

João Renato da Costa Travassos

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA EM DISPOSITIVOS MÉDICOS

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia Aplicada, sob a orientação do Professor Doutor Carlos Alberto Fontes Ribeiro, e da Professora Doutora Maria Dulce Ferreira Cotrim, apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

• U



C •

FFUC FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Dissertação de Mestrado em Farmacologia Aplicada

Investigação Clínica em Dispositivos Médicos

Dissertação orientada por:

Professor Doutor Carlos Alberto Fontes Ribeiro

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Dissertação coorientada por:

Professora Doutora Maria Dulce Ferreira Cotrim

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

João Renato da Costa Travassos

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Carlos Fontes Ribeiro, pela orientação neste projeto, pelo apoio, pela disponibilidade e pelos ensinamentos que me transmitiu.

À Professora Doutora Dulce Ferreira Cotrim, co-orientadora deste projeto e coordenadora do Mestrado em Farmacologia Aplicada, pelo seu auxílio e pela dedicação a todos os projetos em que participa.

Aos meus pais e irmã, pela dedicação e apoio incondicionais, por acreditarem sempre em mim e por tornarem possível o meu percurso académico.

À Patrícia pela paciência e compreensão, pela disponibilidade e incentivo diário, por ter a palavra certa para todos os momentos, sejam eles bons ou maus.

À Diana e à Mónica, por estarem sempre disponíveis, pelas opiniões, e por todo o apoio e incentivo para a conclusão deste projeto.

Ao Duarte e ao Pimenta, amigos de infância, pelo apoio e por estarem sempre disponíveis para um desabafo.

À Cristina, ao João, à Joana, à Mariana e à Sara pela introdução ao tema dos dispositivos médicos, por me mostrarem que a indústria farmacêutica não se limita a medicamentos e por contribuírem para o meu crescimento enquanto profissional.

A todos, o meu sincero obrigado!

RESUMO

De acordo com o Decreto-Lei que se aplica aos Dispositivos Médicos (Dec. Lei nº 145/2009) um dispositivo médico é qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos, cujo principal efeito não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos.

Os dispositivos médicos têm várias classes I, IIa, IIb e III de acordo com o seu risco seja baixo, médio ou alto, sendo que estas classes são determinadas pela duração do contacto com o corpo humano, invasibilidade do corpo humano, anatomia afetada pela utilização e pelos riscos potenciais decorrentes da conceção técnica e do fabrico.

Destas classes apenas as de risco mais elevado (II e III) são alvo de investigação clínica, sendo que estes dispositivos para Investigação Clínica são definidos como qualquer dispositivo destinado a ser utilizado por um investigador, num centro de investigação, com vista a ser submetido a investigações num ambiente clínico e humano adequado. Os objetivos desta investigação clínica são, verificar o nível de desempenho do dispositivo, determinar eventuais efeitos secundários indesejáveis em condições normais de utilização e realizar o acompanhamento clínico pós-comercialização.

A realização desta dissertação de mestrado, vem no seguimento dos recentes desenvolvimentos na regulamentação nacional e europeia dos dispositivos médicos.

De acordo com estes regimes um dos parâmetros mais importantes para a introdução de um dispositivo médico no mercado é a existência de uma avaliação clínica, que em muitos destes dispositivos passa pelo recurso à Investigação Clínica, nomeadamente a estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos.

Para isso importa fazer um trabalho de pesquisa e de estudo para que se possam descrever os métodos de investigação clínica que existem atualmente, os quais permitem a avaliação/comparação de Dispositivos Médicos para a introdução no mercado europeu, como essa introdução se processa, bem como fazer uma breve descrição de alguns casos práticos.

Palavras-chave: dispositivo médico, investigação clínica, investigador, estudo clínico, promotor.

ABSTRACT

According to the Decree-Law that applies to Medical Devices (Dec. Law 145/2009) a medical device is any instrument, equipment, software, material or article used alone or in combination, including the software intended by its manufacturer to be used specifically for diagnostic or therapeutic purposes, the main effect is not achieved by pharmacological, immunological or metabolic means.

The medical devices have several classes I, IIa, IIb and III according if their risk is low, medium or high, these classes are determined by the duration of contact with the human body, invasiveness of the human body, anatomy affected by the use and the potential risks arising from the technical design and the manufacturing.

Only the highest risk classes (II and III) are the subject of clinical investigation, these devices for clinical investigation are defined as any device intended to be used by a researcher in a research center with a view to being subjected to investigations in a Clinical and human environment. The goal of the clinical investigation is to verify the performance level of the device, to determine possible undesirable side effects under normal conditions of use and to carry out post-clinical post-marketing follow-up.

The accomplishment of this master's thesis work follows the recent developments in the national and European regulation of medical devices.

According to these regimens one of the most important parameters for the introduction of a medical device in the market is the existence of a clinical evaluation, which in many of these devices goes through the use of clinical research, namely clinical studies with intervention of medical devices.

For this, it is important to address this matter and describe the clinical research methods that currently exist, which allow the evaluation/comparison of Medical Devices for European market introduction, how this introduction takes place. I will address as well a brief description of some practical cases.

Key words: medical device, clinical research, investigator, clinical study, sponsor.

Siglas Usadas

CE – Conformité Européenne

CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CNPD – Comissão Nacional da Proteção de Dados

DM – Dispositivo Médico

FDA – Food and Drug Administration

HTA – Health Technology Assessment

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP

MEDDEV – Guias para as Diretivas Médicas da União Europeia

NPDM – Nomenclatura Portuguesa de Dispositivos Médicos

NYHA – New York Health Association

SiNATS – Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde

SNS – Serviço Nacional de Saúde

UDI – Unique Device Identification

UE – União Europeia

Índice de Figuras

Figura 1. Classes de Risco dos Dispositivos Médicos – Adaptado de Freitas A, 2014⁽⁵⁾ 11

Figura 2. Processo de Submissão de Estudo Clínico..... 22

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	11
Entrada no mercado do Dispositivo Médico	12
SUBMISSÃO DO ESTUDO ÀS AUTORIDADES. O INÍCIO	17
1º PASSO – Submissão Autoridades.....	17
2º PASSO – Submissão aos Conselhos de Administração dos Centros de Ensaio	22
NOVO REGULAMENTO PARA OS DISPOSITIVOS MÉDICOS.....	24
Requisitos gerais respeitantes às investigações clínicas realizadas para demonstrar a conformidade dos dispositivos.....	26
Sistema eletrónico relativo a investigações clínicas.....	28
Estruturas de estudos possíveis: fase aberta, não-inferioridade e ensaios clínicos randomizados ⁽¹⁴⁾	30
EXEMPLOS DE ESTUDOS DE INVESTIGAÇÃO COM INTERVENÇÃO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS	31
EXEMPLO 1 - Coarctation of the Aorta Stent Trial (COAST)	32
EXEMPLO 2 - SPIRIT III: A Clinical Evaluation of the Investigational Device XIENCE V® Everolimus Eluting Coronary Stent System (EECSS) in the Treatment of Subjects with <i>de novo</i> Native Coronary Artery Lesions	35
EXEMPLO 3 - SPIRIT V: Post-marketing Evaluation of the XIENCE V® Everolimus Eluting Coronary Stent System in Europe (SPIRIT V)	36
EXEMPLO 4 - SPIRIT V: A Clinical Evaluation of the XIENCE V® Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with <i>de novo</i> Coronary Artery Lesions (Diabetic Sub-Study)	37
EXEMPLO 5 - A Mono-centre, Post CE-mark, Prospective-randomized Clinical Trial to Evaluate the Performance of a Flexible Self-adherent Absorbent Dressing Coated With a Soft Silicone Layer After Hip or Knee Arthroplasty or Primary Spine Surgery in Comparison to a Standard Wound Dressing .	38
EXEMPLO 6 - Surgical Sites Infections Following Colorectal Cancer Surgery. A Randomized Prospective Trial Comparing Standard and Advanced Antimicrobial Dressing Containing Ionic Silver	40
EXEMPLO 7 - Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx I).....	41
EXEMPLO 8 - Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II).....	43
DISCUSSÃO	45
CONCLUSÃO	50
BIBLIOGRAFIA.....	52
ANEXOS	55
ANEXO 1 – Exemplo de Declaração de Conformidade	55
ANEXO 2 – Exemplo de Certificado CE	56
ANEXO 3 – Formulário submissão de Estudos Clínicos com Intervenção de DM.....	57
ANEXO 4 – Notificação de tratamento de dados à CNPD	62

DEFINIÇÕES

Dispositivo Médico – *qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de: i) Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; ii) Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; iii) Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; iv) Controlo da concepção. (Dec. Lei n° 145/2009)⁽¹⁾*

- Dentro dos dispositivos médicos são englobados os seguintes tipos:

Dispositivos médicos implantáveis ativos – *aqueles que dependem, para o seu funcionamento, duma fonte de energia elétrica ou de outra fonte de energia, diferente da gerada diretamente pelo corpo humano ou pela gravidade, e que seja concebido para ser total ou parcialmente introduzido no corpo humano através de uma intervenção médica, num orifício natural e destinado a ficar implantado (Dec. Lei n° 145/2009)⁽¹⁾*

Dispositivos médicos para diagnóstico in-vitro – *consistem num reagente, produto reagente, calibrador, material de controlo, conjunto, instrumento, aparelho, equipamento ou sistema, utilizado isolada ou conjuntamente, destinado pelo fabricante a ser utilizado in vitro para a análise de amostras provenientes do corpo humano, incluindo sangue e tecidos doados, exclusiva ou principalmente com o objetivo de obter dados relativos ao estado fisiológico ou patológico, a anomalias congénitas, à determinação da segurança e compatibilidade com potenciais recetores e ao controlo de medidas terapêuticas. (Dec. Lei n° 145/2009)⁽¹⁾*

Dispositivos médicos feitos por medida – *qualquer dispositivo fabricado especificamente de acordo com a prescrição escrita de um médico da especialidade, sob a sua responsabilidade, com indicação de características de concepção específicas e que se destine a ser, como tal, exclusivamente utilizado num doente determinado.*

Dispositivos médicos em geral – *Aqueles que não estão contemplados pelas diretivas dos DMs implantáveis ou dispositivos médicos in-vitro.*

Organismo Notificado - organismo designado para avaliar e verificar a conformidade dos dispositivos com os requisitos exigidos no presente decreto-lei, bem como aprovar, emitir e manter os certificados de conformidade (Dec. Lei n° 145/2009) ⁽¹⁾

Investigação Clínica – qualquer estudo sistemático em seres humanos planeado e concebido com o objetivo de verificar a segurança e, ou, o desempenho de um dispositivo específico. (Dec. Lei n° 145/209) ⁽¹⁾

Ensaio Clínico – qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia (Lei n° 21/2014) ⁽²⁾

Estudo Clínico de Dispositivo Médico - qualquer estudo com dispositivos médicos ou respetivos acessórios, e cujo objetivo inclua: i) Verificar o nível de desempenho do dispositivo; ou ii) Determinar eventuais efeitos secundários indesejáveis em condições normais de utilização e avaliar se constituem riscos em função da utilização prevista para o dispositivo segundo a legis artis; ou; iii) Realizar o acompanhamento clínico pós-comercialização (Lei n° 21/2014) ⁽²⁾

Protocolo ou Plano de Investigação Clínica - documento que descreve a justificação, os objetivos, a conceção, a metodologia, a monitorização, os aspetos estatísticos, a organização e a condução de um estudo, assim como o arquivo dos respetivos registos, incluindo as versões sucessivas e as alterações daquele documento (Lei n° 21/2014) ⁽²⁾

Comissão Ética Competente – comissão encarregue de emissão do parecer previsto na Lei 21/2014, podendo ser a CEIC, a Comissão de Ética para a Saúde que funciona no centro de estudo envolvido, ou a CES designada pela CEIC para esse fim. (Lei n° 21/2014) ⁽²⁾

Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) - organismo independente constituído por profissionais de saúde e outros, incumbido de assegurar a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes nos estudos clínicos e de garantir os mesmos junto da sociedade (Lei n° 21/2014) ⁽²⁾

Autoridade Competente - INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED, I. P.), em matéria de ensaios clínicos, de estudos clínicos com intervenção de dispositivos

médicos ou de produtos cosméticos e de higiene corporal, ou a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) nos restantes estudos clínicos (Lei nº 21/2014) ⁽²⁾

Centro de Estudo Clínico – entidade que realiza o estudo clínico, dotada de meios materiais e humanos adequados, independentemente da sua inserção em estabelecimento de saúde, público ou privado, laboratório, ou outro. (Lei nº 21/2014) ⁽²⁾

Classificação NPDM – Nomenclatura Portuguesa de Dispositivos médicos, é uma lista de nomenclaturas de dispositivos médicos que agrupou os dispositivos em classes, tendo em conta a sua aplicação, que foi disponibilizada aos distribuidores de Dispositivos médicos, para permitir a codificação dos dispositivos médicos.

Promotor Ensaio Clínico – a pessoa, singular ou coletiva, o instituto ou o organismo responsável pela conceção, realização, gestão ou financiamento de um estudo clínico. (Lei nº 21/2014) ⁽²⁾

Instruções de Utilização - informação escrita que se destina ao utilizador e que acompanha o dispositivo, quando a sua utilização não é intuitiva.

Rotulagem - menções contidas no acondicionamento secundário ou no acondicionamento primário (Dec. Lei 176/2006) ⁽³⁾

Consentimento Esclarecido – decisão expressa de participar num estudo clínico, tomada livremente por uma pessoa dotada de capacidade de o prestar, ou na falta desta, pelo seu representante legal, após ter sido devidamente informada sobre a natureza, o alcance, as consequências e os riscos do estudo, bem como o direito de se retirar do mesmo a qualquer momento, sem quaisquer consequências, de acordo com as orientações emitidas pela CEC, que devem incluir a definição do meio adequado de o prestar, o qual deve ser escrito, sem que aplicável (Lei nº 21/2014) ⁽²⁾

Brochura do Investigador - compilação dos dados clínicos e não clínicos relativos à intervenção em estudo relevante para a investigação em seres humanos. (Lei nº 21/2014) ⁽²⁾

Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPD) – entidade administrativa independente com poderes de autoridade. Tem como atribuição genérica controlar e fiscalizar o processamento de dados pessoais, em rigoroso respeito pelos direitos do Homem e pelas liberdades e garantias consagradas na Constituição ou na Lei.

