MARA ISABEL TOMÁS BARTOLOMEU

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA COM DISPOSITIVOS MÉDICOS – ESTADO DA ARTE EM PORTUGAL

Orientador: Prof.ª Isabel Abreu

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2017

MARA ISABEL TOMÁS BARTOLOMEU

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA COM DISPOSITIVOS MÉDICOS – ESTADO DA ARTE EM PORTUGAL

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, no dia 25 de outubro de 2017, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação n.º 281/2017 de 11 de setembro, com a seguinte composição:

Presidente:
Prof.ª Dulce Santos
Arguente:
Prof. Doutor Hélder Mota Filipe
Orientador:
Prof.ª Isabel Abreu
Vogal:
Prof.ª Ana Mirco

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2017

Agradecimentos

Agradeço, em primeiro lugar, à Professora Isabel Abreu por toda a orientação e disponibilidade.

Aos meus Pais, por todo o esforço ao longo dos anos do curso.

Aos Amigos que estiveram presentes nos bons e nos maus momentos.

A quem nunca me deixou desistir dos meus sonhos.

Resumo

Os dispositivos médicos são produtos indispensáveis para a saúde pública que se utilizam para o diagnóstico e prevenção de diversas situações patológicas, para o controlo, tratamento ou atenuação de uma doença ou lesão e também para estudos, substituição ou alteração de uma função fisiológica. Como tal, é extremamente importante garantir a sua qualidade, segurança e desempenho funcional.

Para colocar um dispositivo médico no mercado, o fabricante deve garantir a conformidade do produto, de acordo com as Diretivas Europeias aplicáveis.

Um dos requisitos para colocação de um dispositivo médico no mercado é a realização de avaliação clínica. A avaliação clínica de um dispositivo médico pode consistir na realização de uma investigação clínica e/ou avaliação de estudos científicos de um dispositivo médico similar, cuja equivalência com o produto em questão possa ser comprovada, ou relatórios de atividades clínicas.

O processo de investigação clínica deve cumprir os requisitos da EN ISO 14155:2011, nomeadamente no que respeita ao objetivo, metodologia e considerações éticas, de modo a garantir a segurança dos participantes.

Em Portugal, a realização de investigação clínica com dispositivos médicos carece da aprovação da Autoridade Competente – INFARMED I.P. – e da Comissão de Ética para a Investigação Clínica.

Palavras chave

Dispositivos médicos, avaliação clínica, investigação clínica, segurança, desempenho funcional.

Abstract

Medical devices are indispensable products for the public health which are used to diagnosis and prevention of different pathologic situations, to control, treatment or attenuation of a disease or injury, and for studies, replacement or change a physiologic function. Consequently, it is very important ensure its quality, safety and functional performance.

To place a medical device on the market, the manufacturer should ensure the conformity of the product, according to the applicable European Directives.

One of the requirements to place a medical device on the market is performing a clinical evaluation. The clinical evaluation of a medical device can consist of conduct a clinical investigation and/or evaluation of clinical studies of a similar medical device which equivalence with the product can be proved, or clinical activities reports.

The clinical investigation with medical devices should follow the EN ISO 14155:2011, namely in relation to objective, methodology and ethical considerations, in order to ensure the safety of the participants in the study.

In Portugal, the performing of a clinical investigation with medical devices requires prior authorization by the Competent Authority – INFARMED I.P., - and by the Ethics Committee for clinical investigation.

Keywords

Medical devices, clinical evaluation, clinical investigation, clinical safety, clinical performance

Abreviaturas

ACPC – Acompanhamento clínico pós-comercialização

CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CIP – Plano de investigação clínica

CNPD – Comissão Nacional de Proteção de Dados

CRFs – *Case report forms*

DIV – Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*

DM – Dispositivo médico

EMA – *European Medicines Agency*

EPI – Equipamento de proteção individual

EUDAMED – Banco de Dados Europeus sobre Dispositivos Médicos

GCP – *Good clinical practices*

IB – Brochura do investigador

ICH – *International conference of harmonization*

INFARMED, I. P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

RNEC – Registo Nacional de Estudos Clínicos

Índice geral

Agradecimentos 3
Resumo 4
Abstract 5
Abreviaturas 6
Índice geral 7
Índice de figuras e tabelas 9
Introdução 10
1. Dispositivos médicos – ciclo de vida 12
1.1. Avaliação clínica/avaliação funcional 12
1.2. Classificação e fronteiras 13
1.3. Avaliação da conformidade 14
1.4. Colocação no mercado 15
1.5. Registo de DM e DIV 16
1.6. Aquisição e utilização 16
1.7. Supervisão do mercado 16
2. Investigação Clínica 18
2.1. Conceitos 18
2.2. Princípios éticos e científicos 19
2.3. Objetivo 22
2.4. Metodologia 23
2.4.1. EN ISO 14155:2011 "*Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice*" 23
3. Enquadramento regulamentar 25
3.1. Legislação Europeia e Nacional 25
3.2. Guidelines da Comissão Europeia 26
4. Importância/necessidade da Investigação Clínica com Dispositivos Médicos 28
4.1. O que está na lei 28
4.2. Importância da regulação 28
4.3. Evidências Científicas para segurança e desempenho 28
4.3.1. Pré-mercado 28
4.3.2. Pós-mercado 29
5. Impacto dos novos Regulamentos 30

6. Investigação Clínica em Portugal 34
6.1. Entidades envolvidas e responsabilidades 34
6.1.1. Autoridade Competente – INFARMED, I.P. 34
6.1.2. Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) 34
6.1.3. Comissão Nacional de Proteção de Dados 35
6.1.4. Promotor da Investigação Clínica 35
6.1.5. Centro onde decorre a Investigação Clínica 36
6.2. Documentação necessária para a submissão do estudo 36
6.2.1. Submissão à Autoridade Competente 36
6.2.2. Submissão à Comissão de Ética 37
Conclusão 39
Bibliografia 40
Anexo I - Declaração para dispositivos médicos de diagnóstico in vitro destinados à avaliação do comportamento funcional 44
Anexo II – Estrutura da Norma EN ISO 14155:2011 46
Anexo III – Formulário de notificação de efeitos adversos graves - anexo à MEDDEV 2.7/3 49
Anexo IV – Formulário de notificação à CNPD 50
Anexo V – Modelo de Declaração relativa aos dispositivos médicos destinados a estudos clínicos 52
Anexo VI – Ficha para notificação relativa a dispositivos médicos destinados a investigações clínicas 54

Índice de figuras e tabelas

Figura 1. Ciclo de vida de um dispositivo médico ……. 12
Figura 2. Classes de dispositivos médicos ……. 13
Figura 3. Grafismo da marcação CE ……..……. 15
Figura 4. Etapas da avaliação clínica ……. 19

Tabela 1. Secções principais da EN ISO 14155:2011……...……. 23
Tabela 2. Diretivas Europeias e Decretos-Lei aplicáveis aos DMs ……..……. 25

Introdução

Entende-se por dispositivo médico qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo com finalidade médica, mas cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos. O fabricante do dispositivo médico determina a sua utilização em seres humanos para fins de:

- Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- Controlo da conceção.(1)

Existem mais de 500000 dispositivos médicos que se dividem em três grandes categorias: dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro* (DIVs), dispositivos médicos implantáveis ativos e dispositivos médicos de uso geral.

Para que um dispositivo médico tenha autorização de circulação na comunidade europeia é necessário ostentar marcação CE. Para obter a marcação CE o fabricante deve garantir que o produto cumpre com requisitos essenciais, demonstrando que:

- O dispositivo não compromete a situação clínica ou a segurança do utilizador - segurança;
- O dispositivo cumpre o objetivo indicado pelo fabricante – desempenho funcional;
- Qualquer risco associado ao uso do dispositivo é avaliado como aceitável, considerando o benefício superior ao risco para os utilizadores – gestão dos riscos.(2)

Para garantir estes requisitos é necessária uma revisão de dados clínicos. Em muitos casos, estes dados podem ser obtidos através de literatura científica ou através de dados de utilização anterior de dispositivos médicos semelhantes.(2)

Por vezes, o fabricante tem de realizar uma investigação clínica antes da marcação CE do seu dispositivo, caso não existam dados clínicos prévios que comprovem a sua segurança, desempenho funcional e gestão dos riscos, o que ocorre nas seguintes situações:

- Introdução de um novo conceito ou tipo de dispositivo médico na prática clínica;
- Modificação de um dispositivo médico existente, com novas características ou diferentes efeitos fisiológicos;
- Nova indicação/função para um dispositivo existente;
- Utilização de novos materiais não testados em humanos, em que a biocompatibilidade e a segurança biológica devem ser avaliadas. (2)

Com o desenvolvimento das tecnologias da saúde surge a constante procura de novas alternativas terapêuticas, muitas vezes recorrendo à utilização de dispositivos médicos o que, consequentemente, leva ao desenvolvimento da investigação clínica. A condução das investigações clínicas com dispositivos médicos encontra-se detalhada na norma EN ISO 14155:2011 que responde aos requisitos das diretivas 93/42/CEE e 90/385/CEE, transpostas para a legislação nacional no Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de Junho. (3)

1. Dispositivos médicos – ciclo de vida

O ciclo de vida de um dispositivo médico divide-se em 7 fases, de acordo com a figura 2.

