

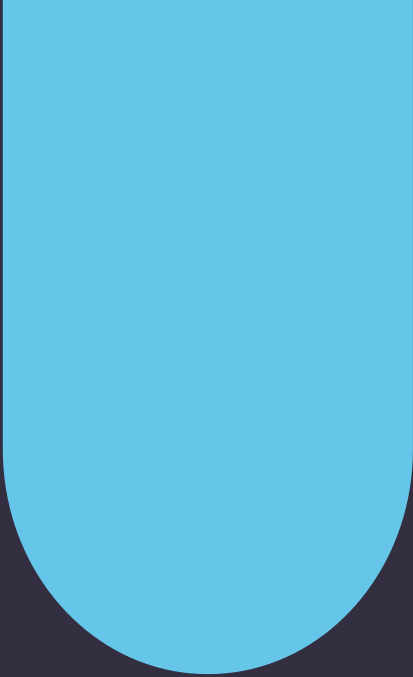
Orientações regulamentares para

INVESTIGAÇÕES CLÍNICAS DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

- CONDUÇÕES EM PORTUGAL -

Este guia não pretende ser uma interpretação do quadro legal e serve apenas para fins de orientação. O INFARMED, I.P. reserva-se no direito de fazer atualizações sempre que se justifique, sem qualquer aviso.

DPS.CIPS.0.2 - V.0.0 Dez. 2024



CONTEÚDO

ÂMBITO	3
ENQUADRAMENTO LEGAL.....	4
ALTERAÇÕES	5
INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA.....	7
CONCLUSÃO DE ICs	9
ESTUDOS CLÍNICOS SUBMETIDOS ANTES DE 26 DE MAIO DE 2021	10
PERGUNTAS FREQUENTES	11

ÂMBITO

Se está a ler este guia, mas não sabe se o seu projeto de estudo é uma investigação clínica de dispositivos ou se tem dúvidas quanto ao caminho regulamentar aplicável, consulte primeiro, o guia [Orientações regulamentares para INVESTIGAÇÕES CLÍNICAS DE DISPOSITIVOS MÉDICOS - SUBMISSÕES EM PORTUGAL](#), dirigido a promotores que pretendem realizar uma investigação clínica em Portugal.

Este guia, complementar ao guia [Orientações regulamentares para INVESTIGAÇÕES CLÍNICAS DE DISPOSITIVOS MÉDICOS - SUBMISSÕES EM PORTUGAL](#), reúne as diretrizes essenciais para os promotores que, tendo concluído com sucesso, a submissão de uma investigação clínica de dispositivos (IC), a conduzem em Portugal.

Naturalmente a consulta deste guia não substitui a consulta do Regulamento dos dispositivos médicos, o Regulamento (UE) 2017/745, de 5 de abril, na sua atual redação (doravante RDM).

Apesar deste guia ter sido desenvolvido para promotores (i.e. fabricantes, representantes legais, grupos académicos, CROs – do inglês *Contract Research Organization*, etc), a sua leitura poderá ser uma mais valia para outros intervenientes nestes processos.

Este guia, sem peso legal, com carácter orientador aborda as questões regulamentares, mais frequentes, durante a condução da investigação clínica de dispositivos, entre elas:

Necessito implementar uma alteração à minha investigação clínica, devo informar as autoridades? Como?

Como posso comunicar eventos adversos graves e defeitos de dispositivos? Tenho de comunicar todos os eventos?

Quais os procedimentos regulamentares aplicáveis à conclusão de uma investigação clínica de dispositivos?



ENQUADRAMENTO LEGAL

A conclusão com sucesso da submissão de uma investigação clínica de dispositivos (IC), às autoridades competentes, determina que, de acordo com o protocolo de investigação clínica (CIP do inglês *Clinical investigation plan*) e restante documentação, estão reunidas as condições para dar início à investigação clínica. Contudo, os requisitos regulamentares não se esgotam nesse processo. No CIP fica determinado o âmbito, a metodologia e a natureza da monitorização da IC.