INTRODUÇÃO

Os dispositivos médicos são importantes instrumentos de saúde que abrangem uma enorme diversidade de produtos, desde simples ligaduras a produtos mais sofisticados como *pacemakers*, ossos artificiais ou máquinas de suporte auxiliar de vida.

Os dispositivos médicos destinam-se a ser utilizados, quer por profissionais de saúde, quer por não profissionais (doentes, consumidores, etc), para fins semelhantes aos dos medicamentos tais como prevenir, diagnosticar, monitorizar, tratar ou atenuar uma doença.

Apesar de partilharem a mesma finalidade que os medicamentos – o restauro ou a melhoria da saúde, a classe dos dispositivos médicos não possui o mesmo mediatismo e aceitação cultural que o comprimido comum. Para este caso contribui um menor conhecimento geral da utilidade dos dispositivos médicos pelo cidadão comum, ou até mesmo da sua definição.

Nos dias de hoje, os dispositivos médicos rodeiam-nos e são objetos comumente utilizados, tais como as lentes de contacto, as cadeiras de rodas, os pensos para as feridas, entre muitos outros que por vezes nem nos apercebemos que se tratam efetivamente de uma tecnologia de saúde.

Os dispositivos médicos diferem dos medicamentos no modo de ação, pois atuam sobre o controlo do corpo humano de uma maneira física e não se traduzem em ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas, mas sim em ações e reações. Esta definição marca a fronteira entre dispositivo médico e medicamento, no entanto, existem outras fronteiras com que o dispositivo médico se debate, são elas os cosméticos e os suplementos alimentares.⁽⁴⁾

A dificuldade de definição de alguns produtos dentro das classes acima reproduzidas levou à definição de algumas fronteiras. Estas estão estabelecidas de acordo com a finalidade do produto pelo seu fabricante, do mecanismo através do qual é alcançado o efeito pretendido no corpo humano (físico vs químico) e por vezes, por razões históricas, como no caso dos protetores gástricos que apesar de terem uma ação física de proteção das paredes do estomago, o que os classificaria como dispositivos médicos, há muito que são considerados medicamento, não sendo como tal alterada a sua designação.

Os dispositivos médicos, com exceção dos de diagnóstico *in vitro*, encontram-se organizados em classes de risco, que são determinadas tendo em conta os seguintes fatores: ⁽⁴⁾

1. Duração do contacto com o corpo humano (temporário, curto ou longo prazo)
2. Invasibilidade do corpo humano (invasivo, não invasivo)
3. Anatomia afetada pela utilização (cérebro, coração, membros inferiores, etc)
4. Risco potenciais decorrentes da conceção técnica e do fabrico

De acordo com os fatores supramencionados as classes de risco existentes são as seguintes:

Classe		Exemplos de Dispositivos médicos:
DM Baixo Risco	Classe I	Ligaduras, pulsos, canadianas, meias de compressão, cadeiras de rodas, etc.
	Classe I estéril	Luvas de exame, pensos estéreis, etc.
	Classe I função medição	Medidor de tensão arterial, termómetro digital, seringas graduadas sem agulhas, etc.
DM Médico Risco	Classe IIa	Seringas com agulhas, agulhas, lancetas, luvas cirúrgicas, equipamentos de ressonância, etc.
	Classe IIb	Sacos de sangue, incubadoras, soluções oftálmicas de conforto, material de penso, etc.
DM Alto Risco	Classe III	Válvulas cardíacas, <i>stents</i> , próteses de anca, DIU, implantes mamários, etc.

Figura I – Classes de Risco dos Dispositivos Médicos – Adaptado de Freitas A, 2014

⁽⁵⁾

Entrada no mercado do Dispositivo Médico

Antes da colocação no mercado europeu de um Dispositivo Médico, este deverá ter obrigatoriamente marcação CE. Esta marcação permite a livre circulação dos dispositivos médicos, garantindo que os mesmos estão conformes com os requisitos essenciais que lhes são aplicáveis.

A marcação CE é representada pelo símbolo , cujas iniciais são a abreviatura da designação francesa *Conformité Européene*, que significa Conformidade Europeia. ⁽⁵⁾

Esta marcação pode ser posta pelo fabricante nos casos de risco mais baixo (Classe I) sendo suficiente uma declaração de conformidade CE (Anexo 1). Para as classes de risco mais elevadas (Classe I estéril, Classe com função de medição, Classes II e III) é necessária a intervenção de um Organismo Notificado que emita um certificado CE (Anexo 2) que discrimina o produto, a sua função e conformidade. Neste segundo caso para além da aposição do símbolo CE é também colocado junto o código do organismo notificado responsável pela certificação, conforme o seguinte exemplo: 

De forma a poder ser avaliado para a emissão de marca CE, o dispositivo médico deve fazer uma avaliação clínica e preparar a definição de documentação técnica do dispositivo médico, dos materiais usados e do seu fabrico.

A documentação técnica, constitui evidência documentada de que o dispositivo médico se encontra em conformidade com os requisitos essenciais relevantes das diretivas europeias aplicáveis. Considera-se, a documentação técnica, como uma compilação exaustiva de documentação que discrimina todos os aspetos relevantes sobre o dispositivo médico. É de salientar que o *dossier* de documentação técnica é visto como um documento controlado que necessita de ser atualizado sempre que necessário.⁽⁵⁾

A avaliação clínica de dispositivos médicos é um requisito obrigatório previsto na legislação, de forma a verificar a segurança e o desempenho, constituindo um processo de atualização contínuo ao longo do ciclo de vida destes produtos.

A realização de investigação clínica representa um método para gerar dados clínicos e é obrigatória para dispositivos implantáveis e de alto risco (classe III), salvo se existir justificação adequada noutros dados existentes, como: o recurso a outros estudos presentes na literatura científica, relativos a dispositivos médicos semelhantes e com funções equivalentes ao dispositivo médico em questão e desde que essa equivalência possa ser demonstrada.

No entanto, dependendo das indicações para a utilização do dispositivo médico, dos resultados de gestão de risco e dos resultados da sua avaliação, estas investigações poderão ser realizadas para as classes de baixo e médio risco (classes I, IIa e IIb).

A avaliação clínica feita permitirá que na fase de regulação do DM, seja demonstrada a finalidade, o desempenho, os riscos, a segurança e a eficácia do dispositivo médico.

A diretiva europeia 2007/47/CE refere a necessidade de existir avaliação clínica para todos os dispositivos médicos antes dos mesmos entrarem no mercado.

Quando os resultados obtidos através de investigação são limitados, a evidência deverá ser compensada por estudos de acompanhamento clínico pós-comercialização. Estes estudos vêm permitir a revisão de questões como o desempenho e/ou segurança a longo prazo, a ocorrência de eventos clínicos, eventos particulares para populações específicas de doentes ou, o desempenho e/ou segurança do dispositivo num grupo mais representativo de utilizadores e doentes.⁽⁵⁾

Na necessidade de realizar investigação clínica de raiz, esta deverá ser submetida a três entidades: ao INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP, que atua como Autoridade Competente e avalia a parte técnica do estudo, à CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica que avalia os padrões éticos da realização do estudo e, à CNPD – Comissão Nacional de Proteção de Dados que tutela o tratamento dos dados produzidos no estudo.

É sobre esta investigação clínica de raiz que se pretende elaborar esta dissertação, como se processa a submissão às autoridades, quais poderão ser os resultados e como podem estes ser utilizados, em primeiro lugar, no processo de avaliação da conformidade para marcação CE, já mencionado acima, ou posteriormente, numa possível submissão para pedido de comparticipação de dispositivo médico. Apresentar-se-ão exemplos de estudos clínicos com dispositivos médicos, recorrendo-se para isso a artigos científicos que os descrevem.

Quanto à avaliação de conformidade, esta é estabelecida através de requisitos gerais, tais como, os riscos e desempenho do produto, como outros requisitos específicos, como propriedades químicas, físicas e biológicas, função de medição, entre outros. Para esta avaliação deve ser demonstrado que o fabricante cumpriu com os requisitos essenciais da Norma Europeia Harmonizada (EN ISO 14155:2011) ou de outra fonte, devidamente justificada devendo ser também realizada uma análise de risco.⁽⁶⁾

Até à publicação do Dec. Lei n.º 97/2015 que procedeu à criação do Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS) não estava prevista na legislação a possibilidade de comparticipação ou de avaliação prévia de dispositivos médicos, com exceção dos dispositivos médicos do programa de controlo da Diabetes Mellitus que desde a portaria n.º 364/2010 tem

uma comparticipação do Estado no custo de aquisição de 85% do PVP das tiras-teste e de 100% do PVP das agulhas, seringas e lancetas destinadas aos utentes do SNS e subsistemas públicos.⁽⁴⁾ Com a entrada do regime do SiNATS houve necessidade de se proceder à atualização do regime de comparticipação do estado, o que levou à publicação da Portaria n.º 35/2016. Esta Portaria estabelece o regime de comparticipação do Estado no preço dos dispositivos médicos na vigilância da diabetes, harmonizando e simplificando os procedimentos administrativos aplicáveis, com vista à obtenção de maior eficiência no funcionamento do sistema de comparticipações e dos objetivos da política de prevenção e autocontrolo da doença.

Posteriormente, a Portaria n.º 246/2015 estabeleceu, de acordo com a recomendação da Comissão Nacional para os Cuidados Respiratórios Domiciliários, a comparticipação das câmaras expansoras associadas à aerossolterapia para a administração de broncodilatadores e anti-inflamatórios esteroides, desde que estas sejam o mecanismo mais adequado de tratamento.

O primeiro passo do caminho que levou à possibilidade da comparticipação/avaliação prévia dos dispositivos médicos, descrita no SiNATS, foi dado em 2012 com a publicação do despacho n.º 15371/2012 que ao introduzir a codificação dos dispositivos médicos, pretendeu a redução de custos no Serviço Nacional de Saúde (SNS). Com esta codificação, os serviços e estabelecimentos do SNS apenas podem adquirir os dispositivos médicos objeto de codificação pelo INFARMED e constantes da respetiva base de dados. Os dispositivos ficaram assim divididos por Grupos de Dispositivos e classes NPDM (Nomenclatura Portuguesa de Dispositivos médicos).

Para a codificação dos dispositivos médicos, os distribuidores devem introduzir na plataforma própria do INFARMED, o nome do dispositivo médico, a sua Classe de Risco, a rotulagem, o folheto informativo, a referência, o preço e a classificação NPDM em que se inclui. Com esta informação, principalmente o preço, o INFARMED tem acesso a informação que se revelará importante aquando da discussão da comparticipação do dispositivo médico.

O Artigo 23º do SiNATS legisla a comparticipação dos dispositivos médicos referindo que, quando se verificarem razões de saúde pública ou vantagens económicas comprovadas, o Estado pode participar a aquisição de dispositivos médicos aos beneficiários do SNS, mediante requerimento do fabricante ou do seu representante, sendo da competência do INFARMED a decisão de comparticipação. Os dispositivos médicos que podem ser objeto de comparticipação

são estabelecidos por portaria (à semelhança das portarias referidas anteriormente). No caso da utilização hospitalar podem os dispositivos médicos ser sujeitos a uma avaliação prévia. Para as situações referidas anteriormente deve o dispositivo médico em causa apresentar as seguintes características:

1. Uma inovação terapêutica demonstrada para as finalidades clínicas reivindicadas;
2. Uma vantagem económica demonstrada.

Para a demonstração das características supramencionadas pode ser utilizada, à semelhança de outros países, uma estratégia de HTA (Health Technology Assessment).

O HTA aborda, normalmente, um enquadramento da tecnologia na doença à qual aquela se destina, os dados sobre eficácia/efetividade e segurança, os custos, uma avaliação económica e o impacto da sua adoção, relativamente a uma alternativa.⁽⁶⁾

SUBMISSÃO DO ESTUDO ÀS AUTORIDADES. O INÍCIO

Neste capítulo pretende-se demonstrar o *caminho* que decorre desde a decisão de um promotor em realizar um estudo clínico com dispositivo médico no nosso país até à inclusão de doentes no estudo. Resume-se esse *caminho* em dois passos, que podem ocorrer em simultâneo, dependendo do centro de ensaio.

I° PASSO – Submissão Autoridades

Para a realização de um estudo clínico com dispositivo médico em Portugal é necessária a submissão do mesmo a três entidades:

I. INFARMED^(7,8)

A documentação enviada ao INFARMED pode ser redigida em português, sendo o inglês a alternativa, no que respeita aos pedidos e na documentação científica (ou seja, em toda a documentação que não se destine aos participantes do ensaio ou ao público em geral). Toda a documentação de apoio ao pedido de autorização do estudo deve ser submetida em versão eletrónica através da plataforma do Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC) e disponibilizada no *website* (www.rnec.pt), com a estrutura que se apresenta no ponto seguinte. A carta de requerimento deve ser assinada, datada e dirigida ao Presidente do Conselho Diretivo do INFARMED.

Entre os documentos a serem enviados, os mais importantes para o estudo clínico com dispositivo médico são os que se apresentam de seguida:

- “Ficha para notificação relativa a dispositivos médicos destinados a investigações clínicas” (Anexo 3);
- Plano de investigação clínica;
- Brochura do investigador;
- Informação sobre a eficácia, qualidade e segurança disponível, bem como o certificado de marcação CE se disponível. No caso de ainda não possuir marcação, o promotor deve incluir uma declaração que refira que o dispositivo médico se encontra de acordo com o Dec. Lei 145/2009.

Reunida a informação necessária, a mesma é enviada para o INFARMED, que após acuso de receção da mesma tem 10 dias para validação. Podem existir pedidos de informações complementares relativamente aos documentos enviados, que devem ser prontamente respondidas pelo promotor, o que faz parar o relógio para o prazo da validação.

Posteriormente à validação, o INFARMED analisa todos os documentos enviados e pode emitir novo pedido de elementos, desta vez, com vista à aprovação do estudo clínico, após a resposta do promotor ao pedido de elementos, o INFARMED avalia as respostas e emite a sua aprovação ou o seu indeferimento ao estudo clínico.

2. CEIC^(9,10)

Para proceder à submissão do pedido de parecer para o estudo clínico com dispositivo médico à CEIC, deve o promotor e, caso aplicável, o seu requerente, estarem inscritos na plataforma RNEC, bem como o devem estar, os centros de investigação que vão participar no ensaio e os investigadores principais do mesmo.