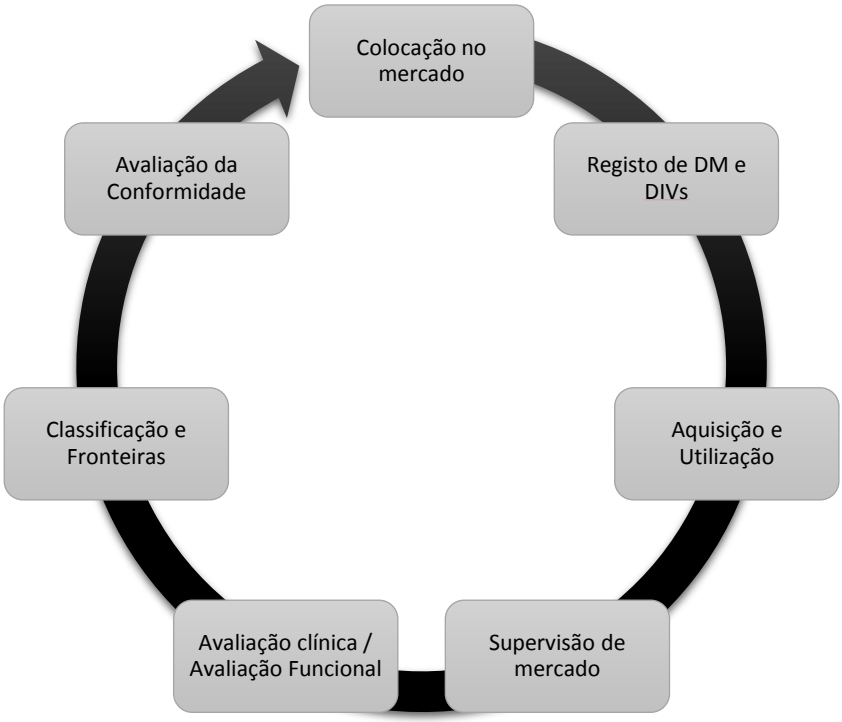


Figura 1. Ciclo de vida de um dispositivo médico
Fonte: adaptado de INFARMED, I.P.

1.1. Avaliação clínica/avaliação funcional

De acordo com o Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de Junho, a demonstração da conformidade de um dispositivo médico com os requisitos essenciais deve incluir avaliação clínica do mesmo, baseada preferencialmente em avaliação de dados clínicos. (1)

Os dados clínicos são informações relativamente à segurança e ao desempenho, obtidas através da utilização de um DM que podem ser obtidos através de:

- Investigação clínica do próprio DM;
- Investigação clínica ou estudos de literatura científica de um DM similar cuja equivalência com o DM em questão possa ser comprovada;
- Relatórios de atividades clínicas, que com o DM em questão, quer com um similar.

Os critérios para determinar a similaridade/equivalência entre dispositivos médico estão descritos no ponto 3 da parte I do anexo XVI do Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de Junho.

Para os DIVs alvo de avaliação do comportamento funcional deve ser preenchido o formulário presente no anexo I.

A avaliação clínica e toda a documentação devem ser atualizadas de forma ativa de acordo com os dados obtidos a parte do plano de vigilância pós-comercialização.

1.2. Classificação e fronteiras

O principal objetivo da classificação de DMs é a aplicação de um sistema de controlo associado aos riscos inerentes ao dispositivo.

Os DM em geral encontram-se divididos em 4 classes de risco, tendo em conta a vulnerabilidade do corpo humano e os riscos potenciais devido à conceção e fabrico dos mesmos. Esta classificação é atribuída pelo fabricante tendo em conta as regras de classificação presentes no Anexo IX do Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de Junho, e dividem-se em:

- Classe I – Baixo risco
- Classe IIa – médio risco
- Classe IIb – médio risco
- Classe III – alto risco

A classe I comporta ainda DM de classe I estéril e DM de classe I com função de medicação.

A classificação dos DMs baseia-se fundamentalmente nos seguintes pontos:

- Duração de contato com o corpo humano (temporário, curto prazo e longo prazo)
- Grau de invasibilidade do corpo humano
- Anatomia afetada pela utilização
- Potenciais riscos decorrentes da conceção e fabrico.

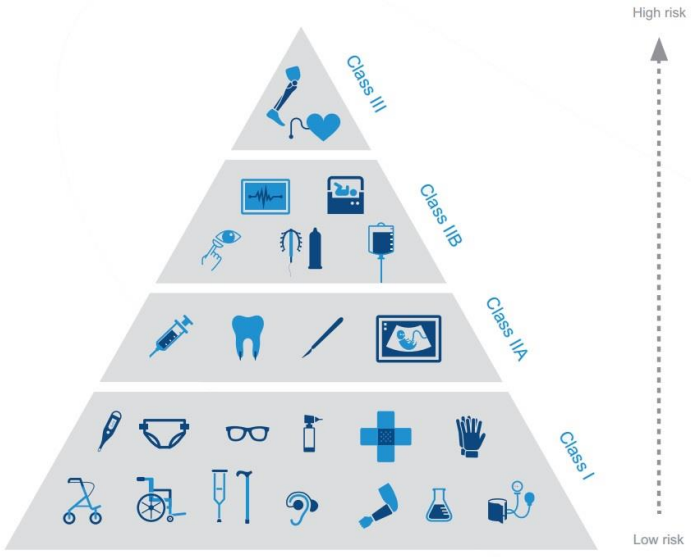


Figura 2. Classes de dispositivos médicos
Fonte: http://www.apormed.pt/images/pdfs/20140219-mte-data-brochure-the_eu_medtech_industry_in_figures.pdf

Para os DIVs as classes de risco então divididas em 3 categorias:

- Anexo II – Lista A
- Anexo II – Lista B
- Outros

Esta classificação baseia-se também em quatro critérios:

- Uso pretendido e indicações de utilização definidas pelo fabricante (alterações fisiológicas, condições ou fatores de risco relativo ao tipo de ensaio);
- Experiência técnica, científica ou clínica do utilizador (profissional ou leigo);
- Importância da informação para o diagnóstico, tendo em atenção o racional da doença ou da alteração fisiológica, incluindo a presença de sinais ou sintomas que possam dar orientação ao médico;
- Impacto do resultado para um doente e/ou para a saúde pública.