Enquanto promotor deve assegurar, em conjunto com o investigador, que a IC é conduzida de acordo com o CIP.

A monitorização continua da IC pelo promotor é a garantia de que está a ser assegurada a gestão continua do risco ao longo da investigação clínica tendo em conta todos os aspetos relacionados com o dispositivo experimental, os procedimentos determinados pelo CIP e o processo de investigação. Este exercício continuo permite verificar que os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes nessa investigação são protegidos, que os dados comunicados são fiáveis e sólidos, e que a investigação clínica é realizada de acordo com os princípios das boas práticas clínicas e os requisitos do RDM.

A análise dos vários sinais, isto é, dos resultados de todas as atividades de monitorização, é uma ferramenta poderosa para que o promotor possa tomar as ações apropriadas para controlo do risco. Quando as ações corretivas afetem a validade da IC ou não for possível aplicar uma ação corretiva apropriada a IC deve ser suspensão ou interrompida. Entre estes sinais estão p.e. os desvios ao CIP, os acontecimentos adversos e os defeitos dos dispositivos, a disponibilidade, exatidão e/ ou a completude dos documentos da IC, a integridade ou validade dos dados etc.

Dada a importância desta análise e o impacto para a segurança e direitos dos participantes e a fiabilidade e solidez dos dados que se pretendem obter da IC, o RDM determina, ao promotor, a obrigação de notificar às autoridades competentes as informações de segurança e a sua intenção de alterar substancialmente os documentos da IC. Além destas regras, outras relacionadas com a conclusão das IC também são estabelecidas. Nas páginas seguintes, são apresentadas essas regras.

As secções deste guia são aplicáveis a todas as ICs iniciadas em Portugal, independentemente do seu caminho regulamentar¹, do estágio de desenvolvimento ou da fase de colocação no mercado do dispositivo experimental.

O INFARMED, I.P. aplica o RDM e adota integralmente as orientações europeias publicadas pelo Grupo de Coordenação de Dispositivos Médicos (MDCG). Esses documentos, em especial a MDCG 2021-6 que reúne as questões mais frequentes, deverão ser conhecidas e utilizadas em complemento a este documento pelos promotores que conduzem uma investigação clínica em Portugal.

Se tiver alguma dúvida não abordada neste guia, ou nos documentos orientadores MDCG, relativamente à condução de uma investigação clínica, envie-a para clinicalstudies.devices@infarmed.pt.

¹ Artigo 62.º, 74.º ou 82.º. Se tem dúvidas sobre o que é o caminho regulamentar consulte a Figura 1 do guia [Orientações regulamentares para INVESTIGAÇÕES CLÍNICAS DE DISPOSITIVOS MÉDICOS - SUBMISSÕES EM PORTUGAL](#).



ALTERAÇÕES

É natural que os documentos do dossier de uma investigação sejam alterados e emendados conforme necessário ao longo de toda a investigação clínica, seguindo procedimentos de controlo documental adequados.

Sempre que pretender implementar uma alteração à IC deverá avaliar a profundidade dessa alteração. Quando as alterações planeadas possam ter um impacto substancial na segurança, na saúde, ou nos direitos dos participantes, ou na robustez ou fiabilidade dos dados clínicos gerados pela IC são consideradas alterações substanciais.

Regra geral, alterações ao plano de investigação clínica (PIC), à brochura do Investigador (BI), aos formulários para consentimento informado (ICF) e outros documentos para informação dos participantes, instruções de utilização entre outros, que representem uma alteração aos pressupostos que estiveram na base da autorização/deferimento do processo de notificação, são considerados alterações substanciais.



Se não tem certeza, sobre se a alteração que pretende implementar é ou não substancial, pode encontrar orientações no documento de perguntas e respostas do MDCG ([MDCG 2021-6 Regulation \(EU\) 2017/745 – Questions & Answers regarding clinical investigation](#)).

Após a consulta, se ainda assim não for claro, envie um e-mail para clinicalstudies.devices@infarmed.pt.

