade) assim como aqueles que avaliem a segurança (ex., estudos especiais para avaliar outras ações farmacológicas além do(s) efeito(s) terapêutico(s) pretendido(s)).

#### (b) Farmacocinética e metabolismo do produto em Animais

Um resumo da farmacocinética e da transformação biológica e eliminação do produto sob investigação em todas as espécies estudadas deve ser fornecido. A discussão sobre os achados deve abordar a absorção e a biodisponibilidade local e sistêmica do produto sob investigação e seus metabólitos, e sua relação com os achados farmacológicos e toxicológicos em espécies animais.

#### (c) Toxicologia

Um resumo dos efeitos toxicológicos encontrados em estudos relevantes conduzidos em diferentes espécies animais deve ser fornecido com os seguintes tópicos, conforme o caso:

- Dose única
- Doses repetidas
- Carcinogenicidade
- Estudos especiais (ex., irritabilidade e sensibilização)
- Toxicidade reprodutiva
- Genotoxicidade (mutagenicidade)

#### 7.3.2.6 Efeitos em Seres Humanos

##### Introdução:

Uma discussão minuciosa dos efeitos conhecidos do(s) produtos(s) sob investigação em seres humanos (e seus metabólitos, se aplicável) deve ser fornecida, incluindo informações sobre farmacocinética, metabolismo, farmacodinâmica, resposta à dose, segurança, eficácia e outras atividades farmacológicas. Quando possível, um resumo de cada ensaio clínico concluído deve ser fornecido. Informações também devem ser fornecidas com relação aos resultados de qualquer outro uso do(s) produtos(s) sob investigação que não em ensaios clínicos, tal como a experiência durante a comercialização.

#### (a) Farmacocinética e Metabolismo do Medicamento em Seres Humanos

Um resumo das informações sobre a farmacocinética do(s) produtos(s) sob investigação deve ser apresentado, incluindo os seguintes itens, se disponíveis:

- Farmacocinética (incluindo metabolismo, conforme o caso, e absorção, ligação a proteínas plasmáticas, distribuição e eliminação).
- Biodisponibilidade do produto sob investigação (absoluta, quando possível, e/ou relativa) usando uma forma farmacêutica de referência.
- Subgrupos da população (ex., gênero, idade e função do órgão afetado).
- Interações (ex., interações produto-produto e efeitos da alimentação).

- Outros dados farmacocinéticos (ex., resultados dos estudos populacionais realizados em ensaio(s) clínico(s)).

#### (b) Segurança e Eficácia

Deve ser fornecido um resumo das informações sobre segurança, farmacodinâmica, eficácia e resposta à dose do(s) produto(s) sob investigação (incluindo metabólitos, conforme o caso) que foram obtidas de ensaios anteriores com seres humanos (voluntários saudáveis e/ou pacientes). As implicações dessas informações devem ser discutidas. Nos casos onde um número expressivo de ensaios clínicos tiver sido concluído, o uso de resumos de segurança e eficácia obtidos de vários ensaios por indicações em subgrupos poderá proporcionar uma apresentação clara dos dados. Resumos tabulados das reações adversas em todos os ensaios clínicos (incluindo aquelas para todas as indicações estudadas) podem ser úteis. Devem ser discutidas as diferenças importantes nos padrões/incidências das reações adversas ao medicamento entre as diferentes indicações ou subgrupos.

A BI deve fornecer uma descrição dos possíveis riscos e reações adversas ao produto

previstas com base nas experiências prévias com o medicamento investigado e com produtos relacionados. Uma descrição das precauções ou monitoramento especial a ser realizado como parte do uso experimental do(s) produto(s) também deve ser fornecida.

#### (c) Experiência de Comercialização

A BI deve identificar os países onde o medicamento experimental tem sido comercializado ou já foi aprovado. Todas as informações relevantes oriundas do uso comercial devem ser resumidas (ex., formulações, dosagens, vias de administração e reações adversas ao medicamento). A BI também deve identificar todos os países onde o medicamento experimental não recebeu aprovação/registo para comercialização, ou teve seu registo suspenso ou foi retirado do mercado.

#### 7.3.2.7 Resumo dos Dados e Orientações para o Investigador

Esta seção deve fornecer uma discussão geral dos dados clínicos e não clínicos, e deve resumir as informações de várias fontes sobre diferentes aspectos do(s) produto(s) sob investigação, sempre que possível. Desse modo, o investigador poderá receber a interpretação mais informativa dos dados disponíveis e com uma avaliação das implicações das informações para futuros ensaios clínicos.

Quando apropriado, os relatórios publicados sobre produtos relacionados devem ser discutidos. Isso poderá ajudar o investigador a antever reações adversas ao produto ou outros problemas em ensaios clínicos.