Os documentos a serem submetidos via plataforma RNEC devem obedecer ao seguinte:

Dentro de uma pasta com o Número EUDAMED (se aplicável) está incluída a seguinte estrutura de pastas com os documentos:

I. Informação Administrativa

I.1. Informação Geral

I.1.1. Requerimento: Requerimento dirigido à CEIC, redigido em português, devendo conter o nome e domicílio do promotor e/ou do seu representante, o número do plano de investigação clínica, o título do estudo e o índice com a identificação dos documentos incluídos.

I.1.2. Carta de Representação assinada pelo promotor: para os casos em que a pessoa, individual ou coletiva que submete o pedido esteja a agir em representação do promotor.

I.1.3. Listas das Autoridades Competentes do Estados Membros envolvidos, às quais foi submetido o pedido.

I.1.4. Declaração de conformidade prevista no anexo VIII do Decreto-Lei N.º 145/2009. Caso se trate de um dispositivo médico que já ostenta marcação CE, deverá também

ser entregue uma cópia da Declaração CE de Conformidade, do Certificado CE, rotulagem e instruções de utilização.

I.1.5. Ficha para notificação relativa a dispositivos médicos destinados a investigações clínicas (Anexo 3)

I.1.6. Pareceres das Comissões de Ética dos Estados Membros envolvidos, às quais foi submetido o pedido.

I.2. Informação Específica

I.2.1. Participantes

I.2.1.1. Consentimento Esclarecido

I.2.1.1.1. Formulário do Consentimento Esclarecido (em português)

I.2.1.1.2. Folheto Informativo (em português)

I.2.1.1.3. Informação sobre a pessoa de contato (que deverá constar também no folheto informativo para os participantes e Formulário de consentimento esclarecido)

I.2.1.2. Modalidade de Recrutamento: Deverá constar nesta pasta um documento que explique como o promotor pretende que o recrutamento ocorra e qual será a estratégia para o mesmo.

I.2.2. Instalações

I.2.2.1. Condições do centro para a realização do estudo assinado pelo Diretor de Serviço

I.2.2.1.1. Infra-estruturas

I.2.2.1.2. Equipamentos

I.2.2.1.3. Recursos Humanos

I.2.2.2. Autorização do(s) Conselhos de Administração da(s) instituição(ões) onde se realiza a investigação

I.2.3. Pessoal

I.2.3.1. CV dos Investigadores

I.2.3.1.1. CV do Investigador-Coordenador

I.2.3.1.2. CV dos Investigadores Principais

1.2.4. Aspectos Financeiros

1.2.4.1. Seguros e Indemnizações

1.2.4.1.1. Dos participantes

1.2.4.1.2. Dos Investigadores_Promotor

1.2.4.2. Compensações/pagamentos

1.2.4.2.1. Aos Investigadores

1.2.4.2.2. Aos Participantes

1.2.4.3. Contratos

1.2.4.3.1. Promotor_Centro de Ensaio

1.2.4.3.2. Investigador_Centro de Ensaio

2. Plano de investigação clínica

2.1. Plano de investigação clínica + Adendas (se aplicável)

2.2. Resumo do Plano de investigação clínica em português

2.3. Informação Complementar

2.3.1. Ensaio(s) Clínicos com o(s) mesmo(s) DM(s)

2.3.2. Avaliação Científica: nesta pasta incluem-se avaliações científicas dadas por autoridades ou por outras entidades em relação ao estudo e/ou ao dispositivo médico em questão

2.3.3. Avaliação Ética: nesta pasta é incluído o parecer ético redigido pelo Investigador Coordenador onde ele refere a relevância da realização do estudo em questão

3. Dispositivo(s) Médico(s)

3.1. Brochura do Investigador (ou resumo quando o DM já tem marcação CE)

3.2. No caso de já ter marcação CE BI (ou resumo quando o DM já tem marcação CE) + Todos os dados adquiridos após a marcação CE ou “Instruções de Utilização”

3.3. Informação Complementar

Deve referir-se que todos os documentos que sejam distribuídos aos participantes do estudo clínico, devem estar redigidos em português e numa linguagem simples e de fácil compreensão. São exemplos, o formulário de consentimento esclarecido e o folheto informativo, incluídos na pasta 1.2.1.1.

Os documentos incluídos na pasta 1.2.2 – Instalações, descrevem as condições do centro para a receção do estudo, a disponibilidade dos equipamentos necessários para a correta realização do estudo, bem como da equipa de investigação necessária para a condução do estudo. Esta informação deverá estar certificada com a assinatura do Diretor do Serviço onde se realiza o estudo clínico.

Com a reunião da documentação acima referida e o envio para a CEIC, a autoridade tem 10 dias úteis para verificar a conformidade dos documentos enviados e emitir o ofício de validação do pedido de parecer para o estudo clínico. Em caso de invalidação deve o promotor ressubmeter o ensaio clínico corrigindo os documentos que levaram à invalidação. Se o pedido de parecer for validado, este é reencaminhado para o perito, que posteriormente poderá emitir um pedido de informações complementares, caso persista alguma dúvida relativamente aos documentos submetidos. Se existir um pedido de informações complementares tem o promotor 30 dias úteis para fazer chegar à CEIC os esclarecimentos que entende serem os mais corretos. Após receção destes esclarecimentos, o processo do pedido de parecer é encaminhado para a reunião plenária da CEIC, onde é decidido se o estudo tem parecer favorável ou desfavorável.

Se for dado parecer favorável para a realização do estudo clínico, a CEIC requer que sejam enviados os contratos assinados, entre o Centro de Investigação, o Promotor e o Investigador Principal definitivos e assinados, para que o mesmo se torne exequível.

3. CNPD^(11,12)

Os tratamentos de dados pessoais têm de ser previamente notificados à Comissão Nacional de Proteção de Dados isto é, antes de se iniciarem, o que já inclui a recolha de dados, nos termos do artigo 27º da Lei de Proteção de Dados (Lei 46/2012).

A notificação é feita por via eletrónica, através do preenchimento de um formulário próprio destinado à Investigação Clínica, realizado no site da Comissão (www.cnpd.pt) (Anexo 4).

No ponto 3. do formulário, são referidas as categorias de dados pessoais tratados no estudo clínico, destaque para a recolha do dado Raça/Etnia que necessita da existência de uma justificação específica aprovada pela comissão de ética competente para o estudo, bem como, para a recolha dos dados comportamentais, psicológicos ou volitivos com conexão com a investigação, que também requer a aprovação da justificação.

Após preenchimento deste formulário, o mesmo é submetido eletronicamente, gerando uma referência para pagamento da taxa aplicável ao pedido de autorização. Após pagamento desta taxa e envio para a CNPD, esta pode pedir clarificações relativamente às informações enviadas e/ou pedir o envio de algum dos documentos a serem utilizados no ensaio. Assim que estejam clarificadas todas as dúvidas, a CNPD emite um despacho referente ao processo, detalhando quais os dados pessoais que o promotor se encontra autorizado a tratar no âmbito do estudo clínico com dispositivo médico.

2º PASSO – Submissão aos Conselhos de Administração dos Centros de Ensaio

NEGOCIAÇÃO CONTRATOS

O tempo de submissão do estudo clínico aos conselhos de administração, varia de acordo com as diretrizes de cada Centro de Ensaio. Alguns centros, aceitam receber a documentação e avaliá-la antes do promotor receber as aprovações das autoridades, outros, apenas após todas as aprovações.

Os documentos necessários para avaliação do estudo clínico e posterior assinatura do acordo financeiro, variam igualmente de centro de ensaio para centro de ensaio, no entanto, a maioria pede os seguintes documentos:

- Plano de investigação clínica;

- Formulário de Consentimento Esclarecido;
- Brochura do Investigador (se aplicável).

Junto com esta documentação segue o acordo financeiro assinado pelo promotor e pelo Investigador Principal. O Conselho de Administração para tomar a decisão relativa ao estudo clínico pode pedir opinião a outras estruturas, nomeadamente a Comissão/Conselho de Ética da instituição, se a decisão tomada for positiva, o acordo financeiro é assinado e encaminhado para o promotor.

Por fim, e uma vez o contrato assinado, é altura do mesmo ser enviado para a CEIC para que o parecer favorável dado seja agora tornado exequível. Assim que o promotor receba da CEIC a informação de que o parecer favorável se tornou exequível, pode ser marcada a reunião de início possibilitando assim que os doentes usufruam do acesso precoce à utilização do dispositivo médico.

Todo este processo encontra-se resumido na figura abaixo:

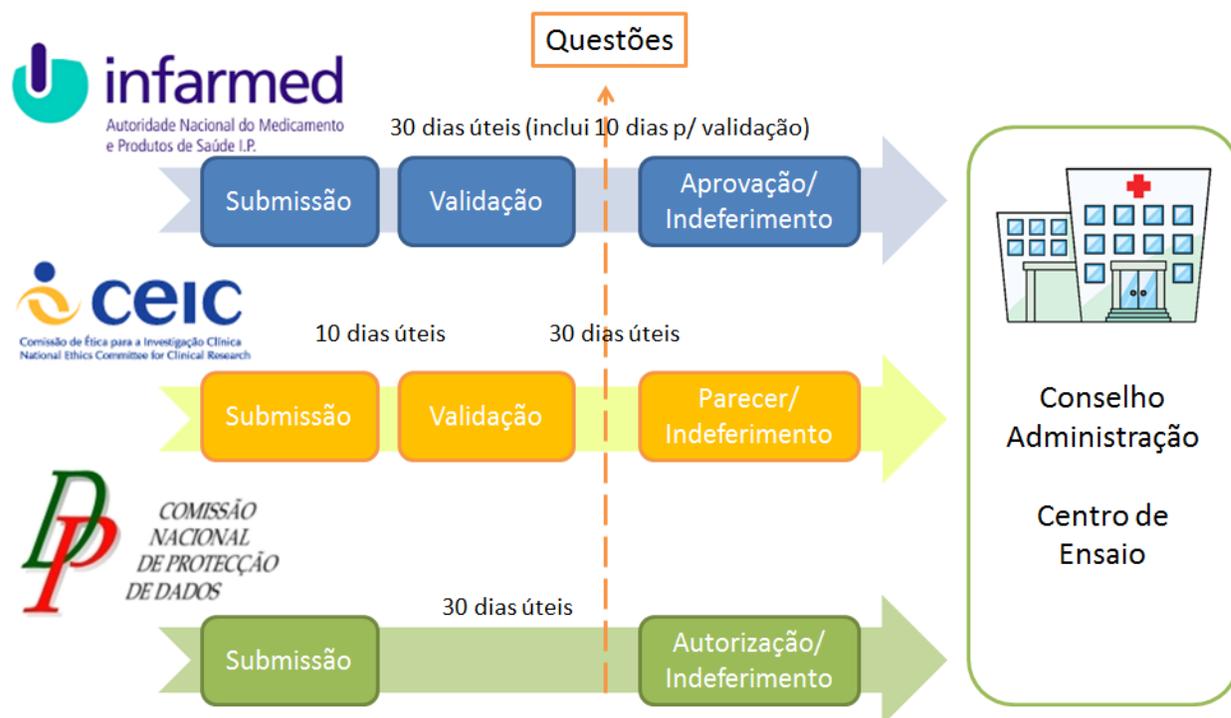


Figura 2 – Processo de Submissão de Estudo Clínico

NOVO REGULAMENTO PARA OS DISPOSITIVOS MÉDICOS

Foi publicado no jornal da União Europeia a 5 de maio de 2017, um novo regulamento que visa atualizar a legislação já existente para os dispositivos médicos. Este novo regulamento alterou a diretiva 2001/83/EC, regulamento nº 178/2002 e o regulamento nº 1223/2009. Uma vez que é um regulamento, terá força de lei e deverá ser transposto para a legislação nacional, em prazo a definir.

Nas páginas que se seguem analisar-se-ão as alterações efetuadas pelo novo regulamento, dando-se enfoque às que se referem à investigação clínica.

Apesar de não ser aplicável aos dispositivos médicos que ainda se encontram em fase de investigação clínica, o capítulo III com o título “Identificação e rastreabilidade de dispositivos, registo de dispositivos e de operadores económicos resumo de segurança e do desempenho clínico, base de dados europeia sobre dispositivos médicos”, apresenta importantes alterações, referindo que para facilitar o funcionamento do banco de dados europeu disponibilizará uma nomenclatura para dispositivos médicos, que será gratuita tanto para fabricantes, como para representantes legais ou outros *stakeholders*. A necessidade da existência desta nomenclatura já tinha sido identificada pelo INFARMED, o que levou à criação da lista NPDM, já referida anteriormente. Com esta lista, ao dispositivo médico pós-investigação clínica e que já recebeu marcação CE, é atribuída uma nomenclatura.

A nomenclatura do novo regulamento é referida como **Unique Device Identification** (UDI) que permitirá a identificação e facilitará a rastreabilidade dos dispositivos, que não os feitos por medida e dos de investigação médica e consistirá no seguinte^(1 3):

- A produção do UDI inclui:
 - um identificador do dispositivo (DI) específico para cada fabricante e cada dispositivo;
 - um identificador de produção (PI) que identifica a unidade de produção do dispositivo produzida e se aplicável do dispositivo embalado;
- Aplicação do UDI na rotulagem do dispositivo ou na sua embalagem;
- O estabelecimento de um sistema eletrónico que identifique o UDI (Base de Dados).

O capítulo VI foca-se na investigação clínica, tendo como título “Avaliação clínica e investigações clínicas”.

A avaliação clínica pressupõe a confirmação da conformidade com os requisitos gerais de segurança e desempenho pertinentes, estabelecidos no Anexo I, nas condições normais de utilização prevista do dispositivo, bem como, a avaliação dos efeitos secundários indesejáveis e da aceitabilidade da relação benefício-risco. Estas características devem ser baseadas em dados clínicos que forneçam evidência clínica suficiente.

Para os dispositivos médicos classificados como Classe III e dos dispositivos IIb, o fabricante pode, antes da avaliação clínica ou da investigação clínica, consultar um painel de peritos com o objetivo de rever a sua estratégia de desenvolvimento clínico e propostas de investigação clínica.

A avaliação clínica segue um procedimento definido e metodologicamente sólido baseado no seguinte⁽¹³⁾:

- Uma avaliação crítica da literatura científica relevante disponível no momento em matéria de segurança, desempenho, características de conceção e finalidade prevista do dispositivo, onde as seguintes condições sejam cumpridas:
 - é demonstrado que o dispositivo objeto da avaliação clínica para a finalidade prevista é equivalente ao dispositivo a que se referem os dados;
 - os dados mostram de forma adequada o cumprimento dos requisitos gerais de segurança e desempenho aplicáveis.
- Uma avaliação crítica dos resultados de todas as investigações clínicas disponíveis, que tenha devidamente em consideração se as investigações foram efetuadas de acordo com o previsto no regulamento.
- Uma análise das opções alternativas de tratamento atualmente disponíveis para o efeito, caso existam.