As **alterações substanciais** são sempre notificadas previamente à sua implementação. É necessário que o promotor demonstre que as condições de realização da IC, i.e. os requisitos aplicáveis, se mantêm cumpridos, caso as alterações propostas sejam implementadas.

O Artigo 75.º estabelece o procedimento para a notificação da intenção de implementar alterações substanciais.

Em Portugal esta notificação deverá conter os seguintes elementos:

- Carta de apresentação;
- Documento com o teor e os motivos das alterações (ponto a ponto);
- Formulário de inscrição [MDCG 2021-28 - Substantial modification of clinical investigation under Medical Device Regulation](#);
- Todos os documentos do dossier inicialmente submetidos da IC que sofrem modificações, quer a versão com controlo de alterações destacadas em *track changes*, quer a versão limpa;
- Quaisquer outros documentos que o promotor considere relevantes para a avaliação da alteração substancial.

Sobre as alterações substanciais deve reter os seguintes aspetos:



- 🕒 O Estado-Membro avalia as alterações substanciais da IC (avaliação científica e ética);
- 🕒 O promotor deve notificar o Estado-Membro, das alterações substanciais que planeia implementar, independentemente, do tipo de IC, do estágio de desenvolvimento ou fase de colocação no mercado do dispositivo experimental, ou da classe de risco do dispositivo;
- 🕒 O promotor faz acompanhar a notificação de uma versão atualizada da documentação pertinente referida no anexo XV, capítulo II. As alterações da documentação pertinente devem ser claramente identificáveis;
- 🕒 A notificação é validada seguindo os termos previstos no Artigo 70.º(1);
- 🕒 O promotor deve aguardar, no mínimo, 38 dias contados desde a DATA DE VALIDAÇÃO, para implementação das alterações substanciais, ainda que a avaliação ética e os restantes requisitos estejam cumpridos antes deste prazo.

Em Portugal:

- 🕒 O ponto de contacto do Estado-membro no que respeita às matérias do Capítulo VI do RDM é o INFARMED, I.P.;
- 🕒 Até à plena operacionalização da EUDAMED, a apresentação das alterações substanciais é submetida via Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC);
- 🕒 É necessária uma única submissão, dirigida ao INFARMED, I.P.;
- 🕒 O INFARMED, I.P. e a Comissão de Ética para as Investigações Clínicas – CEIC, articular-se-ão para efeitos de validação e avaliação das alterações substanciais;
- 🕒 O INFARMED, I.P. comunica sempre, via email, a DATA DE VALIDAÇÃO, e a posição final do Estado-Membro quanto à implementação das alterações substanciais, que inclui o parecer vinculativo da CEIC;
- 🕒 Ainda que não se encontrem razões de recusa pelos motivos indicados no Artigo 71.º(4), as alterações substanciais apenas podem ser implementadas mediante parecer favorável da CEIC.



INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA



O RDM inclui a definição do que se entende por acontecimento adverso, acontecimento adverso grave e defeito num dispositivo, nos parágrafos (57), (58) e (59) do Artigo 2.º. Enquanto promotor é essencial que domine essas definições.

Ao supervisionar a investigação clínica, analisar e fazer os relatórios relativos a estes acontecimentos, identificando eventuais sinais e desencadeando rapidamente os mecanismos de investigação das causas, garante que medidas adicionais de controlo do risco são implementadas atempadamente.

Se ocorrer um acontecimento adverso grave (SAE do inglês *safety adverse event*) que tenha relação de causalidade com o dispositivo experimental, o comparador ou o procedimento, ou essa relação de causalidade seja razoavelmente possível, ou um defeito no dispositivo durante a investigação clínica, deverá notificar todos os Estados-Membros onde a investigação clínica decorre.

Para esta notificação é nossa recomendação que, seja usado o formato tabular de notificação, o formulário de relatório de segurança do [MDCG 2020-10/2](#), fornecido no documento de orientação [MDCG 2020-10/1 Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation \(EU\) 2017/745](#).