Por vezes os fabricantes têm dificuldades em classificar o seu produto porque, dependendo do seu fim de destino, pode ser, ou não, considerado um dispositivo médico. A demarcação da fronteira é um passo extremamente importante no desenvolvimento de um DM, de modo a garantir que a sua classificação está de acordo com a legislação. Os DMs podem fazer fronteira com medicamento, produtos cosméticos e de higiene corporal, biocidas e equipamentos de proteção individual (EPIs). (4)(5)

A vaselina é um exemplo de um produto que pode adquirir várias classificações: se o seu fim de destino for a lubrificação de sondas, é classificada um dispositivo médico. Se, por outro lado, for utilizada como laxante, é considerada um medicamento. Pode ainda ser considerada um produto cosmético e de higiene corporal, se for utilizada como um emoliente da pele sã. (6)

Os óculos são outro exemplo de um produto que pode adquirir diferentes classificações. Óculos de correção são dispositivos médicos, enquanto óculos de sol e óculos de uso em laboratório são EPIs, pois não têm finalidade médica.(6)

1.3. Avaliação da conformidade

Com exceção dos DMs feitos por medida e DM para investigação clínica, todos os DMs colocados no Mercado Europeu e com livre circulação na Comunidade Europeia têm de apresentar marcação CE como prova a sua conformidade com os requisitos aplicáveis. A marcação CE possui um grafismo próprio e deve ser aposta pelo fabricante de modo visível, legível e indelével.(1)

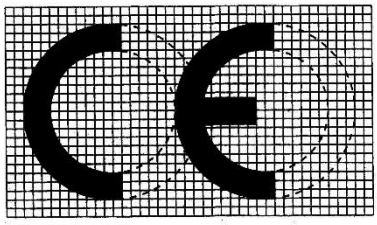


Figura 3. Grafismo da marcação CE
Fonte: Diretiva 93/42/CEE do Conselho de 14 de Junho de 1993 relativa aos dispositivos médicos

De acordo com a Diretiva 93/42/CEE, transposta para o Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de Junho, os dispositivos médicos de classe I com função de medição, classe I estéril e das classes IIa, IIb e III necessitam de intervenção de uma entidade externa para avaliação da sua conformidade, denominada Organismo Notificado. O mesmo se aplica a DMs implantáveis ativos e DIVs classificados como Anexo II Lista A, Anexo II Lista B e para auto-diagnóstico. Nestes casos, junto da marcação CE é aposto um número de quatro dígitos correspondente ao código do Organismo notificado. Cabe ao fabricante escolher o Organismo Notificado para avaliar os seus produtos, independentemente do estado membro em que estejam sediados. Após avaliação da conformidade dos DMs, o Organismo Notificado emite um Certificado CE de Conformidade atestando a conformidade do DM e o fabricante emite uma Declaração CE de Conformidade. No caso dos DMs de classe I, uma vez que não têm intervenção do Organismo Notificado, cabe ao fabricante emitir apenas uma Declaração CE de Conformidade, onde é auto-declarada a conformidade dos produtos.(1)

1.4. Colocação no mercado

A colocação de um DM no mercado consiste na primeira colocação do dispositivo médico, gratuita ou não, com fim à sua distribuição e utilização no mercado Europeu.(1)

De acordo com a legislação em vigor, antes da colocação no mercado do DM ou DIV, o fabricante deve realizar um processo de avaliação da conformidade, elaborar uma Declaração CE de Conformidade e notificar a autoridade competente do país onde está sediado ou todas as autoridades competentes onde disponibilizará o DM, conforme estabelecido na legislação aplicável de cada país.(7)

Cabe à autoridade competente tomar as medidas necessárias para garantir os requisitos de qualidade, segurança e desempenho funcional dos DMs disponíveis no mercado, como por

exemplo, inspeções. A fase de entrada em serviço define-se como o momento a partir do qual um DM se encontra à disposição do utilizador final.(7)

1.5. Registo de DM e DIV

Alguns países possuem requisitos próprios relativamente ao registo dos DMs. Em Portugal, os fabricantes e os distribuidores por grosso de dispositivos médicos são responsáveis por registar os seus produtos junto do INFARMED, I. P. através de sistemas *online* – FabDM para os fabricantes e SDIV para distribuidores por grosso. (8)

Com recurso à plataforma SDIV o INFARMED, I. P. desenvolveu o projeto de codificação dos DMs existentes no mercado português. Toda a informação submetida na plataforma é avaliada e é atribuído um código CDM (código do dispositivo médico) a cada referência. (9)

O registo dos produtos é essencial para que sejam conhecidos os DMs colocados no mercado e os locais por onde passam, de modo a garantir a sua rastreabilidade.(8)

1.6. Aquisição e utilização

Antes de qualquer utilização, os utilizadores de dispositivos médicos devem verificar que os dispositivos médicos que adquirem/utilizam apresentam marcação CE como prova da sua conformidade de acordo com parâmetros de segurança e desempenho funcional. Os utilizadores podem solicitar ao fabricante ou ao distribuidor os documentos que atestem a sua conformidade, nomeadamente Declaração CE de Conformidade e Certificado CE de Conformidade. Deve também ser fornecido ao utilizador rotulagem e folheto informativo redigidos em língua portuguesa.(1)

Todos os DMs devem ser utilizados de acordo com as indicações do fabricante, tal como instruções de manutenção, calibração e utilização.(10)

O utilizador tem um papel fundamental na supervisão de mercado, devendo notificar à Autoridade Competente qualquer situação de não conformidade ou efeito adverso verificado.(10)

1.7. Supervisão do mercado

Em Portugal, a supervisão do mercado é da responsabilidade do INFARMED, I. P., e deve ser realizada de forma independente e imparcial. Este passo do ciclo de vida dos DMs protege os interesses dos doentes, dos utilizadores e também a proteção dos operadores económicos relativamente à concorrência desleal.(11)

Os mecanismos que as Autoridades Competentes utilizam para supervisionar o mercado incluem(11):

- Registo dos DMs e agentes económicos
- Ações de inspeção aos agentes económicos
- Colheita de amostras e ensaios aos DMs
- Avaliação documental
- Mecanismos de cooperação técnica com outras instituições nacionais e com as autoridades europeias
- Sistema Nacional de Vigilância
- Estudos de mercado

2. Investigação Clínica

2.1. Conceitos

Uma investigação clínica com um dispositivo médico é definida como qualquer estudo ou investigação com um ou vários seres humanos, com o objetivo de avaliar a segurança e/ou desempenho funcional do dispositivo médico. A investigação clínica segue um plano que estabelece a fundamentação, os objetivos, a metodologia e a condução e manutenção dos registos da investigação clínica. (2)(12)(13)

O desempenho de um dispositivo médico caracteriza-se pela capacidade do dispositivo médico atingir o objetivo definido pelo fabricante, enquanto a segurança é definida pela ausência de riscos clínicos inaceitáveis, quando o dispositivo médico é utilizado de acordo com as instruções do fabricante.(12)

As informações de segurança e desempenho funcional obtidas após a utilização do dispositivo médico definem-se como dados clínicos. A avaliação clínica refere-se à avaliação e análise de dados clínicos relativos a um dispositivo médico como o objetivo de verificar a segurança e o desempenho clínico quando utilizado segundo as instruções do fabricante. Estes dados podem ser obtidos através de investigações clínicas do dispositivo médico em questão, investigações clínicas ou estudos constantes em literatura científica sobre um dispositivo médico similar, para os quais a equivalência possa ser demonstrada ou ainda em relatórios publicados ou não publicados de testes quer com o dispositivo em questão, quer com um dispositivo médico similar (cf. Figura 4). (12)

Os dispositivos médicos utilizados para investigação clínica destinam-se a serem utilizados por profissionais de saúde competentes.