No caso de dispositivos implantáveis e de Classe III, são conduzidas investigações clínicas, exceto se:

- o dispositivo tenha sido concebido através da modificação de um dispositivo já comercializado pelo mesmo fabricante;
- o fabricante tenha demonstrado que o dispositivo modificado é equivalente ao dispositivo comercializado e essa demonstração tenha sido avaliada pelo organismo modificado;
- a avaliação clínica do dispositivo comercializado seja suficiente para demonstrar a conformidade do dispositivo modificado com os requisitos de segurança e desempenho aplicáveis.

A avaliação clínica, os seus resultados e a evidência clínica dela gerada, deverão ser documentados num relatório de avaliação clínica que deverá posteriormente integrar a documentação técnica do dispositivo médico.

Requisitos gerais respeitantes às investigações clínicas realizadas para demonstrar a conformidade dos dispositivos

As investigações clínicas são concebidas, autorizadas, realizadas e notificadas em conformidade com o regulamento, tendo em vista um ou mais dos seguintes objetivos⁽¹³⁾:

- determinar e verificar que, em condições normais de utilização, um dispositivo foi concebido, fabricado e embalado de forma a poder desempenhar uma ou mais das funções específicas do dispositivo e, atinja os desempenhos pretendidos pelo fabricante;
- determinar e verificar os benefícios clínicos de um dispositivo conforme especificados pelo fabricante;
- determinar e verificar a segurança clínica do dispositivo, determinar eventuais efeitos secundários indesejáveis em condições de utilização normais de utilização do dispositivo e avaliar se estes constituem riscos aceitáveis face aos benefícios a obter com o dispositivo.

O novo regulamento reforça a importância da aprovação pelas autoridades, como referido anteriormente, mencionando que as investigações clínicas devem ser sujeitas a revisão científica e ética. A revisão ética é realizada pela comissão de ética nacional (CEIC) e a revisão científica

por uma autoridade de saúde de um estado membro, o que apresenta uma mudança de paradigma em relação ao que é praticado atualmente, uma vez que antes da entrada em vigor deste novo regulamento, o INFARMED teria de dar sempre a sua aprovação ao estudo clínico. Após a entrada em vigor, bastará a aprovação no estado membro escolhido pelo promotor.

Para que a investigação acima referida possa tomar lugar, deverão ser respeitadas as seguintes condições⁽¹³⁾:

- a investigação clínica é objeto de uma autorização concedida pelo estado-membro ou estado-membros onde deve ser realizada, em conformidade com o regulamento;
- não foi emitido, por uma comissão de ética, criada de acordo com o direito nacional, nenhum parecer negativo sobre a investigação clínica, válido em todo o território desse Estado-Membro ao abrigo do seu direito nacional;
- o promotor, o seu representante legal, ou uma pessoa de contato está estabelecido(a) na união;
- populações vulneráveis e participantes estão devidamente protegidos;
- os benefícios esperados para os participantes ou para a saúde pública justificam os riscos e inconvenientes previsíveis e a observância desta condição é constantemente monitorizada;
- o participante ou, caso este não esteja em condições de o fazer, o seu representante legalmente autorizado, deu o seu consentimento esclarecido;
- o participante ou, caso este não possa dar o seu consentimento esclarecido, o seu representante legalmente autorizado, recebeu os dados de contato de uma entidade junto da qual é possível obter informações complementares em caso de necessidade;
- são salvaguardados os direitos que assistem ao participante no que toca ao respeito da sua integridade física e mental, bem como à privacidade e à proteção dos dados que lhe dizem respeito;
- a investigação clínica foi concebida para minimizar tanto quanto possível a dor, o desconforto, o medo e qualquer outro risco previsível para os participantes, e tanto o limiar do risco como o grau de sofrimento são definidos especificamente no plano de investigação clínica e constantemente monitorizados;

- os cuidados médicos prestados aos participantes são da responsabilidade de um médico devidamente qualificado a prestar os cuidados pertinentes nas condições de investigação clínica;
- o participante na investigação clínica ou, se for caso disso, o seu representante legalmente autorizado, não foi sujeito a nenhuma influência indevida, nomeadamente de natureza financeira, para participar nessa investigação;
- o dispositivo ou dispositivos experimentais em questão preenchem os requisitos gerais de segurança e desempenho aplicáveis, excetuando os aspetos que são objeto da investigação clínica, tendo, no que respeita a esses aspetos, sido tomadas todas as precauções necessárias para proteger a saúde e a segurança dos participantes. Tal implica, se for caso disso, ensaios de segurança técnica e biológica e avaliação pré-clínica, bem como disposições em matéria de segurança no local de trabalho e prevenção de acidentes, tendo em conta o estado atual dos conhecimentos;

Todos os participantes podem, sem nenhum detrimento, retirar-se da investigação clínica a qualquer altura, revogando o seu consentimento esclarecido.

O investigador deverá ser uma pessoa com uma profissão reconhecida pelo estado membro que o qualifique como investigador, devido ao conhecimento científico e experiência no cuidado de doentes necessários. Outros indivíduos envolvidos na condução da investigação clínica, deverão ter educação qualificada, treino adequado ou experiência num campo médico relevante e na metodologia da investigação clínica, para levarem a cabo as suas funções.

As instalações do centro de ensaio onde será conduzido a investigação clínica, deverá ser semelhante às instalações onde irá decorrer a utilização do dispositivo e adequadas para investigação clínica.

Sistema eletrónico relativo a investigações clínicas⁽¹³⁾

O regulamento propõe a submissão do estudo pelo sistema eletrónico europeu, em moldes semelhantes aos referidos anteriormente. Este sistema gerará um número identificativo único do estudo, que será utilizado sempre que existir comunicação relevante sobre o estudo.

O sistema eletrónico será elaborado pela Comissão em conjunto com os Estados Membros para que o mantenham e o possam gerir, este deverá ser usado para⁽¹³⁾:

- gerar os números únicos de identificação das investigações clínicas;
- ser utilizado como ponto de entrada para a apresentação de todos os pedidos ou notificações relativos a investigações clínicas e para todas as outras apresentações de dados, ou para o tratamento de dados neste contexto;
- intercâmbio de informações relativas a investigações clínicas entre os estados-membros e entre estes e a comissão;
- as informações a comunicar pelo promotor, incluindo o relatório da investigação clínica e o respetivo resumo;
- a notificação de acontecimentos adversos graves, defeitos dos dispositivos e respetivas atualizações.

Um dos documentos a ser submetido é o Plano de Investigação Clínica. Este documento é criado pelo promotor e por investigadores, os quais devem garantir que o estudo clínico é conduzido de acordo com o Plano de Investigação Clínica aprovado.

De forma a verificar que os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes estão protegidos, que os dados reportados são fiáveis e robustos e que a condução do estudo clínico está de acordo com os requerimentos do regulamento, o promotor deve monitorizar adequadamente a condução do estudo. A extensão e a natureza de monitorização devem ser definidas pelo promotor com base numa avaliação que deve incluir as seguintes características⁽¹³⁾:

- o objetivo e a metodologia da investigação clínica;
- o grau de desvio da intervenção na prática clínica normal.

A informação clínica recolhida deverá ser gravada, processada, manuseada e arquivada pelo promotor ou pelo investigador, conforme aplicável, para que possa ser fielmente interpretada e verificada enquanto a confidencialidade dos registos e dos dados pessoais dos participantes permaneça protegido de acordo com a lei da proteção de dados pessoais.

Os estados-membro inspecionam, num nível apropriado de centros de investigação, de forma a verificar que as investigações clínicas estão a decorrer de acordo o regulamento e com o plano de investigação clínica aprovado.

O promotor estabelece um procedimento para situações de emergência que permita a identificação imediata e, quando necessário, recolher imediatamente os dispositivos utilizados na investigação.

Estruturas de estudos possíveis: fase aberta, não-inferioridade e ensaios clínicos randomizados⁽¹⁴⁾

A estrutura de um estudo clínico deverá ser baseada no objetivo, na necessidade de demonstrar equivalência através de investigação clínica prospetiva em humanos (poderá ser utilizada literatura como controlo, maioritariamente nos estudos de não-inferioridade) e no nível de risco e “nível de inovação”.

O significado de “nível de inovação” pode variar da extensão de uma utilização existente para a intenção de uma nova utilização, até a uma tecnologia completamente nova.

Se o estudo for prospetivo, um ensaio clínico randomizado, fase aberta ou outro desenho, deverá ser conduzido pela necessidade científica de obter resultados médicos válidos e medicamente sensíveis. Uma vez que tem sido uma “batalha” entre a indústria e as Autoridades Competentes, o Grupo de Trabalho dos peritos para a Investigação Clínica e Avaliação de Dispositivos médicos (CIE WG) disponibilizou uma definição para o que eles entendem ser necessário para constituir validade científica. A definição proposta para “evidência clínica adequada” é a seguinte: “Dados Clínicos em quantidade e qualidade que garantam a validade científica das conclusões”.

Uma vez que esta nova definição dificilmente resolverá o problema, os fabricantes têm de optar por ensaios clínicos randomizados, que por vezes podem ser morosos e não éticos, para utilizar outra alternativa, devem provar a validade da escolha através de uma *medical peer review* do plano clínico, bem como da verificação regulamentar do estudo antes do seu início.

EXEMPLOS DE ESTUDOS DE INVESTIGAÇÃO COM INTERVENÇÃO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

Tal como anteriormente referido, a classe dos dispositivos médicos não é tão legislada nem tão conhecida como os medicamentos, o mesmo se passa na investigação clínica dos mesmos. Com base nesta afirmação, elaborou-se a tabela abaixo, que o confirma:

Pesquisa:	PubMed	ClinicalTrials.gov	Cochrane Library
“drug” AND “clinical trial”	327066	57111	133380
“medical device” AND “clinical trial”	144	8462	1963

De acordo com as pesquisas feitas em três bases de dados diferentes, os números atribuídos à investigação clínica em dispositivos médicos não se aproximam sequer daqueles verificados com medicamentos. Isto demonstra uma maior viragem dos promotores para os medicamentos, no entanto e com todas as potencialidades que os dispositivos médicos podem ter na melhoria da vida dos doentes, estes números tem tendência a se aproximar um pouco nos próximos anos.

Depois de referir os passos necessários para a realização de um estudo clínico de dispositivo médico, importa agora mostrar alguns exemplos de como estes estudos são conduzidos nos centros e como produzem evidência científica e ajudam os fabricantes no pedido de marcação CE e de participação.

Todas as classes de dispositivos médicos podem ser submetidas a uma investigação clínica, no entanto, é mais comum a utilização deste método para dispositivos médicos em classes de risco mais altas, classes II implantáveis e classe III, do que em classes de risco mais baixas, como os dispositivos médicos de classe I. De acordo com as *guidelines* da MEDDEV: “A avaliação da conformidade para dispositivos médicos implantáveis ativos e não ativos, bem como para os de classe III é necessária a realização de uma investigação clínica apropriada. Dependendo das alegações clínicas do dispositivo médico, dos resultados da gestão de risco e dos resultados de avaliação clínica e exames clínicos, pode ser também necessária em dispositivos não implantáveis das classes I, IIa e IIb. Investigações clínicas adicionais podem ser viáveis para corroborar a evidência clínica existente relativamente a aspetos de desempenho clínico, segurança, relação benefício/risco ou para determinar a eficácia relativa e de segurança com os comparadores adequados”

Os *endpoints* escolhidos são muito importantes e ditarão o sucesso ou insucesso do estudo. Estes deverão servir diversos propósitos. Devem ter relevância fisiopatológica a curto e longo-prazo para o desempenho do dispositivo, devem representar eventos clinicamente significativos e devem ser suficientemente definidos, de preferência por ocultação, para serem submetidos a análise estatística ⁽¹⁵⁾.

Da pesquisa mencionada foram selecionados alguns exemplos de estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos, já realizados, que se vão transcrever e analisar. Mencionam-se alguns tipos de dispositivos médicos que necessitam de realização de ensaios clínicos, nomeadamente, *stents* de eluição e pensos de utilização hospitalar.

EXEMPLO I - Coarctation of the Aorta Stent Trial (COAST)

Título: Coarctation of the Aorta Stent Trial (COAST) ⁽¹⁶⁾

O estudo COAST é um estudo com um braço, multicêntrico e prospetivo. A população deste estudo incluía doentes com coarctação da aorta congénita ou recorrente. O *outcome* primário deste ensaio é a redução do gradiente de pressão sistólica do sangue no índice braço-perna, o secundário é a redução do tempo de hospitalização. A intervenção neste ensaio era feita através de terapia com *stent* para a coarctação da aorta.

O dispositivo médico utilizado neste ensaio é o *Cheatham-Platinum Stent*, que é utilizado na prática comum em vários países, no entanto não é nos Estados Unidos. Por isso, o promotor utilizou este ensaio prospetivo de terapia com *stent* para a Coarctação da aorta para servir como ensaio pivô para a Food and Drug Administration aprove a utilização do *Cheatham-Platinum Stent*.

A coarctação da aorta é uma malformação congénita que ocorre em 7% dos doentes portadores de cardiopatias congénitas, com predomínio no sexo masculino (relação 2:1). Caracteriza-se por um estreitamento segmentar da artéria aorta, geralmente localizado a montante da emergência da artéria subclávia esquerda e, em dois terços das crianças, leva ao desenvolvimento de hipertensão arterial. ⁽¹⁷⁾

O tratamento neste ensaio iniciava-se com a avaliação clínica no pré-cateterismo, incluindo medição tripla de pressão sanguínea e ecocardiografia, ao que se seguia o cateterismo e posterior colocação do *stent*. O consentimento dos doentes foi pedido para o cateterismo, implante do *stent* e para o protocolo de seguimento. Os doentes receberam 325g de ácido acetilsalicílico

durante 3 dias antes do cateterismo e mantiveram nos 6 dias seguintes. Nos casos em que o doente cumpria os critérios de inclusão/exclusão foi implantado o *stent*.