Sobre as notificações de informações de segurança deve reter que:

- 🔔 O promotor deve notificar todos os Estados-Membro, onde a investigação clínica esteja a ser conduzida, de todos os acontecimentos referidos no Artigo 80.º(2). Veja por favor a Tabela 1 da página seguinte;
- 🔔 A notificação deve ser feita integralmente e sem demora²;
- 🔔 A comunicação deve ser feita a todos os Estados-membro onde decorre a investigação clínica, independente da localização geográfica do centro de investigação onde ocorram;
- 🔔 O promotor deve fazer acompanhar a notificação de outros documentos que considere relevantes para a avaliação do relatório;
- 🔔 Até à plena operacionalização da EUDAMED, a apresentação das informações de segurança é efetuada via RNEC, dirigida ao INFARMED, I.P.;
- 🔔 O INFARMED, I.P. e quando necessário, também a Comissão de Ética para as Investigações Clínicas – CEIC, avaliam os reportes tendo em consideração o histórico global da IC. Na sequência desta análise podem ser solicitadas informações adicionais, ou serem desencadeadas medidas de segurança³ que se julguem necessárias.

² A [MDCG 2020-10/1 - Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation \(EU\) 2017/745](#) inclui uma interpretação harmonizada entre os Estados-Membro sobre os prazos máximos de cada notificação face ao risco.

³ Nos termos previsto do Artigo 76.º

	REGISTA Artigo 80.º (1)	NOTIFICA Artigo 80.º (2)
ACONTECIMENTOS ADVERSOS	• Identificados no CIP como críticos para a avaliação de resultados dessa IC • Novos dados/ atualizações de registos existentes	
ACONTECIMENTOS ADVERSOS GRAVES	• Todos	• Aqueles que tenham relação de causalidade com o dispositivo experimental ou que tal relação de causalidade seja razoavelmente possível; • Aqueles que tenham relação de causalidade com o dispositivo comparador (se existir) ou que tal relação de causalidade seja razoavelmente possível; • Aqueles que tenham relação de causalidade com o procedimento ou que tal relação de causalidade seja razoavelmente possível; • Novos dados/ atualizações de notificações já realizadas
DEFEITOS NOS DISPOSITIVOS	• Todos aqueles que pudessem ter conduzido a um acontecimento adverso grave se não se tivesse procedido a uma intervenção ou se as circunstâncias tivessem sido menos favoráveis. • Novos dados/ atualizações de registos existentes	• Todos os registados • Novos dados/ atualizações de notificações já realizadas

Tabela 1. Informação de segurança de registo e notificação obrigatórios pelo promotor

No caso das investigações de acompanhamento clínico pós comercialização:

- O promotor **regista integralmente todos** os acontecimentos adversos estabelecidos Artigo 80.º(1) (ver coluna 1 da Tabela 1 acima), fazendo o acompanhamento e análise crítica conveniente de cada situação;
- O promotor cumpre todos os requisitos, em matéria de vigilância previstos nos Artigos 87.º a 90.º e nos atos adotados nos termos do Artigo 91.º;
- Do universo da informação registada, o promotor tem obrigação de notificar à autoridade competente no âmbito da investigação clínica:
 1. Qualquer acontecimento adverso grave que tenha uma relação de causalidade com o procedimento de investigação ou em que tal relação de causalidade seja razoavelmente possível; e
 2. Quaisquer novos dados relativos aos acontecimentos acima referidos;



CONCLUSÃO DE ICs

A conclusão de uma investigação clínica coincide com a última visita do último participante, a não ser que o plano de investigação clínica preveja um outro momento que determine o fim da mesma. O RDM no Artigo 77.º estabelece regras ao promotor quanto ao fim de uma investigação clínica ou em caso de interrupção temporária ou conclusão antecipada.



Se terminar ou interromper temporariamente uma IC **POR MOTIVOS DE SEGURANÇA**, deverá notificar os Estados-Membro no prazo de **24 horas**.