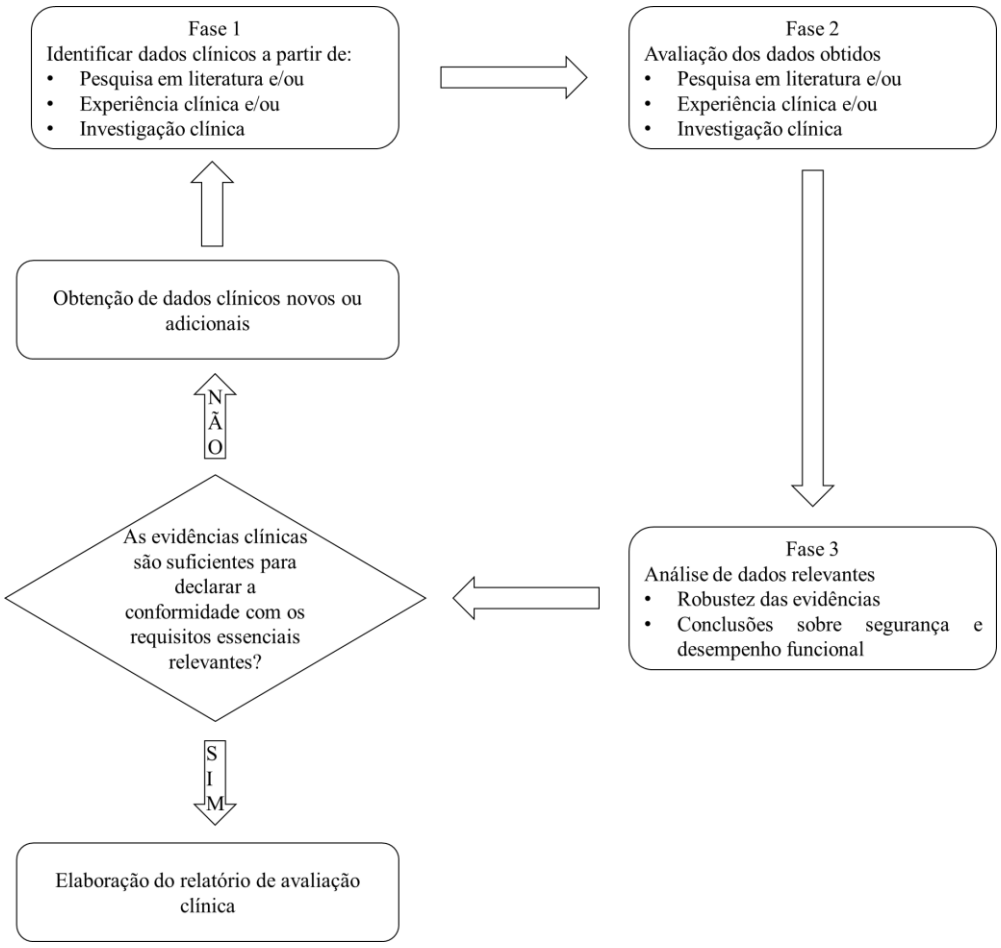


Figura 4. Etapas da avaliação clínica
Fonte: Adaptado de: *European Comission, MEDDEV 2.7/1 rev. 3 (December 2009) – Guidelines on Medical Devices – Clinical Evaluation: A Guide for Manufacturers and Notified Bodies*

2.2. Princípios éticos e científicos

Em todas as investigações clínicas com seres humanos existe um parâmetro sensível que é a ética. A ética é definida como os princípios morais pelos quais um indivíduo rege a sua conduta pessoal ou profissional.(14)

Todas as investigações clínicas estão sujeitas a padrões éticos que promovem e garantem o respeito pelos seres humanos, protegendo a sua saúde e os seus direitos e devem ser efetuadas de acordo com a Declaração de Helsínquia. A Declaração de Helsínquia foi elaborada pela Associação Médica Mundial, que teve a sua primeira versão em 1964, e cuja última revisão data de 2013. A Declaração de Helsínquia tem como principal objetivo garantir a integridade e a reputação da investigação clínica. (15)

Trata-se de uma norma prescritiva e exaustiva que descreve todos os princípios éticos relativos à investigação clínica em seres humanos e divide-se em secções relativamente a vários pontos:

- Objetivos deontológicos médicos: os médicos devem reger-se pelas premissas "A saúde do meu doente será a minha primeira preocupação" e "Um médico deve agir no melhor interesse do doente quando presta cuidados de saúde".(15)
- Comissão de ética: a comissão de ética é uma comissão de funcionamento transparente e independente de qualquer investigador ou patrocinador. O protocolo do estudo deve conter uma declaração das considerações éticas e deve ser indicado de que forma estão presentes os princípios da declaração de Helsínquia. Este protocolo tem de ser submetido para análise, comentários, orientação e aprovação da comissão de ética antes do início do estudo. Para a aprovação, devem ser tidas em conta as leis e regulamento do país ou países onde decorrerá a investigação, assim como as normas e padrões internacionais aplicáveis, desde que não conduzam a uma redução ou eliminação das proteções previstas na Declaração de Helsínquia. A comissão tem o direito de monitorizar os estudos e para isso o investigador deve facultar à comissão as informações necessárias à monitorização, especialmente informações relativamente a reações adversas graves. Qualquer alteração ao protocolo submetido tem de ser aprovada pela comissão e no final da investigação os investigadores têm de submeter um relatório final do estudo.(15)
- Consentimento informado: o consentimento informado consiste na decisão declarada em participar num estudo clínico, tomada livremente e voluntariamente pelo participante. Antes de tomada qualquer decisão, o participante é informado acerca das finalidades, métodos, fontes de financiamento e possíveis conflitos de interesses, potenciais riscos do estudo e outros aspetos relevantes do estudo. O indivíduo tem de ser informado sobre o seu direito a recusar-se a participar no estudo sem qualquer represália. Após garantir que o potencial participante compreendeu toda a informação, deve-se obter o consentimento, preferencialmente por escrito. Caso o potencial participante não tenha capacidade de decisão, deve ser pedido o consentimento ao seu representante legal. (15,16)
- Qualidade da investigação: uma investigação clínica deve ser realizada com parâmetros de qualidade, de modo a promover e proteger a saúde, o bem-estar e os direitos dos doentes.(15)

Alguns anos após a elaboração da Declaração de Helsínquia, foi criada, nos Estados Unidos da América, a *National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research*, que redigiu o *Belmont report*. Este documento surgiu na sequência de eventos desastrosos no âmbito de investigações clínicas, que puseram em causa os princípios éticos dos investigadores. Este relatório teve como objetivo identificar os princípios éticos que devem motivar a condução da investigação clínica envolvendo humanos, e criar *guidelines* que assegurassem que os estudos seguissem esses princípios. (17)

Para isso, a comissão considerou:

- Os limites entre a investigação biomédica e comportamental e a rotina da prática médica;
- O papel da avaliação risco-benefício na avaliação da adequabilidade dos estudos envolvendo humanos;
- *Guidelines* apropriadas para a seleção dos indivíduos participantes
- A origem e definição do consentimento informado

Com estes tópicos, o *Belmont report* assegurou três princípios major que asseguram a qualidade ética: responsabilidade pela dignidade humana, beneficência e justiça.(17)

Na Europa, a EMA (*European Medicines Agency*) criou, em 1996, com base na Declaração de Helsínquia, as *guidelines* ICH-GCP (*International conference of harmonization – Good clinical practices*). As GCP são definidas como um padrão internacional de qualidade ética e científica para a elaboração, condução, registo e documentação de dados de investigações que envolvam seres humanos. O cumprimento das GCP garante os direitos, segurança e bem-estar dos participantes. (18)

As GCP dividem-se em vários capítulos, onde são descritas as funções dos comités de ética, do investigador, do promotor, e também a documentação, como o protocolo do ensaio clínico, a brochura do investigador e outros documentos essenciais para a condução de um ensaio clínico. (18)

Com esta *guideline* pretendeu-se criar um padrão de uniformização para a União Europeia, Japão e Estados Unidos da América, para facilitar a aceitabilidade de dados clínicos pelas autoridades destes países. (18)

A Diretiva 2001/20/CE estabelece as boas práticas clínicas para a condução de ensaios clínicos de medicamentos para uso humano. Esta diretiva, realça também o cumprimento da Declaração de Helsínquia e define todos os critérios a cumprir na realização de ensaios clínicos. Embora os dispositivos médicos não estejam considerados ao longo da Diretiva, entende-se

que, uma vez que geralmente os medicamentos envolvem mais risco que os dispositivos médicos, aplica-se a mesma legislação.

Em 2014, é publicada a Lei n.º 21/2014 de 16 de abril (atualmente alterada pela Lei n.º 73/2015, de 27 de Julho) que aprova a lei da investigação clínica e que abrange as disposições da Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de Abril e da Diretiva 2007/47/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de Setembro, no que respeita aos estudos clínicos com dispositivos médicos (cf. 3 – Enquadramento Regulamentar). Esta lei divide-se em 10 capítulos, que englobam os critérios de seleção dos participantes, os responsáveis pela realização do estudo, os requisitos legais e documentais do estudo, o papel da comissão de ética e todas as disposições necessárias à realização do estudo.

Uma questão ética a ter em consideração em qualquer estudo clínico é a proteção de dados dos participantes. A Deliberação n.º 1704/2015 estabelece o tratamento dos dados pessoais recolhidos no âmbito de investigação clínica.

Apesar do objetivo primário da investigação clínica seja gerar conhecimento, essa finalidade nunca prevalece sobre os direitos e interesses individuais dos participantes na investigação.(15)

Embora seja conhecido que, na prática clínica, as investigações clínicas podem envolver riscos, segundo a Declaração de Helsínquia, estudos em humanos só se devem realizar se a importância da investigação superar o risco envolvido no estudo, devendo todos os moldes do estudo estarem descritos e justificados. Deste modo, devem ser tomadas medidas para minimizar ao máximo os riscos a que as pessoas envolvidas no estudo possam estar sujeitas e os riscos que surgirem devem ser monitorizados, avaliados e documentados pelos investigadores.(15)

Em Portugal, nos estudos com dispositivos médicos, a Comissão de Ética Competente (CEC) é a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC). (cf. 5.1) (16)

2.3. Objetivo

O objetivo de uma investigação clínica é a realização de uma avaliação das especificações de segurança e desempenho funcional de um determinado dispositivo médico e avaliar se o mesmo é adequado para o efeito na população a que se destina.(12)

2.4. Metodologia

2.4.1. EN ISO 14155:2011 "*Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice*" (19)

As normas ISO, elaboradas pela *International Organization for Standardization*, têm como objetivo melhorar e padronizar a qualidade de produtos e serviços.