Os critérios de inclusão/exclusão deste ensaio estavam presentes em dois períodos do mesmo, no pré-cateterismo e no cateterismo e eram os seguintes:

Critérios de Inclusão:

Pré-Cateterismo

- a) Coarctação da aorta congénita ou recorrente
- b) Peso \geq 35 Kg
- c) Gradiente de pressão sistólica medido por cateter ou medição da diferença de pressão sanguínea sistólica não invasiva \geq 20 mm Hg

Cateterismo

- a) Coarctação da aorta, congénita ou recorrente demonstrada, por angiografia para envolver o istmo aórtico ou o primeiro segmento da aorta descendente
- b) Coarctação da aorta concordante com a dilatação do balão pré-*stent*
- c) Obstrução de, pelo menos, 1 artéria femoral

Critérios de Exclusão:

Pré-Cateterismo

- a) Idade > 60 anos
- b) Doenças do tecido conjuntivo, incluindo o síndrome de Marfan e outros síndromes genéticos, como o síndrome de Turner e síndrome de Noonan
- c) Aortite inflamatória
- d) Infeção da corrente sanguínea incluindo endocardite
- e) Gravidez
- f) Aneurisma da aorta
- g) Colocação de *stent* prévia

Cateterismo

- a) Coarctação da aorta, envolvendo uma região “curva” da aorta, o arco aórtico e dos ramos da artéria carótida ou obstrução que se estende à aorta descendente medio torácica.
- b) Atresia aórtica completa demonstrada por angiografia
- c) Avaliação da coarctação por um perito que impeça a colocação segura do *stent*
- d) Coarctação da aorta não-concordante com a dilatação do balão pré-*stent*

Este estudo resultou num total de 105 doentes com implantação do *stent*, 104 desses doentes com sucesso. Não existiram mortes, eventos adversos ou necessidade de intervenção cirúrgica durante os procedimentos do estudo. Todos os doentes apresentaram redução imediata da pressão sanguínea com melhoria sustentada nos 2 anos que se seguiram. As taxas de hipertensão e de utilização de medicação desceram desde a visita de *baseline* até aos 12 meses após, mantendo-se praticamente inalterada nos 2 anos seguintes. Foram identificados seis aneurismas da aorta, cinco foram resolvidos com a colocação de um *stent* coberto e outro sem intervenção. Foram observadas fraturas do *stent* em 2 doentes no final do período de um ano e fratura do *stent* em 11 doentes ao final de dois anos, com evidência de fratura progressiva. Até à data da publicação, apenas os *stents* com maior diâmetro estavam associados à fratura do mesmo. Após o período de 2 anos observaram-se mais doze fraturas do *stent*. Nenhuma das fraturas mencionadas levou à perda da integridade do *stent*, à embolização provocada pelo *stent*, à lesão da parede aórtica ou à re-obstrução. Foram realizadas nove reintervenções para redilatação e resolução de aneurismas nos primeiros 2 anos, e um total de dez intervenções após os 2 anos.

Os resultados mencionados levaram à conclusão que o *Cheatham Platinum stent* é seguro e está associado ao alívio persistente da obstrução crónica. A fratura do *stent* e a progressão da mesma podem ocorrer, no entanto não resultam em sequelas clinicamente significantes. A reintervenção é comum e está relacionada com a lesão da parede aórtica precoce ou tardia e necessidade de expansão dos *stents* de pequeno diâmetro.

EXEMPLO 2 - SPIRIT III: A Clinical Evaluation of the Investigational Device XIENCE V® Everolimus Eluting Coronary Stent System (EECSS) in the Treatment of Subjects with *de novo* Native Coronary Artery Lesions

Título: SPIRIT III: A Clinical Evaluation of the Investigational Device XIENCE V® Everolimus Eluting Coronary Stent System (EECSS) in the Treatment of Subjects with *de novo* Native Coronary Artery Lesions ⁽¹⁸⁾

Trata-se de uma avaliação clínica multicêntrica, aleatorizada, prospectiva, com ocultação do *stent* coronário de eluição de everolimus (XIENCE V®) no tratamento de doentes com lesões *de novo* congénitas nas artérias coronárias. Compara-se um *stent* de eluição de everolimus com um *stent* eluidor de paclitaxel que é amplamente utilizado.

Nesta avaliação clínica pivô, os doentes com doença coronária arterial não-complexa foram randomizados para o tratamento padrão com o *stent* eluidor de paclitaxel ou para o *stent* em estudo, o *stent* eluidor de everolimus. Foi efetuada angiografia de follow-up aos 8 meses que demonstrou uma significativa redução de perda tardia de segmentos com o *stent* eluidor de everolimus quando comparado com o *stent* eluidor de paclitaxel, a 1 ano, o *stent* eluidor de everolimus demonstrou não inferioridade em relação ao *stent* eluidor de paclitaxel, relativamente à falha do vaso alvo (consiste em morte cardíaca, enfarte do miocárdio, ou revascularização derivada de lesão isquémica), mas resultou numa redução substancial de eventos adversos cardíacos major.

Foram incluídos 1002 doentes com 1 ou 2 lesões congénitas coronárias *de novo*, que foram aleatorizados numa proporção 2:1 para receber o *stent* eluidor de everolimus ou o *stent* eluidor de paclitaxel, respetivamente. Para serem incluídos no estudo os doentes teriam de ter 18 ou mais anos de idade com angina de peito, estável ou instável, ou com isquemia induzida que tenham sido submetidos a uma intervenção percutânea coronária. Os principais critérios de exclusão incluíam intervenção percutânea coronária no vaso alvo antes ou prevista num período após 9 meses, ou num outro vaso 90 dias antes da intervenção ou prevista nos 9 meses seguintes, enfarte do miocárdio agudo ou recente, fração de ejeção ventricular esquerda de 30%, utilização de anticoagulação a longo prazo, perda de sangue grande e recente, objeção a transfusões sanguíneas, alergia a qualquer dos componentes dos *stents* do estudo.

O *stent* era introduzido aquando do cateterismo, antes desse procedimento foi administrado aos doentes 300mg de ácido acetilsalicílico. Foi recomendada uma dose oral de 300

mg de clopidogrel antes do procedimento, que foi necessária em todos os casos, no prazo de 1 hora após a colocação do *stent*. O protocolo do estudo recomendava também a toma de 80 mg de ácido acetilsalicílico indefinidamente e de clopidogrel por um período de 6 meses.

No final de um período de seguimento de 2 anos, os doentes tratados com o *stent* eluidor de everolímus mostraram reduções estatisticamente significantes na falha de vasos alvo (32%) e nos eventos adversos cardíacos major (45%) quando comparados com os doentes que foram tratados com o *stent* eluidor de paclitaxel.

Os resultados positivos deste estudo permitiram a entrada no mercado do *stent* eluidor de everolímus deste promotor, no entanto, houve necessidade do promotor continuar com a avaliação clínica deste dispositivo médico e da realização de estudos pós-aprovação de introdução no mercado.

EXEMPLO 3 - SPIRIT V: Post-marketing Evaluation of the XIENCE V® Everolimus Eluting Coronary Stent System in Europe (SPIRIT V)

Título: SPIRIT V: Post-marketing Evaluation of the XIENCE V® Everolimus Eluting Coronary Stent System in Europe (SPIRIT V) ⁽¹⁸⁾

A avaliação clínica SPIRIT V consistiu em dois estudos simultâneos, um sub-estudo de diabetes e outro de registo de doentes.

O registo de doentes SPIRIT V consiste num registo multicêntrico, prospetivo, com um braço, que tinha como missão registar a avaliação do desempenho do *stent* coronário de everolímus na prática clínica, através das suas instruções para utilização. O objetivo seria o registo de 2700 doentes.

Os estudos anteriores, como o SPIRIT III que apresentámos antes, demonstravam taxas baixas de falha dos vasos alvo e de eventos adversos cardíacos major, que decresciam após 1 ano da colocação e eram consistentemente mais baixas do que o comparador.

Este estudo observacional, que foi realizado na prática clínica em lesões mais complexas do que naquelas que foram realizados os ensaios clínicos pré-aprovação de introdução no mercado

vieram confirmar os bons resultados obtidos anteriormente, devido a isso o promotor resolveu concluir o estudo no final de 2 anos de seguimento.

EXEMPLO 4 - SPIRIT V: A Clinical Evaluation of the XIENCE V® Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with *de novo* Coronary Artery Lesions (Diabetic Sub-Study)

Título: SPIRIT V: A Clinical Evaluation of the XIENCE V® Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with *de novo* Coronary Artery Lesions (Diabetic Sub-Study)⁽¹⁸⁾

A doença cardiovascular é a causa principal de morte nos doentes com diabetes, tendo isto em conta, bem como, o facto dos doentes diabéticos responderem menos favoravelmente à revascularização, tiveram resultados menos bons com *stents*. O objetivo do estudo é avaliar através de angiografia a eficácia do *stent* eluidor de everolimus comparativamente com o *stent* eluidor de paclitaxel.

Os critérios de inclusão e de exclusão deste sub-estudo são os mesmos que os mencionados anteriormente para os outros estudos SPIRIT, no entanto, os doentes aleatorizados neste ensaio eram diabéticos (tipo I e tipo II), sendo por isso verificado pelo investigador a história clínica do doente.

Foram incluídos 324 doentes diabéticos em 28 centros de ensaio na Europa e na Ásia. A aleatorização foi feita numa proporção de 2:1 entre o *stent* eluidor de everolimus e o de paclitaxel, respetivamente. O *stent* eluidor de everolimus mostrou ser superior ao *stent* eluidor de paclitaxel e, inclusivamente num período de 1 ano, o grupo com o *stent* eluidor de everolimus não registou nenhuma trombose do *stent*, enquanto o grupo com paclitaxel registou duas.

EXEMPLO 5 - A Mono-centre, Post CE-mark, Prospective-randomized Clinical Trial to Evaluate the Performance of a Flexible Self-adherent Absorbent Dressing Coated With a Soft Silicone Layer After Hip or Knee Arthroplasty or Primary Spine Surgery in Comparison to a Standard Wound Dressing

Título: A Mono-centre, Post CE-mark, Prospective-randomized Clinical Trial to Evaluate the Performance of a Flexible Self-adherent Absorbent Dressing Coated With a Soft Silicone Layer After Hip or Knee Arthroplasty or Primary Spine Surgery in Comparison to a Standard Wound Dressing⁽¹⁹⁾

Trata-se de um ensaio clínico monocêntrico, pós marcação CE, prospetivo e aleatorizado para avaliar o desempenho de um penso absorvente auto-aderente flexível, revestido com uma camada de silicone macio, após artroplastia da anca ou do joelho ou cirurgia primária da coluna em comparação com o tratamento com um penso padrão.

A infecção da ferida pós-operatória é um risco evitável. Uma possível complicação pós-operatória é a formação de bolhas, que pode levar a um aumento da dor, a uma cicatrização mais demorada e a custos de cuidados mais elevados. A incidência de bolhas em feridas pós-operatórias está relatada entre 6 e 24%. Neste estudo avalia-se se o risco do aparecimento de bolhas e infecção em feridas pós-operativas nos primeiros 6 dias após a operação, o qual pode ser reduzido ao utilizar um penso especial em vez de um penso padrão.

O objetivo primário deste ensaio clínico é avaliar o desempenho de um penso absorvente auto-aderente, flexível, revestido com uma camada de silicone na redução do risco de formação de bolhas, quando comparado com o penso padrão que o hospital utilizava, após as artroplastias à anca e ao joelho ou cirurgia à coluna. Os objetivos secundários são avaliar o desempenho do penso, o conforto, a conformabilidade e aceitação da dor antes e durante a sua colocação e na sua remoção, bem como, o custo total relacionado com o tempo na colocação do penso, nas mudanças do penso e com os recursos humanos necessários.

Os doentes que são submetidos às intervenções cirúrgicas já mencionadas são avaliados de acordo com os seguintes critérios de inclusão e de exclusão:

Critérios de Inclusão:

- a) Idade \geq 18;
- b) Uma hospitalização esperada de 6 ou mais dias;

- c) Submissão a artroplastia primária da anca ou do joelho ou cirurgia da coluna

Critérios de Exclusão:

- a) O tamanho do penso não é o mais apropriado para a ferida em questão;
- b) Alergias ou hipersensibilidades conhecidas a um dos componentes dos pensos;
- c) Doentes politraumáticos;
- d) Artroplastias devido a tumores;
- e) Fraturas;
- f) Ferida no local da cirurgia antes da cirurgia em si;
- g) Défice neurológico do lado operado;
- h) Doente tem doença da pele aquando da aleatorização.

Se o doente cumprir com os critérios apresentados é-lhe dado a assinar, antes da cirurgia, o consentimento esclarecido para participação no estudo. Após a assinatura deste documento, os doentes são aleatorizados, ou no grupo de tratamento com o penso padrão do hospital, ou no grupo com o penso que está em estudo neste ensaio, numa relação 1:1.

O grupo com o penso em estudo terá a sua primeira remoção do penso no dia 6 após a cirurgia, enquanto o grupo com o penso padrão terá mudanças de penso no segundo, quarto e sexto dias após a cirurgia. Todos os dias serão tiradas fotografias ao estado do penso e contadas as bolhas formadas por um membro de um comité designado para o efeito. No final do estudo, estas fotografias e a quantidade de bolhas, serão avaliadas pelos outros membros do comité de uma forma ocultada, isto é, sem que saibam qual é o penso utilizado em cada doente.

Esta comparação direta é possível porque tanto o penso padrão como o penso ao qual se fez o estudo são considerados aceitáveis para o tratamento de feridas pós-cirúrgicas.

Aquando da pesquisa efetuada para a presente dissertação, ainda não eram públicos os resultados do estudo nem qual dos procedimentos apresentava melhores resultados, no entanto, o autor alerta para o facto de que a quantidade de mudanças que cada um dos pensos precisa poderá ser um ponto influenciador nos resultados.

EXEMPLO 6 - Surgical Sites Infections Following Colorectal Cancer Surgery. A Randomized Prospective Trial Comparing Standard and Advanced Antimicrobial Dressing Containing Ionic Silver

Título: Surgical Sites Infections Following Colorectal Cancer Surgery. A Randomized Prospective Trial Comparing Standard and Advanced Antimicrobial Dressing Containing Ionic Silver⁽²⁰⁾

O ensaio mencionado é prospetivo, aleatorizado, com dupla ocultação, foi realizado entre Junho de 2008 e Setembro de 2010 e tinha como objetivo a comparação de um penso padrão com um penso anti-microbial, que contem iodeto de prata. Existiram estudos anteriores, em cirurgia no cancro colorectal, que indicaram que este tipo de pensos eram efetivos na redução da infeção no local da cirurgia. Para o testar decidiu-se realizar este ensaio.