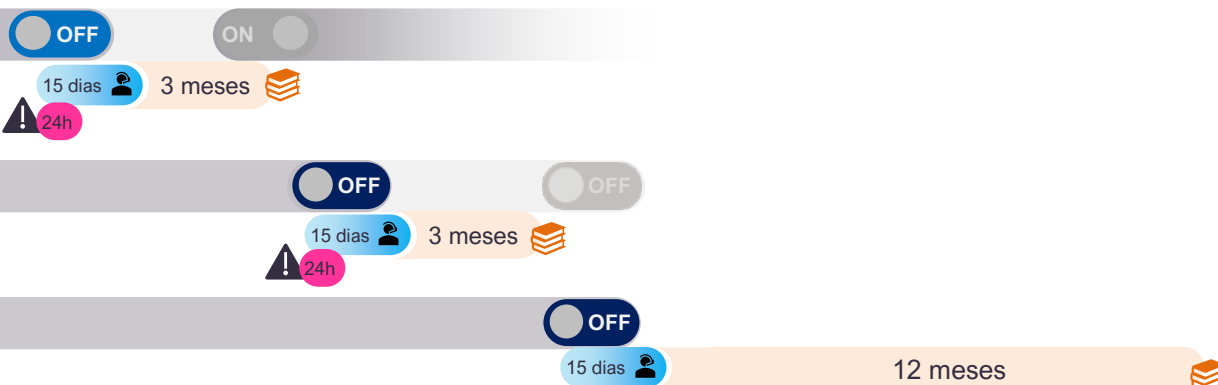
Além destes casos, tem no máximo **15 dias**, para comunicar a conclusão ou a interrupção temporária da IC sempre que não estejam envolvidos aspetos relativos à segurança.

O processo de investigação clínica, apenas é dado como concluído, após a receção do relatório de investigação clínica, o qual deve vir acompanhada do resumo, elaborado em termos facilmente compreensíveis para o utilizador a que se destina, os quais são tornados públicos⁴. Tem **12 meses** para apresentação do relatório ou **3 meses** em caso de interrupção ou conclusão antecipada.

Pode encontrar mais detalhes sobre o resumo e o relatório de investigação clínica no Capítulo III, Anexo XV do MDR e orientações europeias publicadas pelo MDCG como a [2023/C 163/06](#) - *Commission Guidance on the content and structure of the summary of the clinical investigation report*.

Sobre estas notificações tenha presente que, em Portugal:

- 🔔 O promotor notifica-nos se interromper temporariamente, terminar ou concluir antecipadamente uma investigação clínica que decorra no país;
- 🔔 A notificação deve ser feita nos prazos determinados e sempre que possível acompanhado do código de identificação CIV-ID;
- 🔔 Até à plena operacionalização da EUDAMED, a notificação é efetuada via RNEC, dirigida ao INFARMED, I.P.;
- 🔔 O promotor faz acompanhar a notificação de outros documentos que considere relevantes.



⁴ [MDCG 2024-15](#) - *Guidance on the publication of the clinical investigation reports and their summaries in the absence of EUDAMED*

ESTUDOS CLÍNICOS SUBMETIDOS ANTES DE 26 DE MAIO DE 2021

As investigações clínicas que foram submetidas até 26 de maio de 2021, em conformidade com as Diretivas 90/385/CEE e 93/42/CEE, prosseguem nos termos desses diplomas⁵, e do quadro legal nacional então vigente à data de submissão.

Se a sua investigação clínica começou ANTES DE 26 de maio de 2021, não necessita de solicitar novamente a autorização. O RDM não determina a transição destas investigações.

No entanto, deve comunicar ao Infarmed os SAE e os defeitos do dispositivo que tenham/venham a ocorrer após essa data, de acordo com o RDM. Ver por favor a secção **INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA**, na página 7 deste documento.

Além do cumprimento do Artigo 80.º do RDM, considera-se que as obrigações previstas na Lei n.º 21/2014 quanto à apresentação anual do relatório relativo à segurança dos participantes se mantém, uma vez que não existe sobreposição sobre esta matéria no RDM.

Os promotores devem atualizar, no âmbito do controlo de documentos, os documentos relativos às IC iniciadas antes de 26 de maio de 2021, para alinhar os procedimentos de notificação de informações de segurança com o RDM. Mas não precisa de solicitar ao INFARMED, I.P. uma alteração substancial para esta atualização.