A EN ISO 14155:2011 "*Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice*" define as boas práticas clínicas para o *design*, condução, registo e comunicação de investigações clínicas em humanos para determinar a segurança e o desempenho funcional.

Os princípios estabelecidos na norma devem ser seguidos na medida do possível, dependendo da natureza da investigação clínica e dos requisitos da legislação nacional. A EN ISO 14155:2011 especifica os requisitos gerais destinados a proteger os direitos, segurança e bem-estar dos humanos, assegurar a conduta científica da investigação clínica e a credibilidade dos resultados, definir as responsabilidades do promotor e do investigador principal e auxiliar o promotor, investigadores, comitê de ética, autoridades competentes e outros organismos envolvidos na avaliação da conformidade de dispositivos médicos.

A norma divide-se em 6 secções que abordam os vários aspetos essenciais para a condução de uma investigação clínica, como descrito na tabela 1 (cf. anexo II).

Secções principais da norma EN ISO 14155:2011	
Ethical considerations	*Suspension, termination and close-out of the clinical investigation*
Clinical investigation planning	*Responsibilities of the sponsor*
Clinical investigation conduct	*Responsibilities of the principal investigator*

Tabela 1. Secções principais da EN ISO 14155:2011

As considerações éticas são um ponto fulcral em qualquer investigação clínica envolvendo seres humanos. A norma remete para os princípios da Declaração de Helsínquia, como descrito na secção 2.2.

A secção relativa ao plano da investigação clínica, descreve o modo como deve ser encarada a avaliação de risco, remetendo também para a EN ISO 14971 (*Medical devices - Application of risk management to medical devices*) – deve ser efetuada uma análise de risco de acordo com

esta norma antes da condução do estudo. Nesta secção é também abordada a justificação do *design* da investigação clínica, o plano da investigação clínica e a brochura do investigador, e a informação a constar em cada um deles. A estrutura dos *case report forms* e do plano de monitorização, assim como a seleção do local onde decorre o estudo e os acordos entre as partes envolvidas estão também incluídas nesta secção. É também referido nesta secção a possibilidade da existência de requisitos a nível nacional em relação à rotulagem dos dispositivos médicos para utilização em investigação clínica. Em Portugal esse requisito existe, e todos os DMs utilizado para este fim devem conter na sua rotulagem a menção "Exclusivamente para investigação clínica".(20)

A secção relativa à condução da investigação clínica menciona vários aspetos como requisitos relativos ao local onde decorre o estudo, comunicação de incidentes, documentação associada ao estudo, confidencialidade associada ao estudo e auditorias.

A secção seguinte estabelece os procedimentos de suspensão, cancelamento e encerramento da investigação clínica.

As duas últimas secções definem as responsabilidades do promotor e do investigador principal.

Nos anexos da norma são disponibilizadas estruturas a seguir na elaboração do plano da investigação clínica (CIP), na brochura do investigador (IB), nos *case report forms* (CRFs), no *clinical investigation report*, também os documentos essenciais par a investigação clínica e a categorização dos eventos adversos.

3. Enquadramento regulamentar

3.1. Legislação Europeia e Nacional

Ao nível Europeu existem quatro diretivas, que se dividem por três tipos de DMs, conforme a tabela 2.(21)

Diretiva Europeia	Decreto-Lei Nacional	Tipo de DMs
Diretiva 93/42/CEE do Conselho, de 14 de Junho, com alterações introduzidas pela Diretiva 2007/47/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de Setembro	Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho	DMs em geral
Diretiva 90/385/CEE do Conselho, de 20 de Junho, com alterações introduzidas pela Diretiva 2007/47/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de Setembro	Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho	DMs implantáveis ativos
Diretiva 98/78/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 27 de Outubro	Decreto-Lei n.º 189/2000, de 12 de Agosto	DIVs

Tabela 2. Diretivas Europeias e Decretos-Lei aplicáveis aos DMs

Em Portugal os DMs em geral e os DMs implantáveis ativos encontram-se regulamentados pelo Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho, que transpõe para a legislação nacional a Diretiva 2007/47/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de Setembro. Nesta publicação podemos encontrar todos os aspetos relativos à legislação dos DMs, desde definições, classificação, requisitos para aposição da marcação CE, requisitos para colocação no mercado, investigação clínica, vigilância, entre outros aspetos essenciais ao longo do ciclo de vida do dispositivo.(1)

Relativamente aos DIVs, a Diretiva Europeia aplicável é a Diretiva 98/78/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 27 de Outubro, que é transposta para a legislação Portuguesa pelo Decreto-Lei n.º 189/2000, de 12 de Agosto.

O capítulo V (artigos 12.º a 21.º) do Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho, refere-se à Investigação Clínica com DMs. Neste capítulo encontra-se descrito o procedimento a seguir para dar início a uma investigação clínica, o papel da comissão de ética e o seu parecer, a recusa ou interrupção da investigação clínica por parte da autoridade ou pelo fabricante ou mandatário, medidas urgentes de segurança, remuneração do investigador, contrato financeiro entre o fabricante ou mandatário e o centro de investigação, requisitos para os DMs utilizados na investigação e a fiscalização do cumprimento do conteúdo do Decreto-Lei.(1)

Relativamente à comissão de ética, está ainda definido na Deliberação n.º 514/2010, de 3 de Março, os elementos que devem constar no pedido de parecer à comissão de ética competente, apresentado pelo fabricante enquanto promotor de uma investigação clínica com dispositivos médicos em território nacional. (22)

Em 2014, surge a Lei n.º 21/2014, de 16 de Abril, que aprova a lei da investigação clínica em Portugal. Esta lei compreende o regime da realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano, decorrente da transposição da Diretiva n.º 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de Abril, e o regime da investigação clínica com dispositivos médicos decorrente da transposição parcial da Diretiva n.º 2007/47/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de Setembro. Esta lei regula todos os processos envolvidos nas investigações clínicas, definindo investigação clínica como todos os estudos sistemáticos destinados a descobrir ou verificar a distribuição ou o efeito de fatores de saúde, de estados ou resultados em saúde, de processos de saúde ou de doença, do desempenho e, ou, segurança de intervenções ou da prestação de cuidados de saúde. (16)

O artigo 33.º da Lei n.º 21/2014, de 16 de Abril é destinado aos estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos e refere as premissas a cumprir pelas entidades envolvidas.

3.2. *Guidelines* da Comissão Europeia

Além da legislação Europeia e Nacional, existem *guidelines* e documentos informativos fornecidos pela Comissão Europeia para apoiar as atividades relacionadas com DMs. As MEDDEVs são *guidelines* que estabelecem as abordagens que deverão ser seguidas quer pelos fabricantes, quer pelos organismos notificados envolvidos no procedimento de avaliação da conformidade de um DM.(23)

As MEDDEVs são elaboradas por entidades responsáveis por proteger a saúde pública, em conjunto com vários intervenientes, como associações internacionais, associações de profissionais de saúde, organismos notificados e organizações europeias de normalização, de

acordo com requisitos das diretivas europeias. Embora estas *guidelines* não tenham força legal, espera-se que as suas orientações sejam seguidas, de modo a garantir uma uniformização da interpretação dos requisitos das diretivas.(23)

Relativamente à investigação clínica e avaliação clínica com dispositivos médicos, existem quatro MEDDEVs:

- MEDDEV 2.7/1 – Avaliação clínica – Guia para fabricantes e organismos notificados segundo as Diretivas 90/385/EEC e 93/42/EC (Junho de 2016);
- MEDDEV 2.7/2 – *Guideline* para as Autoridades Competentes para a validação/avaliação de investigação clínica segundo as Diretivas 90/385/EEC e 93/42/EC (Setembro de 2015);
- MEDDEV 2.7/3 – Investigação clínica – notificação de efeitos adversos graves segundo as Diretivas 90/385/EEC e 93/42/EC (Maio de 2015);
- MEDDEV 2.7/4 – *Guideline* em investigações clínicas: guia para fabricantes e organismos notificados (Dezembro de 2010)

4. Importância/necessidade da Investigação Clínica com Dispositivos Médicos

4.1. O que está na lei

A investigação clínica com DMs é um requisito legal que qualquer fabricante de DMs deve cumprir. A investigação clinica pode dividir-se em investigação clínica pré-comercialização, em que os dados obtidos estarão no âmbito da obtenção da marcação CE e pretendem verificar se, nas condições normais de utilização, o nível de desempenho funcional do DM corresponde ao atribuído, ou pós-comercialização, com a finalidade de determinar eventuais efeitos indesejáveis em condições normais de utilização e avaliar a existência de riscos em relação ao funcionamento previsível do DM (*post-market survaillence*).(1)

4.2. Importância da regulação

A regulação da investigação clínica com DMs assegura a uniformização de critérios de modo a garantir a segurança das partes envolvidas e a qualidade e rigor da investigação produzida e dos dados obtidos.