A finalidade geral desta seção é fornecer ao investigador uma clara compreensão dos possíveis riscos e reações adversas, e dos testes, observações e precauções específicas que talvez sejam necessárias em um ensaio clínico. Essa compreensão deve basear-se nas informações físicas, químicas, farmacêuticas, farmacológicas, toxicológicas e clínicas disponíveis sobre o(s) produto(s) sob investigação. Orientações também devem ser fornecidas ao investigador clínico quanto ao reconhecimento e tratamento de possíveis superdosagens e reações adversas ao medicamento, com base em experiências anteriores com seres humanos e na farmacologia do produto sob investigação.

### **7.4 Manual do Investigador para Produtos Médicos**

O Manual do Investigador (MI) é uma compilação dos dados clínicos e não clínicos do dispositivo, a fim de fornecer as informações necessárias para o uso clínico correto e a avaliação adequada do dispositivo em investigação.

Essas informações devem ser apresentadas de forma concisa, simples, objetiva, equilibrada e não promocional, que permita aos médicos e pesquisadores compreender a análise não tendenciosa da relação risco-benefício adequada para o ensaio proposto. Por essa razão, a elaboração do Manual do Investigador deve, em geral, ter a participação de um médico qualificado, embora seu conteúdo ainda deva ser aprovado pelas disciplinas que geraram os dados descritos.

#### 7.4.1 Informações Gerais

7.4.1.1 Título completo da Pesquisa (código, versão e data)

7.4.1.2 Número e data de publicação do M.I

7.4.1.3 Dados de:

Patrocinador:

- Nome
- Endereço

Fabricante:

- Nome
- Endereço

NOTA: Caso parte do processo de fabricação seja terceirizado, essa informação deve ser indicada detalhando o nome e endereço do terceiro.

Identificação do produto:

- Nome genérico (se aprovado/autorizado):
- Nome Comercial (se legalmente permitido e autorizado pelo patrocinador).

7.4.1.4 Declaração de Confidencialidade

(O patrocinador pode incluir uma declaração para solicitar aos pesquisadores/beneficiários, ao Comitê de Ética Independente e à agência reguladora apropriada que considere o IF como um documento confidencial.)

#### 7.4.2 Conteúdo do Manual do Investigador.

##### 7.4.2.1 Índice

#### 7.4.2.2 Introdução:

Um resumo detalhando a evolução do projeto, da fabricação e de todas as informações relevantes disponíveis para o desenvolvimento do produto(s) sujeito à investigação deve ser fornecido, considerando pelo menos:

- Vantagens, diferenças e semelhanças em relação a outros produtos com características semelhantes já existentes.
- Indicações profiláticas, terapêuticas e/ou diagnósticas previstas.
- Validação clínica que justifique a realização do ensaio clínico em questão.

#### 7.4.2.3 Informação geral:

\*Para produtos médicos já comercializados: é necessário anexar instrução de uso aprovada pela autoridade competente, comprovante de comercialização e ações de campo e/ou recall ocorridos nacional e internacionalmente durante sua comercialização.

7.4.2.3.1 Dados de identificação do produto (nome genérico/comercial; modelo, número do lote e/ou série).

7.4.2.3.2 Classificação regulatória correspondente de acordo com as normas vigentes de cada Estado.

7.4.2.3.3 Descrição geral do dispositivo detalhando em sua totalidade os componentes, materiais e substâncias adicionais que o compõem.

7.4.2.3.4 Plano dimensional do projeto e fluxograma, incluindo materiais e biomateriais, juntamente com uma descrição e explicações necessárias para sua compreensão.

7.4.2.3.5 Informações relativas ao fabricante de cada um dos componentes, materiais e substâncias adicionais detalhados no ponto anterior. Da mesma forma, deve fornecer informações correspondentes aos testes realizados sobre as matérias-primas e as normativas nacionais e/ou estrangeiras às quais se conformam.

7.4.2.3.5.1 No caso de produtos de origem biológica: todas as informações correspondentes ao processo de obtenção, fabricação e processos voltados à redução ou inativação de agentes contaminantes devem ser fornecidas para demonstrar sua segurança, qualidade e a eficácia do produto. Essas informações devem ser apresentadas incluindo a origem, a identificação dos lotes para a rastreabilidade do produto.

7.4.2.3.5.2 No caso do uso de componentes farmacológicos coadjuvantes: deverá identificá-los e anexar suas indicações e informações sobre experiências anteriores com o uso dessa substância.

7.4.2.3.6 Requisitos essenciais de segurança e eficácia aprovados pela Resolução GMC nº 72/98 correspondente à fabricação de Produtos Médicos.