As restantes notificações no âmbito destas investigações clínicas em curso, seguem o previsto no quadro legal vigente à data de submissão. Assim, às alterações substanciais, interrupção temporária, conclusão antecipada ou indicação da conclusão da investigação, entre outros, dessas investigações clínicas **não seguem o disposto neste documento.**

Lembre-se que, o INFARMED, I.P. é o ponto de contacto para efeitos das investigações clínicas, submetidas nos termos do RDM, fazendo para esse efeito, a ponte com a comissão de ética, contudo sobre os processos submetidos antes da entrada em aplicação do RDM, não cabe ao INFARMED, I.P. qualquer tipo de intermediação.



⁵Circular Informativa Conjunta N.º 006 de 21 de junho de 2021
Nº 065/CD/550.20.001 - Aplicação do Regulamento dos Dispositivos Médicos (RDM)

PERGUNTAS FREQUENTES



Concluí a minha submissão com sucesso e estou preparado para iniciar a minha investigação clínica, tenho de notificar as autoridades do início ou das atividades de recrutamento?

O RDM apenas estabelece como obrigatórias as notificações apresentadas neste documento. Todas as outras notificações como sendo p.e. ativação de centros, início de recrutamento, fim do recrutamento, assinatura de contratos financeiros, não estão previstas, a não ser que o plano de investigação clínica ou eventuais condições impostas na autorização determinem em contrário.

Contudo, por uma questão de transparência, o promotor pode voluntariamente comunicar as várias etapas chave do processo. Nessa situação, as informações são devidamente arquivadas junto ao processo, pelas autoridades.

Identifiquei falhas editoriais à documentação da minha IC, como notifico estas alterações e quais os prazos inerentes?

Alterações não substanciais, como retificação editorial, correção de terminologia inadequada etc., não estão sujeitas aos requisitos do RDM. O promotor poderá comunicar essa atualização voluntariamente às autoridades, se assim o entender, mas nenhum processo é desencadeado, para além do arquivo da informação junto ao processo. Em alternativa o promotor poderá incluir as alterações não substanciais ao pacote de dados da próxima alteração substancial.

Submeti uma alteração substancial, o Estado-Membro tem 38 dias para avaliar?

Não. Os 38 dias indicados no RDM, são uma condição aplicável ao promotor. A contar da data de notificação, i.e. do momento em que foi considerado válido o processo de notificação da IC, para a implementação das alterações o promotor deve atender a três aspetos principais, cumulativos:

- a) as autoridades competentes não identificaram motivos de recusa;
- b) a CEIC emitiu um parecer ético favorável, em conclusão da avaliação ética;
- c) decorreram, pelo menos 38 dias, desde que notificou.

Ainda que as condições a) e b) acima já estejam satisfeitas antes dos 38 dias, tem que aguardar que decorra, no mínimo, esse prazo para a sua implementação. Por outro lado, na situação de já terem decorrido os 38 dias, mas não ter ainda o resultado da avaliação ética, é necessário aguardar a emissão de um parecer favorável para a implementação das alterações.

A minha IC foi submetida nos termos do RDM e está a decorrer. Tenho de submeter um relatório anual de segurança?

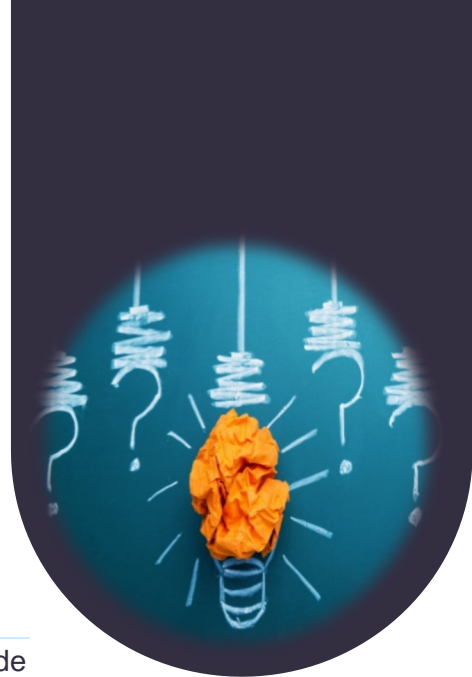
O RDM não exige a apresentação de relatórios anuais de segurança. Contudo, note-se que a qualquer momento, qualquer Estado-Membro onde a IC esteja a decorrer pode solicitar o acesso a todas as informações registadas (ver o quadro da seção Informação de segurança). Nessa situação, a forma, a frequência e a profundidade da análise serão definidas caso a caso e especificadas pelo INFARMED, I.P. no pedido.