O cumprimento da regulação permite também a uniformização do processo de avaliação da investigação clínica, quer pela Autoridade Competente, pela CEIC, e pelo Organismo Notificado.

4.3. Evidências Científicas para segurança e desempenho

4.3.1. Pré-mercado

Todos os acontecimentos adversos graves devem ser integralmente registados e comunicados imediatamente ao INFARMED I.P. e a todas as autoridades competentes dos Estados membros em que se realiza a investigação clínica.

De acordo com o artigo 22º da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, o investigador deve comunicar ao promotor qualquer acontecimento adverso grave no prazo máximo de 24 horas. Após esta comunicação, o investigador dispõe do prazo máximo de 5 dias para apresentar ao promotor um relatório escrito pormenorizado. O promotor deve assegurar que, quer o INFARMED, I. P. (e outras autoridades competentes envolvidas), quer a CEIC, são notificadas no prazo máximo de 2 dias após o promotor ter tido conhecimento do acontecimento adverso.

Também situações relativas a defeitos dos DMs que poderiam ter originado um acontecimento adverso grave e novos dados relativos a qualquer acontecimento grave, devem ser registados e notificados à CEIC e às autoridades competentes no prazo máximo de 7 dias após ter tido conhecimento da situação.(16)

O INFARMED, I. P. recomenda que para a notificação de efeitos adversos graves seja utilizado o formulário anexo à MEDDEV 2.7/3 (cf. anexo III) e o promotor deve enviar também o relatório cumulativo anual de segurança, com a compilação dos dados obtidos e análise crítica.(24)

4.3.2. Pós-mercado

Relativamente à comunicação dos acontecimentos adversos nos estudos pós-comercialização, o fabricante ou promotor deve notificar à autoridade competente o relatório anual cumulativo de segurança, tendo em consideração que, dependendo do decorrer do estudo, pode ser necessária outra periodicidade deste relatório. Deve ainda se enviado o formulário harmonizado a nível europeu para notificação de eventos adversos, disponível na MEDDEV 2.12/1. (24)(25)

Como parte do sistema de qualidade do fabricante, um plano de *post-market surveillance* é a chave para identificar e investigar riscos residuais associados ao uso dos dispositivos médicos no mercado. Estes riscos residuais devem ser investigados e avaliados na fase pós mercado, através de estudos de *Post-Market Clinical Follow-up* (PMCF). (26)

O objetivo da recolha de dados através do *post-market surveillance* e durante os estudos de PMCF, não é substituir os dados de pré-mercado, necessários para demonstrar a conformidade do DM, mas sim, atualizar a avaliação clínica durante o ciclo de vida do DM e garantir a manutenção da segurança e desempenho do produto.(26)

O Sistema Nacional de Vigilância de Dispositivos Médicos envolve um conjunto de regras e meios materiais e humanos, orientadas para a recolha sistemática de informação referente à segurança da utilização dos dispositivos médicos em humanos e à sua avaliação científica, tendo como principal objetivo a proteção da saúde pública.(25)

De modo a completar o seu objetivo, o Sistema Nacional de Vigilância de Dispositivos Médicos tem como função minimizar os riscos resultantes da utilização de DMs, através de um sistema preparado para a deteção de incidentes relativos ao próprio DM, às condições em que são colocados à disposição do utilizador e ao seu manuseamento e utilização. Além disto, é também assegurada a implementação de medidas preventivas ou corretivas de modo a garantir a proteção da saúde dos utilizadores.(1)

5. Impacto dos novos Regulamentos

Em 2012, cerca de 20 anos após a entrada em vigor da Diretiva 90/385/CEE do Conselho, de 20 de Junho de 1990 e da Diretiva 93/42/CEE do Conselho, de 14 de Junho de 1993, que constituem as diretivas da União Europeia relativamente aos Dispositivos Médicos, verificou-se a necessidade de rever aprofundadamente o quadro normativo, de modo a serem estabelecidas normas robustas, transparentes, previsíveis e sustentáveis para os dispositivos médicos, com o propósito de garantir, não só um nível de segurança elevado, mas também o acesso à inovação. (27)

Também os dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*, que são regulados pela Diretiva 98/79/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de Outubro de 1998, foram alvo de uma revisão global, com os mesmos fundamentos que a revisão da regulamentação dos DMs em geral.(28)

No dia 5 de Maio de 2017 foram publicados no Jornal Oficial da União Europeia, os novos regulamentos europeus aplicáveis aos DMs:

- 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;
- Regulamento (UE) 2017/746 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de abril de 2017, relativo aos dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro* e que revoga a Diretiva 98/79/CE e a Decisão 2010/227/UE da Comissão.

O período de transição para a aplicação do Regulamento dos dispositivos médicos é de 3 anos (Maio de 2020), enquanto para a aplicação do Regulamento dos dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro* é de 5 anos (Maio de 2022).(29)

Os novos regulamentos têm como objetivo garantir a harmonização dos dispositivos médicos, aumentando o controlo dos produtos e definindo normas de qualidade e segurança, de modo a assegurar a proteção da saúde dos utilizadores. Relativamente à investigação clínica, o novo regulamento visa garantir a robustez e fiabilidade dos dados obtidos e também a proteção da segurança dos participantes das investigações clínicas. Pretende-se também uma maior transparência e equidade nas submissões de investigações clínicas nos vários Estados-Membros. (27)(30)

O processo de avaliação clínica, que se baseia em investigação clínica e/ou avaliação de dados bibliográficos (exceto para os DMs de alto risco, cuja investigação clínica é obrigatória),

é alvo de uma regulamentação mais rigorosa. A utilização de dados bibliográficos de um DM equivalente só poderá ser considerada se existir um contrato claro entre o fabricante do dispositivo em avaliação e o fabricante do dispositivo de estudo nos dados bibliográficos, que comprove o acesso à totalidade da a documentação técnica.(27)

O novo regulamento propõe o acompanhamento clínico contínuo ao longo do ciclo de vida do DM, através da realização de um plano de acompanhamento clínico pós-comercialização (ACPC), que deve incluir estudos pós-comercialização que demonstrem o grau de segurança e desempenho do dispositivo.(27)

Também o Banco de Dados Europeus sobre Dispositivos Médicos (EUDAMED) é alvo de nova proposta regulamentar com o objetivo de aumentar a transparência a nível Europeu, racionalizar e facilitar a troca de informação entre operadores económicos, organismos notificados ou promotores e os Estados-Membros, assim como entre os Estados-Membros e a Comissão Europeia. A base de dados eletrónica sobre as investigações clínicas servirá como um instrumento de cooperação e comunicação entre os Estados-Membros, que permitirá aos promotores apresentar um único pedido a vários Estados-Membros, notificar acontecimentos adversos graves, defeitos dos DMs e atualizações. Para os DMs de classe III e implantáveis (com exceção de DMs feitos por medida e DMs experimentais) está prevista a existência de um resumo, elaborado pelo fabricante, dos principais aspetos de segurança, desempenho clínico e o resultado da avaliação clínica, que o utilizador do DM poderá ter acesso através do EUDAMED. (27)

Além da evolução do EUDAMED, está prevista também a criação de um sistema eletrónico relativo a investigações clínicas. Para isso, a Comissão Europeia e os Estados-Membros deverão gerir e manter um sistema eletrónico que permita a criação de números únicos de identificação de investigações clínicas e que seja utilizado para submissão de pedidos referentes a investigações clínicas, para trocas de informações entre a Comissão Europeia e os Estados-Membros, para informações comunicadas pelo promotor, para comunicação de efeitos adversos graves, defeitos em dispositivos e para recolher os relatórios de investigação clínica e os respetivos resumos. (27),(31)