Os doentes incluídos neste estudo tinham idade compreendida entre os 18 e os 75 anos de idade e que estavam escalados para cirurgia a cancro colorectal, através de laparotomia. Os critérios de exclusão incluíam o historial de alergias aos componentes dos pensos em estudo, ou evidência de infeção ativa no local da operação ou em local adjacente, obstrução intestinal, expectativa de vida inferior a 6 meses ou incapacidade de dar consentimento esclarecido.

Os doentes incluídos foram aleatorizados em dois grupos, um com o penso padrão utilizado no hospital em questão, no braço de controlo, outro com o penso anti-microbial com iodeto de prata, no braço experimental. A randomização foi feita através de um programa informático que permitiu uma aleatorização estratificada. Para manter a dupla ocultação do ensaio, os pensos eram colocados pelas enfermeiras na mesa de operações no final de cada procedimento, foram sobrepostos a cada penso um penso padrão do hospital, para que fosse ocultado qual o braço do ensaio em que estava cada doente.

O *endpoint* primário do estudo era a ocorrência de infeção no local da cirurgia nos trinta dias seguintes à cirurgia. O cirurgião apenas tomava conhecimento do penso que tinha sido colocado após o sétimo dia depois da operação, quando o penso superficial era retirado.

Os sinais vitais e o local da cirurgia eram avaliados pelo menos uma vez durante a hospitalização, na alta e na consulta de seguimento (30 dias após a cirurgia). Após a alta os investigadores chamavam os doentes ao centro de ensaio uma vez por semana durante o período de seguimento de 30 dias.

Foram avaliados 201 doentes, dos quais 112 foram aleatorizados e completaram o estudo com sucesso, 58 doentes com o penso anti-microbial com iodeto de prata, enquanto 54 ficaram no grupo de controlo. Todos os doentes receberam antibióticos profiláticos nos 30 minutos antes da operação.

Os resultados deste estudo permitiram observar que o penso anti microbial com iodeto de prata demonstrou uma redução na taxa total de infeções no local da cirurgia, nos procedimentos mais invasivos, no entanto, a taxa observada não foi estatisticamente significativa. Por isso, serão necessários mais ensaios, com maior força estatística, por exemplo um recrutamento mais alargado para se chegar a um resultado mais conclusivo.

EXEMPLO 7 - Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx I)

Título: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx I)⁽²¹⁾

Os cardiodesfibriladores implantáveis podem terminar com as taquiarritmias ventriculares com choques ou com estimulação anti taquicardia. Apesar de os cardiodesfibriladores implantáveis sejam bem tolerados pela maioria dos doentes, os diagnósticos de ansiedade e depressão clinicamente significativa são comuns. Os doentes com cardiodesfibriladores implantáveis que recebem choques apresentam um declínio na sua qualidade de vida. O principal mérito da estimulação anti taquicardia na perspetiva do doente é a possibilidade de evitar choques dolorosos.

O PainFREE Rx I é um estudo piloto, multicêntrico, prospetivo, para determinar se as taquiarritmias ventriculares rápidas espontâneas, em doentes com doença arterial coronária podem ser determinadas com segurança e eficácia por estimulação anti taquicardia, reduzindo assim a exposição a choques dolorosos. Um dos pré-requisitos do estudo era a doença arterial coronária, pois uma vez que se trata de um estudo piloto, o que se procurava saber era de que tipo de taquiarritmias ventriculares se estava a tratar.

Foram incluídos um total de 220 doentes, num estudo com 25 centros. A idade média dos doentes era de 67 anos com uma fração de ejeção ventricular esquerda de 33% ±13% e com classes NYHA (New York Heart Association) de II, III e IV, estando divididos em 48%, 22% e 3%,

respetivamente. Tendo estes dados em conta, 73% dos doentes tinham insuficiência cardíaca, o que faz com que os resultados deste ensaio sejam também aplicáveis a esta população.

Todos os doentes foram submetidos a implantação de um sistema cardiodesfibrilhador implantável da marca do promotor do ensaio, capaz de fornecer estimulação anti taquicardia para taquiarritmias ventriculares rápidas, dentro da zona de deteção de fibrilação ventricular. Aquando da alta hospitalar, os doentes receberam um diário para documentar todos os tipos de sintomas que se possam correlacionar com arritmias, tais como tonturas, pré-síncope ou síncope. Os doentes foram acompanhados num período de 6 a 12 meses, com visitas ao centro e apresentação do diário a cada 3 meses.

Das 1100 arritmias ventriculares que ocorreram no decurso do ensaio, 624 (57%) foram consideradas taquiarritmias ventriculares lentas, enquanto 446 (40%) foram taquiarritmias ventriculares rápidas. A fibrilação ventricular foi responsável por apenas 3% das arritmias, demonstrando que a fibrilação ventricular é rara na população com doença arterial coronária. A baixa frequência de fibrilação ventricular sugeriu que a utilização de estimulação anti taquicardia é uma abordagem razoável nestes doentes.

O estudo PainFREE Rx I demonstrou que utilizar um regime de estimulação anti taquicardia utilizando 8 pulsos a 88% do comprimento do ciclo de taquicardia ventricular é seguro em doentes com doença arterial coronária (sucesso em 89%, síncope 1,1%, aceleração 1,8%). Em 1100 episódios de arritmias ventriculares, apenas 93 choques foram observados, resultando numa redução de choques de 92%.

No entanto este ensaio sofre de várias limitações, primeiro foi apenas estudado para doentes com doença arterial coronária, segundo, alguns dos episódios descritos podem ter-se devido a taquicardia ventricular não sustentada, terceiro, o estudo não foi aleatorizado, de modo que a verdadeira eficácia e segurança comparativa permaneceu desconhecida. Para responder a estas questões foi desenhado o ensaio PainFREE Rx II.

EXEMPLO 8 - Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II)

Título: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II)^(21,22,23)

Trata-se de um ensaio prospetivo, aleatorizado, multicêntrico, que testou se a estimulação anti taquicardia é tão eficaz e tão segura para as taquiarritmias ventriculares rápidas com os choques oferecendo uma melhor qualidade de vida do que os choques numa população ampla de doentes com doença arterial coronária. De acordo com investigações anteriores, o tratamento inicial com estimulação anti taquicardia pode produzir um pequeno, mas clinicamente irrelevante, aumento da duração do episódio. Dessa forma, para avaliar a segurança, o objetivo primário incidiu sobre, se a duração dos episódios de taquiarritmia ventricular rápida inicialmente tratados com estimulação anti taquicardia, não eram superiores a 6 segundos a mais do que os tratados por choque. Os objetivos secundários incluem a qualidade de vida, a eficácia da estimulação anti taquicardia, a aceleração e a síncope.

Ao contrário do ensaio PainFREE Rx I, os critérios de inclusão deste ensaio eram mais abrangentes, excluindo apenas doentes com cardiodesfibriladores, que se acreditava não estarem estáveis para receber estimulação anti taquicardia para os seus episódios taquiarritmia ventricular.

Os doentes foram aleatorizados em 2 braços de ensaio – estimulação anti taquicardia empírica ou choque – como terapia inicial para tratar taquiarritmia ventricular rápida. Os doentes foram seguidos durante um ano, com visitas a cada 3 meses. Em semelhança com o estudo PainFREE Rx I, foram utilizados diários do doente para registar todos os sintomas que poderiam estar relacionados com arritmias ventriculares, tais como, palpitações, tonturas, vertigens, pré-síncope ou síncope.

Foi também utilizado o questionário de qualidade de vida, SF-36, no início e aos 12 meses, que inclui 8 subescalas e 2 medições sumárias. Comparou-se o braço de estimulação anti taquicardia com o de choque para cada escala.

Um total de 634 doentes foram incluídos em 42 centros de ensaio, em que 321 doentes foram aleatorizados para o braço com tratamento com choque e 313 foram colocados no braço com estimulação anti taquicardia. Não existiam diferenças estatísticas nas características de base dos doentes de cada braço de ensaio. Foi detetado um total de 1760 episódios em 225 doentes pelo dispositivo como sendo taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular. Após revisão por

um painel de peritos, 495 episódios, que ocorreram em 107 dos doentes, não foram considerados uma vez que se tratavam de taquicardia supraventricular. No entanto, 1342 episódios, que ocorreram em 159 doentes, foram verdadeiras arritmias ventriculares, sendo utilizados na análise estatística. Dos 1342 episódios, 58% foram taquicardias ventriculares lentas, 32% foram taquicardias ventriculares rápidas e 10% fibrilação ventricular. Dentro dos episódios de taquicardia ventricular rápida, 46 doentes pertenciam ao braço com estimulação anti taquicardia e 50 doentes pertenciam ao braço com terapia com choques. Dentro do braço com estimulação anti taquicardia ocorreram 282 episódios, enquanto que no braço com terapia com choques, ocorreram 144. No braço com tratamento por estimulação anti taquicardia, 131 episódios aconteceram apenas em dois doentes, enquanto os restantes 151 episódios ocorreram nos outros 44 doentes, pelo que houve necessidade de utilizar o método de equações estimativas generalizadas para ajustar os vários episódios por doente.

Em relação à duração do episódio, a terapia por choques levou 10 segundos por cada terapia bem-sucedida, enquanto a terapia com estimulação anti taquicardia demorou 9.8 segundos. Demonstrando que não é mais demorado o tratamento quando se utiliza a estimulação anti taquicardia.

O ensaio PainFREE demonstrou que a estimulação anti taquicardia é altamente eficaz no tratamento da taquicardia ventricular rápida, sendo que apenas uma tentativa empírica de estimulação anti taquicardia terminou com 81% dos episódios de taquicardia ventricular rápida. Mais importante, a estimulação anti taquicardia demonstrou reduzir o número de choques dolorosos em 70% sem que se note qualquer diferença clínica na duração do episódio, síncope arritmica, aceleração ou morte súbita. A qualidade de vida melhorou significativamente quando comparada com o tratamento com choques.

Estas conclusões levaram à reconsideração da utilização dos cardiodesfibriladores implantáveis. Com estes resultados, ficaram disponíveis dados que demonstram que a estimulação anti taquicardia é segura e eficaz e que um intervalo de deteção mais longo pode reduzir o número de deteções pelo dispositivo desnecessárias em segurança e, por consequência, o tratamento. Com este conhecimento devemos considerar que os cardiodesfibriladores implantáveis são um dispositivo de estimulação anti taquicardia, com importantes capacidades de desfibrilação, e não meramente uma “caixa de choques” para tratar taquiarritmias ventriculares.

DISCUSSÃO

No primeiro exemplo o estudo clínico prospetivo teve como objetivo demonstrar que a implementação do *Cheatham Platinum Stent* é segura e está associada ao alívio persistente da obstrução crónica. Os resultados divulgados serviram como base ao processo de pedido de introdução no mercado americano do *Cheatham Platinum Stent*.

Uma vez que este *stent* já era utilizado na prática comum noutros países, não existiu a necessidade de se realizar um estudo controlado e comparativo para demonstrar os bons resultados do *Cheatham Platinum Stent*, bastando assim um estudo clínico prospetivo apenas com o *stent* em questão para comprovar que o mesmo podia ser utilizado no mercado americano.

Ao contrário do primeiro exemplo, o segundo exemplo já traduz uma avaliação clínica aleatorizada, com comparador e controlada, fazendo a investigação e a informação por ela transmitida, mais robusta. O objetivo deste estudo era a comparação de um novo *stent* de eluição de everolímus com a terapêutica padrão, com o *stent* de eluição de paclitaxel.

O ensaio decorreu de forma positiva, no entanto, os resultados deste estudo não vieram provar que o *stent* de eluição de everolímus era superior ao padrão já utilizado, ficando apenas provado que o mesmo era não-inferior. Ainda assim, o promotor decidiu avançar para o pedido de introdução no mercado deste *stent*, baseando-se nos resultados deste estudo.

Os resultados após 2 anos demonstraram reduções estatisticamente relevantes, o que levou o promotor deste estudo a continuar com a avaliação clínica do mesmo, através de mais estudos com o dispositivo médico, desta feita, em estudos de avaliação clínica pós-autorização de introdução no mercado.

Estes estudos permitem um estudo mais prolongado no tempo e mais concretos relativamente à utilização do dispositivo médico, uma vez que os mesmos se realizam na prática clínica, isto é, não existe intervenção do promotor, sendo observados e registados os dados da utilização no dia-a-dia do *stent* de eluição de everolímus, agora já aprovado.

Foi o que promotor pretendeu realizar no exemplo 3. Apoiando-se nos dados do seguimento dos doentes no final de dois anos do estudo, que serviu ao pedido de introdução no mercado, resolveu realizar a avaliação na prática clínica deste *stent*, tendo resultados positivos que vieram comprovar que para lesões ainda mais complexas do que as utilizadas no estudos pré-

aprovação de introdução no mercado, o *stent* era eficaz e apresentava taxas baixas de eventos adversos cardíacos major e de falhas dos vasos alvo.

Os estudos de avaliação pós-introdução no mercado podem também servir para se ficar a conhecer a reação de certos grupos de doentes a uma determinada terapia. O exemplo 4 diz respeito a um estudo de pós-introdução no mercado do *stent* referido no exemplo 2, que decorreu em simultâneo com o referido no exemplo 3.

Tomando como base o facto da doença cardiovascular ser a principal causa de morte nos doentes com diabetes e, ao facto destes reagirem menos favoravelmente à revascularização, o promotor decidiu testar na sub-população dos doentes diabéticos os mesmos pressupostos do exemplo 2. Os resultados foram muito positivos, o que levou a que o *stent* eluidor de everolímus seja recomendado nos casos em que o doente tem diabetes.

Com os estudos relatados nos exemplos 3 e 4, o promotor conseguiu que o seu dispositivo médico recebesse um reforço da indicação, uma vez que disponibilizou mais dados e mais informação relativamente ao seu produto. A estratégia de testar o dispositivo médico em doentes diabéticos foi vencedora, considerando que alargou o espectro de utilização deste *stent* a um sub-grupo populacional e reforçou a indicação do mesmo na ocorrência de co-morbilidades.

Reforça-se com estes exemplos que apesar de um dispositivo médico já estar introduzido no mercado (desse país ou no mercado externo) e de ter sido realizada investigação e avaliação clínica do mesmo, o promotor não deve cessar a sua avaliação do dispositivo médico, e devem sim promovê-lo e estudá-lo para a melhoria da saúde dos doentes, bem como, para a melhoria contínua do seu produto, providenciando assim um serviço e tratamento de qualidade.