Note-se que, em alguns casos, o promotor pode incluir no CIP a obrigação de apresentar relatórios anuais de segurança. Uma vez aprovado este CIP pelas autoridades, estas notificações tornam-se um compromisso vinculativo, assumido pelo promotor e que deve ser cumprido.

Estou a conduzir uma IC pós comercialização (PMCF), tenho de notificar em duplicado os acontecimentos adversos que identifico?

De modo geral, deverá respeitar as regras de aplicação do sistema de vigilância (artigos 87.º a 90.º). Além disto, todos os acontecimentos adversos graves que tenham uma relação de causalidade com o procedimento de investigação ou para os quais essa relação de causalidade seja razoavelmente possível devem ser notificados no âmbito das informações de segurança em investigações clínicas.

Assim, é possível que em situações particulares, seja necessário notificar tanto as autoridades competentes responsáveis pelas informações de segurança em investigações clínicas como as autoridades competentes responsáveis pela vigilância.



Poderá ser suspensa ou revogada uma autorização para realização de uma investigação clínica?

Sim. O INFARMED, I.P. e/ou a CEIC, nos termos previsto no Artigo 76.º, podem suspender ou revogar a autorização para a realização do estudo clínico, ou encerrar um se tiverem razões objetivas para considerar que deixaram de estar preenchidas as condições em que se fundamentou o seu parecer ou autorização ou se dispuserem de informação que suscite dúvidas quanto à segurança ou ao fundamento científico da investigação clínica.

Durante a condução, a minha investigação clínica é fiscalizada?

Durante a realização da IC o promotor deve garantir que a investigação clínica é realizada de acordo com o plano, os princípios das boas práticas clínicas e o disposto no RDM, para tal desencadeia as atividades de monitorização adequadas, e comprova esse cumprimento através de inspeções internas ou externas.

Compete ao INFARMED, I.P., proceder à fiscalização e ao controlo do cumprimento das disposições constantes no RDM e das boas práticas clínicas, a um nível apropriado.

Iniciei a minha investigação clínica antes de 26 de maio de 2024, e pretendo implementar uma alteração substancial, posso submeter o processo como indicado neste documento?

Não. Se o estudo foi submetido/autorizado nos termos das diretivas dos dispositivos, a alteração substancial submetida é tramitada de acordo com procedimentos previstos nos diplomas então vigentes. Inclusive o formulário MDCG 2021-28 não é aplicável.

Se o seu estudo decorre p.e. ao abrigo da Diretiva 93/42/CE e da Lei n.º 21/2014, no caso de uma alteração substancial, o promotor deve solicitar parecer à CEIC nos termos do Artigo 18.º, e notificar o INFARMED, I.P.

Pretendo submeter uma alteração substancial via RNEC mas obtive um número de processo diferente e não consigo selecionar o processo inicial. Como devo proceder?

A plataforma RNEC, no contexto de investigações clínicas de dispositivos, não permite a gestão processual. Foi desenvolvida essencialmente para propósitos de submissão e apresenta, por isso, algumas limitações. Garanta que no campo do assunto, identifica corretamente a investigação clínica pelo CIV-ID e/ou o código interno que foi atribuído inicialmente à sua IC pelo INFARMED, I.P., ou o código inicial RNEC. Através de qualquer um destes elementos o processo é facilmente rastreável à submissão inicial.

DPS.CIPS.0.2 - V.0.0 Dez. 2024