Deverá ocorrer uma interoperabilidade entre este sistema e a base de dados da EU para os ensaios clínicos de medicamentos de uso humano, não só para garantir a *compliance* dos estudos de produtos combinados (DM e medicamento), mas também para salvaguardar a proteção de dados pessoais dos participantes das investigações clínicas. (27)

O sistema eletrónico relativo a investigações clínicas vem possibilitar a apresentação de um pedido único que investigações clínicas que decorram em mais de um Estado-Membro, aumentando assim a eficiência e eficácia do processo de submissão. Neste pedido, o promotor deverá propor um dos Estado-Membro como Estado-Membro coordenador. (27)

Para garantir uma uniformização quanto à estratégia do desenvolvimento das investigações clínicas, está prevista a criação de um painel de peritos clínicos, nomeados pela Comissão e pelo Grupo de Coordenação dos Dispositivos Médicos, os quais podem ser consultados pelo fabricante ou pelo promotor antes de uma avaliação e/ou investigação clínica. Os peritos emitirão aconselhamento e pareceres científicos, técnicos e clínicos e terão um especial impacto nos produtos inovadores. (27)

Em Portugal, a Lei n.º 21/2014, de 16 de Abril introduziu a possibilidade da realização de investigações clínicas em que o promotor não seja o fabricante. No novo regulamento é também sugerida esta situação, embora com a ressalva que cada Estado-Membro pode ou não aplicá-la às investigações clínicas realizadas no seu território. Com a aplicação deste conceito de promotor, surgiram em Portugal as investigações clínicas de carácter não regulamentar, isto é, investigações clínicas com DMs que não têm como objetivo sustentar a aposição da marcação CE nem acompanhar a vida do dispositivo pós-comercialização. O novo regulamento abrange as investigações clínicas de carácter não regulamentar de modo a padronizar todos os tipos de investigações clínicas com DMs relativamente à sua robustez e transparência.(16,27)

A antecipar a publicação do novo regulamento, foi também publicada a revisão 4 da MEDDEV 2.7/1, em Junho de 2016, de modo a clarificar e alterar alguns pontos, como resposta às exigências futuras.

Nos processos de avaliação clínica para marcação CE, é necessário a elaboração de um relatório de avaliação clínica (RAC), para demonstrar a existência de "evidência clínica suficiente" para mostrar a conformidade com os requisitos essenciais relativos ao desempenho clínico e segurança, assim como identificar aspetos a serem abordados através da vigilância pós-mercado (PMS). Na fase de pós-comercialização, os dados de PMS devem ser revistos para confirmar continuamente o perfil risco/benefício e a segurança e desempenho do dipositivo.

A nova versão da MEDDEV 2.7/1 clarifica que sempre que exista informação de desempenho e segurança que não se consiga aferir por outros métodos (ex: análise de risco, análise da literatura científica), o fabricante deve realizar investigação clínica com o DM em questão.

A investigação clínica é obrigatória para DM implantáveis, é muito recomendável para tecnologias novas e pouco estabelecidas, em casos em que o *design* do produto inclui uma nova tecnologia (*update*) e caso existam diferentes finalidades e indicações para uma tecnologia já existente.

6. Investigação Clínica em Portugal

6.1. Entidades envolvidas e responsabilidades

6.1.1. Autoridade Competente – INFARMED, I.P.

O INFARMED, I. P., como Autoridade Competente, faz o registo de todas as notificações relativamente à realização de estudos clínicos, uma vez que a sua realização é necessariamente antecedida de um parecer favorável quer do INFARMED, I. P., quer da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC). O parecer favorável é emitido no prazo de 30 dias após a submissão do pedido pelo promotor e sem este parecer o estudo não pode ser realizado.(16) (32)

A autoridade competente deve verificar, através de ações de fiscalização, o cumprimento de todos os requisitos aplicáveis no âmbito do estudo clínico, podendo para isso inspecionar os locais onde se realiza a investigação clínica, bem como os laboratórios utilizados, o local de fabrico do DM e as instalações do fabricante. (1)

No decorrer destas ações, a autoridade competente pode proceder à recolha e apreensão de documentação e registos relacionados com a investigação e à selagem de locais onde se encontre documentação e outros elementos que podem ser uma eventual prova. Após a inspeção a autoridade elabora um relatório que é colocado à disposição da entidade inspecionada e que poderá ser solicitado por outras autoridades competentes, pela comissão europeia ou pela CEIC.(1)

Após a aprovação, caso surjam mudanças ao protocolo, o promotor deve solicitar à CEIC e ao INFARMED, I. P. essa alteração e o estudo só pode continuar após a emissão do parecer favorável, que será emitido no prazo de 20 dias. (13)

O INFARMED, I. P., ou a CEIC podem suspender ou revogar a autorização para a realização de um estudo clínico, se existirem evidências de que deixaram de estar reunidas as condições que levaram à emissão do parecer favorável, ou se existirem dúvidas quanto à segurança ou fundamento científico do estudo clínico.(13)

6.1.2. Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC)

A realização de estudos clínicos é obrigatoriamente precedida de parecer favorável da Comissão de Ética Competente (CEC), a emitir no prazo de 30 dias, sem o qual o estudo não pode ser realizado. Nos estudos com intervenção de dispositivos médicos, a CEC é a CEIC, que emite um parecer único, salvo se esta designar uma CES para o efeito.

O promotor deve solicitar à CEC a modificação substancial do protocolo, e o estudo clínico só pode prosseguir de acordo com o protocolo alterado após parecer favorável da mesma. A CEC emite o parecer no prazo de 20 dias a contar da data do pedido de modificação do protocolo.

Nos estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos, o promotor notifica ainda o INFARMED, I. P., dos motivos e do teor das alterações propostas.

O INFARMED, I. P. ou a CEIC podem suspender ou revogar a autorização para a realização do estudo clínico se tiverem razões objetivas para considerar que deixaram de estar preenchidas as condições em que se fundamentou o seu parecer ou autorização ou se dispuserem de informação que suscite dúvidas quanto à segurança ou ao fundamento científico do estudo clínico.(13)

6.1.3. Comissão Nacional de Proteção de Dados

Antes de ser iniciada uma investigação clínica, deve ser efetuada uma notificação à Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPD). Esta notificação é realizada através do preenchimento de um formulário online (cf. Anexo IV) e do pagamento de uma taxa.(33)

A CNPD avalia a categoria dos dados a tratar, a recolha dos dados, as condições de legitimidade, evidenciadas pela assinatura do consentimento livre e informado, as medidas de segurança, o sigilo profissional, a comunicação dos dados, o prazo de conservação da informação, o direito de informação, o direito de acesso e retificação dos dados, a interconexão dos dados e a transferência de dados para países terceiros.(34)

De acordo com a Lei nº 21/2014, de 16 de Abril, a CNPD deverá pronunciar-se num prazo de 30 dias.

6.1.4. Promotor da Investigação Clínica

De acordo com a Lei nº 21/2014, de 16 de Abril, promotor é definido com "a pessoa, singular ou coletiva, o instituto ou o organismo responsável pela conceção, realização, gestão ou financiamento de um estudo clínico". Assim, o promotor de uma investigação clínica poderá ser o fabricante, caso os estudos tenham fins comerciais, ou outras entidades, incluindo o próprio investigador, em estudos com fins não comerciais.(1)(16)(24)

O promotor deverá submeter a documentação necessária para a submissão do estudo clínico, de acordo com o estabelecido no artigo 33.º da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril.

Para DMs implantáveis, DMs de classe III ou DMs invasivos de classe IIa ou IIb para utilização por longos prazos, o promotor deve solicitar uma autorização para a realização do estudo clínico ao INFARMED, I. P. Para os estudos clínicos com as restantes classes de dispositivos, o promotor deverá apenas notificar o estudo ao INFARMED, I. P.(35)

Por outro lado, todos os estudos com dispositivos médicos carecem de parecer da CEIC.(35)(36)

6.1.5. Centro onde decorre a Investigação Clínica

O centro onde decorre a investigação clínica é normalmente definido pelo promotor do estudo. Este centro pode ser um estabelecimento de saúde, público ou privado, laboratório, ou outro, e deve possuir meio materiais e humanos adequados à realização do estudo.