O exemplo 5 transcreve um estudo clínico em que o objetivo é comparar o desempenho do penso em estudo com o penso padrão em utilização no hospital.

Este estudo é um exemplo de que os estudos clínicos têm também interesse a nível financeiro. O hospital tinha interesse em perceber se o investimento num novo tipo de penso poderia trazer benefício para o doente e simultaneamente permitia a redução de custos com o mesmo.

O método encontrado para comparar os resultados de cada uma das opções incidu sobre a utilização de fotografias tiradas à evolução das feridas, posteriormente avaliadas por um comité

independente que, não tendo conhecimento de qual o penso utilizado em cada doente, permitiu obter fiabilidade e robustez nos resultados.

Tal como referido anteriormente, aquando da pesquisa, não eram ainda conhecidos os resultados das avaliações às fotografias pelo que, qualquer conclusão que se poderia retirar seria precipitada e sem fundamento científico.

À semelhança do exemplo 5, o exemplo 6 trata-se de um estudo comparativo entre dois tipos de pensos. Pretende-se comprovar se um penso com iodeto de prata é tão ou mais eficaz do que o penso padrão utilizado nos hospitais. Ao contrário do indicado no exemplo 5, os autores do artigo referem que existiam dados na literatura que indicavam a possibilidade de existir uma melhor resposta dos doentes ao penso com iodeto de prata do que ao padrão. Para testar essa possibilidade foi desenhado um estudo com aleatorização e ocultação, para que os resultados fossem cientificamente robustos e fiáveis.

O método de avaliação da evolução da cicatrização da ferida foi realizado de forma diferente relativamente ao realizado no exemplo 5, uma vez que, estando a equipa do estudo em ocultação até ao dia 7 após a cirurgia, não se revelou necessário um comité de peritos em ocultação, podendo ser o investigador a dar a sua indicação de qual o penso que servia melhor os interesses do doente e lhe permitia uma cicatrização sem infeções na zona da cirurgia.

Tal como referido na apresentação do exemplo 6, não foi possível com este estudo provar o que se pretendia, uma vez que, o penso com iodeto de prata não provou ser mais eficaz ou uma melhor alternativa para o doente, sendo que o que ficou provado foi apenas a não-inferioridade deste penso com iodeto de prata em relação ao penso padrão.

Existindo não-inferioridade em relação ao penso padrão, o promotor do ensaio pode ponderar proceder de maneira igual ao promotor do ensaio do exemplo 3 que, seguindo as indicações positivas que lhe foram indicadas pelo estudo realizado, decidiu proceder a mais investigação e pesquisa com o dispositivo médico. Com mais estudos e mais investigação, nomeadamente com uma maior amostra de doentes, o promotor poderá ficar com um maior conhecimento do seu dispositivo e como os doentes reagem ao mesmo em diferentes circunstâncias. À semelhança do exemplo 4, poderá ser efetuado um estudo para uma sub-população específica, e assim verificar se esta é a tecnologia mais indicada e mais proveitosa para o doente.

Financeiramente e considerando a razão que motivou a realização do exemplo 5, o estudo do exemplo 6, poderia levar o hospital a optar pela opção que representasse um menor custo para ao hospital. Considerando o facto de que não foi comprovada superioridade do penso de iodeto de prata em relação ao padrão utilizado, o penso que representava menor custo para o hospital deveria ser o escolhido para utilização. Neste caso, provavelmente, não existiria uma troca a nível hospitalar, uma vez que o padrão deverá ser consideravelmente mais barato que o penso com iodeto de prata. Para tomar esta decisão, o hospital poderia basear-se no estudo realizado e nos seus resultados.

Os dois últimos exemplos dizem respeito a estudos com cardiodesfibriladores implantáveis. O primeiro, diz respeito a um estudo piloto que tem como objetivo o aumento do conforto do doente e, para isso propôs-se a comprovar que uma terapia por estimulação anti taquicardia tem resultados semelhantes à terapia de choques mas com menos desconforto para o doente.

No exemplo 7 os doentes incluídos foram apenas os que sofriam de doença arterial coronária, embora existam outras patologias em que é utilizada a terapia de choques que poderiam ser consideradas num estudo semelhante a este, de forma a permitir perceber se a terapia anti taquicardia é favorável noutras situações. No entanto e uma vez que 73% dos doentes incluídos são classe NYHA II ou superior, este estudo consegue compreender para além da doença arterial coronária os doentes que têm insuficiência cardíaca. Desta forma conseguimos ter resultados de doentes de diferentes patologias e dados para diferentes indicações do dispositivo médico, tal como já foi anteriormente referido nos exemplos 3 e 4.

O estudo descrito no exemplo 7 denota algumas limitações, nomeadamente: a inclusão única de doentes com doença arterial coronária e não de outras patologias, a suscetibilidade dos episódios serem descritos pelos doentes nos seus diários e por último e mais importante ainda, não se tratar de um estudo aleatorizado, pelo que os dados que fornece não têm a robustez dos dados que provêm de um estudo com aleatorização. Embora se possa questionar a razão pela qual o promotor não optou desde logo por um estudo com aleatorização, por vezes é a opção mais acertada, realizar estudos mais simples para fornecer dados primários. Esses dados primários podem ou não justificar o investimento num estudo mais complexo, que fornece ao promotor dados concretos para a justificação da sua finalidade, seja ela uma entrada no mercado, uma

comparticipação ou a justificação para um hospital optar pelo dispositivo do promotor em detrimento do dispositivo comparador.

Uma vez que os dados do estudo descrito no exemplo 7 foram positivos, mas não conclusivos, o promotor optou por investir no seu dispositivo e na teoria de que a terapia anti taquicardia é uma opção mais confortável para o doente, em vez da dolorosa terapia de choques, pelo que, decidiu realizar um estudo clínico aleatorizado, que é descrito no exemplo 8.

O estudo referido no exemplo 8 é semelhante ao realizado no exemplo 7, no entanto, o promotor teve o cuidado de criar um protocolo que prevê a aleatorização dos doentes e de alargar os critérios de inclusão de doentes, por forma a permitir que os dados resultantes do mesmo fossem mais robustos e representativos da realidade.

Durante o ensaio foram detetados 1760 episódios, esses episódios foram avaliados por um painel de peritos. Neste estudo, tal como no estudo referido no exemplo 5, é utilizado um painel/comité de peritos para avaliar os resultados do estudo e ajudar a percebê-los. O recurso a esta estratégia deve-se ao facto da ocultação neste tipo de estudos ser bastante complicada. A ocultação permitiria uma maior robustez e fiabilidade dos resultados, no entanto, e na ausência da mesma, os promotores dos estudos optaram pela designação de um painel/comité de peritos que avaliará os resultados de cada estudo. Esta avaliação será realizada sem que os membros do painel/comité de peritos tenham conhecimento de qual é o braço do estudo em que se encontram os doentes, dando assim o valor ao estudo que este poderia perder na impossibilidade de se realizar a ocultação.

Os resultados deste estudo mostraram que o tempo de resolução do episódio pela estimulação anti-taquicardia não difere muito da terapia de choques instituída (9.8 vs. 10), bem como demonstrou, que pode reduzir em 70% os choques dolorosos, o que comprovou ser uma grande melhoria da qualidade de vida do doente.

O exemplo 8 conclui que as terapêuticas em comparação são semelhantes, com semelhantes resultados, sendo que o que a difere é o bem-estar do doente e a sua qualidade de vida. Sempre que esta questão e coloque deve optar-se pelo que causa menos transtorno na vida do doente que recebe a terapêutica. Foi através deste estudo e através dos dados fornecidos por eles que a comunidade científica passou a olhar para a utilização de estimulação anti taquicardia de outra forma e levando à reconsideração da utilização dos cardiodesfibriladores.

CONCLUSÃO

O desenvolvimento da investigação clínica é assim um importante contributo para o acesso do cidadão e dos profissionais de saúde, a dispositivos médicos mais seguros, eficazes e inovadores.

Este facto torna-se evidente face aos desafios que têm vindo a transformar, de forma significativa nas últimas décadas, os modelos de prestação de cuidados de saúde e os processos de inovação, por via das mudanças geográficas e sociais aliadas ao progresso científico.

Nos exemplos referidos na presente dissertação, tentou-se demonstrar a diversidade de estudos, dispositivos, motivos e resultados, que podem ocorrer num estudo clínico com dispositivo médico.

Existem estudos mais robustos e mais fiáveis, como os estudos aleatorizados com ocultação, no entanto, só deverão ser realizados se o promotor considerar que o investimento no mesmo, que normalmente é avultado, se justifica, tendo em conta o estado da arte da área terapêutica na qual o seu dispositivo pode contribuir. Nos casos em que o promotor tem dúvidas, ou pensa ainda não estarem reunidas as condições e a base científica para a realização de um estudo tão complexo, pode este optar por um estudo mais simples que possa justificar, ou não, a realização do estudo aleatorizado.

Foram referidos na presente dissertação, *stents*, pensos e cardiodesfibriladores, que são, dispositivos médicos completamente dissemelhantes entre si, que se enquadram em tão distintas áreas terapêuticas e que têm métodos de ação e de aplicação tão diferente um dos outros, mas que ainda assim, mesmo sendo tão díspares, apresentam muitas semelhanças em termos de estrutura do protocolo e de desenho do estudo, nos estudos realizados e trazidos aqui como exemplo. Este facto demonstra que a comunidade científica, neste momento, valoriza muito a investigação clínica e o facto de que existe um padrão para que os dados que dela provêm, sejam o mais fiável possível para bem servir os principais interessados, os doentes.

Os motivos para a realização dos estudos clínicos podem ser os mais variados, como ficou demonstrado, desde a necessidade de ter fundamento científico para o pedido de uma autorização de entrada no mercado, ao fundamento para uma comparticipação pelo estado, à necessidade de comprovar que o dispositivo em estudo representa uma redução de custos financeiros à entidade

hospitalar, ou até, à necessidade de melhorar a qualidade de vida dos doentes, ainda que a terapia em estudo tenha resultados semelhantes à já utilizada. Para além do que motiva a realização do estudo de investigação clínica, o que importa realçar é que para todos estes estudos o promotor apresentou uma tese sobre determinado dispositivo, reuniu a informação possível relativamente ao mesmo e formulou um protocolo de estudo para provar a veracidade dessa mesma tese.

Apesar das boas intenções da investigação clínica, de encontrar novas formas mais seguras, menos dispendiosas e de melhoria para os doentes, nem sempre os resultados das investigações corroboram a tese inicialmente formulada pelo promotor do ensaio. Infortunadamente, nalguns casos, um dispositivo médico que nos primeiros estudos parecia prometedora pode não cumprir com essa expectativa, conforme se vai avançando na complexidade do estudo e no alargamento dos critérios de inclusão. Nos exemplos aqui trazidos, temos exemplos de estudos que foram bem-sucedidos e revolucionaram a maneira de pensar da comunidade científica, temos igualmente exemplos de dispositivos que, embora aparentassem vir a ser uma melhoria para vida dos doentes, viram gorada essa hipótese por força dos dados fornecidos pelos estudos. Temos ainda exemplo de dispositivos para os quais os resultados não eram prometedores, mas com a definição de novos estudos e de diferentes populações-alvo se revelaram uma boa alternativa aos já existentes.

BIBLIOGRAFIA

(1) Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho - *Estabelece as regras a que devem obedecer a investigação, o fabrico, a comercialização, a entrada em serviço, a vigilância e a publicidade dos dispositivos médicos e respetivos acessórios e transpõe para a ordem jurídica interna a Diretiva n.º 2007/47/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de Setembro*

(2) Lei n.º 21/2014, de 16 de abril – *Lei da investigação clínica.*

(3) Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto – *Regime Jurídico dos Medicamentos de Uso Humano - Estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano, transpondo a Diretiva n.º 2001/83/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, bem como as Diretivas n.os 2002/98/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de Janeiro, 2003/63/CE, da Comissão, de 25 de Junho, e 2004/24/CE e 2004/27/CE, ambas do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março, e altera o Decreto-Lei n.º 495/99, de 18 de Novembro*

(4) Consulta do website do INFARMED. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/>

Data de acesso: Agosto 2016.

(5) FREITAS, A (2014). Dispositivos Médicos: Enquadramento Regulamentar e Documentação Técnica, Ordem dos Farmacêuticos.

(6) SANTOS, C (2012). Avaliação de Dispositivos Médicos. A aplicação do HTA Core Model da EUnetHTA, Faculdade de Economia da Universidade de Coimbra.

(7) Instruções ao Requerente do INFARMED (2015). *Formato da documentação a ser apresentada ao INFARMED, I.P. no âmbito de um pedido de Autorização de Ensaio Clínico, e de Alteração Substancial, de uma notificação de Conclusão de Ensaio Clínico, de uma notificação de Suspeita de Reação Adversa Grave Inesperada e de submissão do relatório anual de segurança.*

(8) Instruções ao Requerente do INFARMED (2007). *Ensaios clínicos que integrem dispositivos médicos.*

(9) Documento Orientador CEIC sobre o dispositivo médico no âmbito de estudos clínicos com intervenção. Documento aprovado em reunião plenária de 11/07/2016.

(10) Lista de Verificação – Novo ensaio clínico com dispositivo médico. Disponível em: www.ceic.pt. Data de acesso: Agosto de 2016

(11) Lei n.º67/98 de 26 de Outubro, Lei da Proteção de Dados Pessoais (transpõe para a ordem jurídica portuguesa a Diretiva n.º 95/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 24 de Outubro de 1995, relativa à proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento dos dados pessoais e à livre circulação desses dados).