7.4.2.3.7 Instruções do fabricante para a correta montagem e uso do dispositivo médico em investigação.

7.4.2.3.8 Instruções para o processo correto de embalagem, armazenamento e distribuição.

7.4.2.3.9 Descrição do mecanismo de ação do dispositivo médico em estudo.

7.4.2.3.10 Indicações sobre o vencimento (se aplicável) ou vida útil do dispositivo médico.

7.4.2.3.11 Métodos de esterilização, validação e indicações necessárias para sua re-esterilização e reutilização (se aplicável).

7.4.2.3.12 Identificação do produto de pesquisa de acordo com as normativas de cada Estado Parte.

#### 7.4.2.4 Dispositivo médico e funcionamento

7.4.2.4.1 Descrição completa do dispositivo médico e seu mecanismo de ação, incluindo todas as informações necessárias para seu uso e aplicação.

7.4.2.4.2 Relatório científico-técnico demonstrando a validade e utilidade do dispositivo médico para a finalidade para o qual se destina.

7.4.2.4.3 No caso de produtos que aplicam algum tipo de energia, dever-se-á fornecer informações específicas sobre:

- Tipo de energia fornecida.
- Densidade e intensidade de energia fornecida.
- Caracterização da energia fornecida (amplitude, frequência, etc.).
- Órgãos e/ou tecidos nos quais serão aplicados.
- Área e modo de aplicação.
- Interação com próteses e outros elementos não biológicos que estão em contato com o corpo.

7.4.2.4.4 Indicação de uso pretendido (caso o dispositivo médico em investigação já tenha sido aprovado e/ou comercializado para outra indicação, isso deve ser detalhado).

7.4.2.4.5 Instruções de uso e/ou aplicação do dispositivo médico.

7.4.2.4.6 Descrição de possíveis interações, eventos adversos, contraindicações e precauções para seu uso.

7.4.2.4.7 Detalhe das instruções necessárias para a esterilização e reutilização, se aplicável.

7.4.2.5 Estudos Pré-Clínicos

O objetivo de apresentar essas informações é demonstrar que os dispositivos médicos utilizados em modelos experimentais não apresentam um risco significativo para seu uso subsequente em humanos (estudos clínicos).

Informações pré-clínicas devem ser apresentadas, sem exceção, quando estudos clínicos devem ser realizados em Produtos Médicos.

Informações devem ser fornecidas sobre:

- Instituição ou Laboratório (incluindo a autorização da autoridade competente para este fim)
- Investigadores responsáveis (incluindo treinamento e experiência apropriada)

Da mesma forma, os resultados de todos os estudos pré-clínicos que tenham sido realizados de acordo com as características e tecnologias associadas ao dispositivo devem ser apresentados para obter todas as informações necessárias relacionadas aos testes, como biocompatibilidade, toxicidade, genotoxicidade, entre outros, segurança elétrica, compatibilidade eletromagnética, ensaios mecânicos e validações.

Para isso, as seguintes informações devem ser enviadas:

7.4.2.5.1 Finalidade do estudo

7.4.2.5.2 Descrição e justificativa do modelo e da metodologia escolhidos (In vitro, in vivo, mecânico, elétrico e de software).

7.4.2.5.2.1 Explicação detalhada da hipótese a ser testada.

7.4.2.5.2.2 Descrição de Materiais e Métodos:

- Plano experimental detalhado e fundamentado.
- Justificativa do modelo escolhido.
- Identificação dos dispositivos médicos utilizados, indicando número de lote, número de série, etc.
- In vivo: Dever-se-á fornecer todas as informações correspondentes aos Animais utilizados e/ou modelos substitutos com indicação de número, espécie, cepa, sexo, idade, peso, etc. e justificativa das espécies utilizadas.

7.4.2.5.3 Resultados

Resumo e análise estatística dos resultados obtidos, incluindo os resultados intermediários e tudo relacionado aos efeitos esperados, erros e/ou falhas de uso do Produto sob investigação.

7.4.2.5.4 Discussão e conclusão sobre os Riscos-Benefícios e a relevância dos achados para a indicação terapêutica investigada, margem de segurança e possíveis efeitos adversos em humanos.

O relatório com os resultados e conclusões do estudo deve ser datado e assinado pelos investigadores responsáveis.

7.4.2.6 Estudos Clínicos

Resumo da experiência clínica anterior correspondente ao dispositivo em investigação e aos dispositivos médicos com características semelhantes. Essas informações devem incluir todas as relacionadas ao histórico de modificações, se houver, aos eventos adversos relacionados e às informações sobre recalls emitidos.

7.4.2.7 Bibliografia