(12) Deliberação n.º 1704/2015 da Comissão Nacional de Proteção de Dados – Aplicável aos tratamentos de dados pessoais no âmbito da Investigação Clínica

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

(14) LAUFER, J. (2014). *Clinical Investigation of Medical Devices in Europe – An overview of requirements, study structure, existing data and common pitfalls*, EMERGO

(15) CUTLIP, D. et al. *Clinical End Points in Coronary Stent Trials - A Case for Standardized Definitions. Circulation.* 2007; 115:2344-2351

(16) RINGEL, R. GAUVREAU, K. MOSES, K. JENKINS, K. *Coarctation of the Aorta Stent Trial (COAST): Study design and rationale. American Heart Journal, July 2012; 7-13*

(17) SOUSA, G. et al. *Coarctação da aorta: uma causa rara de hipertensão arterial. Medicina Interna Vol. 6, B. 2, 1999*

(18) GRUBE, E. et al. *The SPIRIT V Diabetic Study: A randomized clinical evaluation of the XIENCE V everolimus-eluting stent vs the TAXUS Liberté paclitaxel-eluting stent in diabetic patients with de novo coronary artery lesions. American Heart Journal, Vol 163, Number 5, May 2012; 867-875*

(19) BREDOW, J et al. *Clinical trial to evaluate the performance of a flexible self-adherent absorbent dressing coated with a soft silicone layer compared to a standard wound dressing after orthopedic or spinal surgery: study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2015; 1-5*

(20) BIFFI, R. et al. *Surgical site infections following colorectal cancer surgery: a randomized prospective trial comparing common and advanced antimicrobial dressing containing ionic silver. World Journal of Surgical Oncology 2012; 10:94*

(21) WATHEN, M et al. *Shock Reduction Using Antitachycardia Pacing for Spontaneous Rapid Ventricular Tachycardia in Patients with Coronary Artery Disease. Circulation. 2001; 104:796-801*

(22) WATHEN, M et al. *Prospective Randomized Multicenter Trial of Empirical Antitachycardia Pacing Versus Shocks for Spontaneous Rapid Ventricular Tachycardia in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) Trial Result. Circulation. 2004; 110:2591-2596*

(23) WATHEN, M. *Implantable cardioverter defibrillator shock reduction using new antitachycardia pacing therapies. American Heart Journal 2007; 153:S44-S52*

Outra Bibliografia consultada:

PORTELA, C. *Avaliação das tecnologias de saúde – o sector dos dispositivos médicos, Revista Portuguesa de Farmacoterapia, 2011;3:233-242*

NEVES, MJ. MOTA FILIPE, H. *A Revisão do Quadro Regulamentar Aplicável ao Setor dos Dispositivos Médicos: Ponto de Situação, Revista Portuguesa de Farmacoterapia, 2016;8:27-33*

SANTOS, I. *Desenvolvimento de dispositivos médicos: vantagens de uma metodologia dedicada, CIBEM 10, 2011*

CASTRO ALVES, E. *Investigação clínica em dispositivos médicos. Revista Portuguesa de Cirurgia, II Série, Nº24, Março 2013*

HUOT et al. *Medical device assessment: scientific evidence examined by the French national agency for health – a descriptive study BMC Public Health 2012, 12:585*

O'DONNELL, T. et al. *A systematic review of randomized controlled trials of wound dressings for chronic venous ulcer, Journal of Vascular Surgery, Volume 44, Number 5, November 2006*

MOSS, A. et al. *What We Have Learned From the Family of Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trials, Circulation Journal Vol.74, June 2010*

ANEXOS

ANEXO I – Exemplo de Declaração de Conformidade



Address: 50 Khalturina Str., Kharkiv, 61038, Ukraine.
Tel.+38(057) 755 43 35, fax +38(057) 738 14 13, e-mail: bioluch@yahoo.com

EC DECLARATION OF CONFORMITY

issued in accordance with EC Directive 93/42/EEC relating to Medical Devices

Manufacturer: BIOPROMIN Ltd., 50 Khalturina str., 61038 Kharkiv, Ukraine

EU Representative: ONKOCET Ltd., 4 Kutuzovova str., 902 01 Pezinok, Slovak Republic

Product name: Automatic Noninvasive Express Screening Analyzer ANESA®.

Product description: "Automatic noninvasive express screening analyzer ANESA®", device for ex vivo automatic noninvasive determination of different parameters of the state of human body systems; models: ANESA-L/2007, ANESA-L/2007w, ANESA-L/2012, ANESA-L/2012w, ANESA-T/2009, ANESA-T/2011.

Applied directives: MD Directive 93/42/EEC

Conformity assessment route: Annex V. (product quality assurance)

Applied harmonized standards: Council Directive 93/42/EEC, EN ISO 13485:2012, MEDDEV 2.12 / 1 - rev. 8, EN 60601-1:2006/AC:2010, EN 60601-1-2:2007/AC:2010, EN ISO 14971:2012 EN 62304:2006/AC:2008, IEC 60601-1 3rd ed. 2005-12

Number, date of issue of CE certificate: No.13 0252 QS/NB, March 26th 2013

"MANUFACTURER" herewith declares that the above-mentioned device meets all applicable provisions of the EC MD Directive 93/42/EEC. The device – ANESA® Analyzer is safe under prescribed and reasonably foreseeable conditions of storage and use.

"MANUFACTURER" has implemented measures assuring that the ANESA® Analyzer of the above mentioned type is safe and fulfills the essential requirements of the 93/42/EEC Directive.

"MANUFACTURER" has instituted and keeps up to date a systematic procedure to review experience gained from devices in the post-production phase and to implement appropriate means for any necessary corrective actions. The company undertakes to notify through its Authorized Representative in EU member state the Competent Authority on any malfunction or deterioration in the product characteristics, performance or inadequacy in the instruction for use which might lead to death or serious damage of patient's health as well as on technical or medical reason leading to systematic recall of the product by manufacturer.

If the device is modified without the agreement of the undersigned, this declaration becomes invalid in relation to the modified product.

Date of issue: March 26th 2013



Director
Sydora Volodymyr

ANEXO 2 – Exemplo de Certificado CE

ZERTIFIKAT ◆ CERTIFICATE ◆ 認証書 ◆ СЕРТИФИКАТ ◆ CERTIFICADO ◆ CERTIFICAT



Product Service

EC Certificate

Full Quality Assurance System

Directive 93/42/EEC on Medical Devices (MDD), Annex II excluding (4)
(Devices in Class IIa, IIb or III)

No. G1 11 03 50895 010

Manufacturer: CHILI GmbH
Burgstr. 61
69121 Heidelberg
GERMANY

Facility(ies): CHILI GmbH
Burgstr. 61, 69121 Heidelberg, GERMANY

Product Category(ies): Radiology Workstation, Picture Archiving,
Teleradiology, Medical Image Processing
with "Image Enhancement" Function

The Certification Body of TÜV SÜD Product Service GmbH declares that the aforementioned manufacturer has implemented a quality assurance system for design, manufacture and final inspection of the respective devices / device categories in accordance with MDD Annex II. This quality assurance system conforms to the requirements of this Directive and is subject to periodical surveillance. For marketing of class III devices an additional Annex II (4) certificate is mandatory. See also notes overleaf.

Report No.: 71384035

Valid from: 2011-07-24
Valid until: 2016-07-23

Date, 2011-06-28

Hans-Heiner Junker



TÜV SÜD Product Service GmbH is Notified Body with identification no. 0123

Page 1 of 1

ANEXO 3 – Formulário submissão de Estudos Clínicos com Intervenção de DM

Formulário para submissão de Estudos Clínicos com Intervenção de DM

(Lei nº21/2014, de 16 de abril)

Número EUDAMED (se aplicável):

Data

Nota: Nº EUDAMED não é aplicável para os estudos pós-comercialização

1. Identificação do Estudo Clínico

1.1 Promotor:

1.1.1 Nome:

1.2. Identificação do Estudo:

1.2.1 Referência:

1.2.2. Informação adicional:

1.3. Responsável (médico ou técnico autorizado):

1.3.1. Nome:

1.3.2. Especialidade:

1.3.3. N.º de carteira profissional:

1.3.4. Instituição(ões) onde exerce atividade (hospitais, clínicas, etc.):

2. Caracterização do Estudo Clínico

2.1. Data de início: _____ 2.2. Data de Fim: _____ 2.3. Duração prevista: _____

2.4. Preencher com uma cruz (X) nos campos a cinzento as opções que se aplicam ao presente estudo:

Nacional	<input type="checkbox"/>	Internacional	<input type="checkbox"/>	Multicêntrico	<input type="checkbox"/>
----------	--------------------------	---------------	--------------------------	---------------	--------------------------

2.5. Países onde decorre:

2.6. Objetivos e justificação do Estudo Clínico:

2.7. N.º de Dispositivos em Investigação: _____

2.8. Número de Doentes:

2.8.1. Total: _____ 2.8.2. Nacional: _____

2.9. Critérios de inclusão e exclusão:

3. Dados Relativos à(s) Instituição(ões) onde decorre o Estudo Clínico:

3.1. Nome da Instituição onde decorre o Estudo:

3.2. Morada:

3.3. Telefone:

3.4. Fax:

3.5. E-mail:

3.6. Investigador principal

3.6.1. Nome:

3.6.2. Especialidade:

3.6.3. N.º Carteira Profissional:

Nota: em caso de existência de mais do que uma instituição onde decorre o Estudo Clínico, deverão ser duplicados os campos 3.1 a 3.6.

4. Dados relativos ao dispositivo médico em estudo

4.1. Identificação do dispositivo médico:

4.2. Nome comercial:

4.3. Classificação do dispositivo e sua justificação

(de acordo com o anexo IX do Decreto-Lei nº 145/2009 de 17 de junho, na sua atual redação, ou de acordo com a alínea v) do artigo 3º do mesmo diploma):

4.4. N.º do Certificado CE (se aplicável): _____

4.5. Organismo Notificado (nome e código) – se preencheu o ponto 4.4.:

4.6. Fabricante ou Mandatário:

4.6.1 Nome:

4.6.2. Morada:

4.6.3. Telefone:

4.6.4. Fax:

4.6.5..E-mail:

4.7. Distribuidor

4.7.1 Nome:

4.7.2. Morada:

4.7.3. Telefone:

4.7.4. Fax:

4.7.5. E-mail:

4.8 Breve descrição do dispositivo (componentes, conceção, fabrico, funcionamento):

4.9. Normas aplicáveis:

5. Dados sobre outros Estudos Clínicos com o mesmo dispositivo médico.

5.1. Já foram realizadas outros Estudos Clínicos?

SIM NÃO

5.2. Em Portugal?

SIM NÃO

5.3. Noutro país?

SIM Qual (indique o nome do País)

5.4. Se a sua resposta à primeira pergunta foi sim, por favor preencha os seguintes dados:

5.4.1 Data da sua realização:

5.4.2. Duração:

5.5. Objetivo:

5.6. Conclusões dos Estudos Clínicos:

Informações e esclarecimentos:

Para quaisquer informações ou esclarecimentos sobre o preenchimento da presente “Ficha para submissão de dispositivos médicos destinados a Estudos Clínicos com Intervenção” deverá contactar a Direção de Produtos de Saúde, através dos seguintes contactos:

- Telefone Geral: 21 798 7235
- Fax: 21798 7281
- E-mail: daps@infarmed.pt

ANEXO 4 – Notificação de tratamento de dados à CNPD

8/3/2016

Notificação tratamento de dados à CNPD

Notificação de Investigação clínica

1ª Notificação Alteração de Notificação anterior já autorizada Substituição de Notificação ainda não autorizada

1. Responsável pelo Tratamento

Pessoa Coletiva Pessoa Singular

a) Denominação/*
nome

b) NIPC/NIF *

c) Atividade Desenvolvida
*

d) Morada *

e) Código Postal *

f) Telefone *

g) Email *

h) País * Portugal União Europeia Fora da União Europeia

i) Nome comercial

j) Pessoa de contacto*

k) Telefone *

l) Email *

Processamento da Informação

Serviço externo encarregado do processamento da informação Sim Não

2. Finalidade do tratamento

Indique o tipo de estudo (apenas um) e, de seguida, identifique-o com o nome e, caso tenha, o número de protocolo*

- Ensaio Clínico
- Estudo Clínico com Intervenção
- Estudo Clínico sem Intervenção
- Estudo Clínico de Dispositivo Médico
- Estudo Clínico de Produtos Cosméticos e Higiene Corporal

Indique o nome do estudo
*

N.º do protocolo

3. Categorias de dados pessoais tratados

- Dados Demográficos
- Idade/data de nascimento
 - Género
 - Raça/Etnia (se assinalar este campo, deve ter uma justificação específica validada pela CEC)
 - Dados antropométricos
 - Sinais vitais
 - Composição do agregado familiar (dados agregados)
- Dados da História Clínica
- Dados de Exame Físico
- Dados de Exames Complementares de Diagnóstico
- Dados de Medicação Prévia e Concomitante

- Dados de Farmacocinética
- Dados Genéticos
- Dados relativos à Vida Sexual
- Dados relativos a cuidadores/acompanhantes (apenas os dados relacionados com as necessidades do participante)
- Dados de Qualidade de Vida/Efeitos Psicológicos
- Dados relativos à Atividade Profissional com conexão com a Investigação
- Dados Comportamentais, Psicológicos ou Volitivos com conexão com a Investigação (assinalando estes dados, deve ter justificação específica)
- Eventos Adversos

4. Características do tratamento de dados decorrentes do estudo

O participante é identificado por código especificamente criado para este estudo* Sim Não

Há consentimento do participante ou do seu representante legal* Sim Não

Estudo Multicêntrico * Sim Não

* Será criado um biobanco Sim Não

5. Recolha de Dados

Recolha direta

- presencial
 - por impresso
 - telefone
 - internet
 - Outra
- URL:

Recolha indireta

- processo clínico
- Outra

6. Comunicação de Dados Pessoais a terceiros

Existe comunicação de dados pessoais a terceiros (assinale esta opção apenas se comunicar dados identificados, isto é, não codificados) * Sim Não

7. Interconexões

Interconexões de tratamentos (assinale esta opção apenas se os dados interconectados não estiverem codificados)*
Sim Não

8. Fluxos de dados pessoais

Existem fluxos transfronteiriços para fora da UE/EEE (assinale esta opção apenas se os dados transmitidos não estiverem codificados) * Sim Não

9. Exercício do Direito de Acesso

Junto dos investigadores no centro de ensaio / estudo clínico respetivo.

De que forma é exercido o direito de acesso Presencial Escrita

Outra:

10. Medidas de segurança a implementar

No momento do início do tratamento, estarão implementadas as medidas de segurança previstas nos artigos 14.º e 15.º da Lei n.º 67/98, de 26 de outubro, alterada pela Lei n.º 103/2015, de 24 de agosto, e as especificamente decorrentes da Deliberação n.º

1704/2015 da CNPD* Sim Não

11. Declaração

O presente tratamento de dados pessoais cumpre os limites e condições estabelecidos na Deliberação n.º 1704/2015, da CNPD, aplicável aos tratamentos de dados pessoais efetuados no âmbito de estudos de investigação clínica* Sim Não