Deve ser realizado um contrato financeiro entre o promotor e o centro de estudo clínico, sendo o centro responsável por definir os requisitos de aprovação, aprovar e monitorizar o cumprimento do contrato financeiro e disponibilizar os dados relativos à aprovação e execução do contrato financeiro no Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC).(16)

6.2. Documentação necessária para a submissão do estudo

6.2.1. Submissão à Autoridade Competente

A submissão de um estudo clínico com dispositivos médicos ao INFARMED, I.P., deve ser realizada por via eletrónica, através do RNEC(35).

No caso de estudos clínicos pré-mercado, devem ser submetidos os seguintes documentos:

1) Requerimento para a realização de estudo clínico com dispositivos médicos;
2) Ficha para notificação relativa a dispositivos médicos destinados a investigações clínicas (cf. Anexo V);
3) Modelo de Declaração relativa aos dispositivos (cf. Anexo VI);
4) Plano/Protocolo de investigação;
5) Brochura do investigador;
6) Consentimento esclarecido;
7) Comprovativo do seguro;
8) Instruções de utilização e rotulagem;
9) Parecer da CEIC (se disponível no momento da submissão);
10) Curriculum Vitae atualizado do investigador principal de cada centro;
11) Guia de pagamento de taxa e comprovativo de pagamento de taxa.

Caso o DM em estudo já tenha marcação CE, mas que vá ser estudado para uma finalidade diferente da prevista no procedimento de avaliação da conformidade inicial, deverá também ser entregue:

1) Cópia da Declaração CE de Conformidade,
2) Cópia da rotulagem;
3) Cópia das instruções de utilização;
4) Cópia do Certificado CE de Conformidade (se aplicável).

Nos casos de estudos clínicos pós-mercado, o promotor deve também submeter toda a documentação indicada acima, com exceção do "Modelo de Declaração" e devem entregar também:

1) Informação relativa aos dados relevantes adquiridos no âmbito do plano de monitorização pós-mercado (*post market surveillance* - PMS) e do acompanhamento clínico pós-comercialização (*post market clinical follow-up* - PMCF).

6.2.2. Submissão à Comissão de Ética

A documentação a submeter à CEIC deve ser também submetida através do RNEC e deve incluir as seguintes informações: (35),(37)

1) Informação Administrativa

1.1 – Informação Geral

1.1.1 – Requerimento

1.1.2 – Carta de Representação assinada pelo promotor (fabricante ou outro)

1.1.3 – Lista das Autoridades Competentes dos Estados Membros envolvidos, às quais foi submetido o pedido.

1.1.4 - 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.

1.1.5 - Ficha para notificação relativa a dispositivos médicos destinados a investigações clínicas

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

1.1.7 – Comprovativo do pagamento da taxa

1.2 – Informação Específica

1.2.1 – Participantes

1.2.1.1 – Consentimento Esclarecido

1.2.1.1.1 – Formulário do Consentimento Esclarecido

1.2.1.1.2 – Folheto Informativo

1.2.1.1.3 – Informação sobre a pessoa de contacto (mencionada no Folheto informativo para os participantes e Formulário de consentimento esclarecido)

1.2.1.2 – Modalidade de Recrutamento

1.2.2 – Instalações

1.2.2.1 – Condições do centro para a realização do estudo assinado pelo Diretor de Serviço

1.2.2.2 – Autorização do(s) Conselhos de Administração da (as) instituição (ões) onde se realiza a investigação

1.2.3 – Pessoal

1.2.3.1 – CV dos Investigadores

1.2.4 – Aspetos Financeiros

1.2.4.1 – Seguros E Indemnizações

1.2.4.2 – Compensações/pagamentos

1.2.4.3 – Contratos

2) Protocolo ou "Plano de investigação clínica"

2.1. – Plano de investigação clínica + Adendas

2.2 – Resumo do Plano de investigação clínica em português

2.3 – Informação Complementar

2.3.1 – Ensaios Clínicos com o(s) mesmo(s) DM (s)

2.3.2 – Avaliação Científica

2.3.3 – Avaliação Ética

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) e todos os dados adquiridos após a marcação CE ou "Instruções de Utilização"

3.3 – Informação Complementar

Conclusão

Os dispositivos médicos assumem atualmente um papel fundamental ao nível da saúde da população, existindo mais de 500000 DMs e DIVs no mercado. Assim, é extremamente importante garantir a sua segurança e que o desempenho funcional corresponde ao determinado pelo fabricante. (38)

Ao contrário dos medicamentos, os DMs não estão sujeitos a uma autorização prévia à colocação no mercado por parte da Autoridade Competente, mas sim a uma avaliação por parte de um Organismo Notificado devidamente acreditado para esse efeito, de modo a garantir que os DMs cumprem com os requisitos das Diretivas Europeias aplicáveis. Apenas os DMs de classe mais baixa - classe I de DMs e classe "Outros" de DIVs - não passam por esta avaliação por parte do Organismo Notificado.

A avaliação clínica é uma das etapas do ciclo de vida do DM, sem a qual o produto não pode ser disponibilizado para o mercado. A avaliação clínica pode ser realizada através de um processo de investigação clínica do próprio DM em avaliação, avaliação de investigação clínica ou de estudos científicos um DM equivalente, ou através de relatórios clínicos com o DM em avaliação ou de um DM equivalente.

A investigação clínica no âmbito da avaliação de conformidade de um DM é obrigatória para os DMs de maior classe de risco. Os novos regulamentos dos DMs publicados em Maio de 2017, vêm reforçar e incluir na legislação alguns aspetos que estavam dispersos em *guidelines* com o objetivo de garantir a harmonização dos DMs, nomeadamente no caso da investigação clínica, em que a utilização da literatura científica como forma de responder aos requisitos essenciais está mais condicionada, com o objetivo principal de aumentar a segurança dos utilizadores.

Conclui-se que todos estes critérios levam também a que o rigor a que os medicamentos estão abrangidos se estenda aos DMs

Os dados disponibilizados relativamente ao número de investigação clínica com DMs em Portugal não permite realizar uma análise comparativa, no entanto, verifica-se que o número de estudos tem aumentado desde 2012 até 2017. Podemos ainda concluir que Portugal não é um país muito utilizado para estudos clínicos com DMs, pois as empresas tendem a realizar os seus estudos em países de maior dimensão.

Bibliografia

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

2. *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Clinical investigations of medical devices – guidance for pre-clinical assessors*, Novembro de 2013.

3. Infarmed, I.P., Investigação Clínica com Dispositivos Médicos, http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/investigacao-clinica-avaliacao-funcional/investigacao_clinica, Consulta a 08/02/2017.

4. *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, Borderlines with medical devices*, Fevereiro de 2014.

5. *European Comission, Manual on Borderline and Classification in the Community Regulatoy Framework for Medical Devices*, Setembro de 2015.

6. Infarmed, I.P., Fronteira entre dispositivos médicos e outros produtos, http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/classificacao-e-fronteiras/fronteira_dm_outros_produtos, Consulta a 08/02/2017.

7. Infarmed, I.P., Dispositivos Médicos - Colocação no mercado, http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/colocacao-no-mercado, Consulta a 08/02/2017.

8. Infarmed, I.P., Registo de dispositivos médicos e dispositivos médicos para diagnóstico in vitro, http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/registo-de-dm-e-div, Consulta a 08/02/2017.

9. Infarmed, I.P., CDM - Codificação, http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/registo-de-dm-e-div, Consulta a 08/02/2017.

10. Infarmed, I.P., Dispositivos Médicos - Aquisição e utilização, http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao, Consulta a 08/02/2017.

11. Infarmed, I.P., Dispositivos Médicos - Supervisão do mercado, http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/supervisao-do-mercado, Consulta a 08/02/2017.

12. *European Comission. Directorate General for Health and Consumers, Guidelines on Clinical Investigation: A Guide for Manufacturers and Notified Bodies*, Dezembro 2010.

13. Infarmed, I.P., Estudos clínicos de dispositivos médicos, http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/investigacao-clinica-avaliacao-funcional/dm_meio_clinico_humano_adequado, Consulta a 09/07/2017.

14. ética in Dicionário infopédia da Língua Portuguesa com Acordo Ortográfico [em linha]. Porto: Porto Editora, 2003-2017. [consult. 2017-03-12 19:51:52]. Disponível na Internet: https://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa/ética.

15. *World Medical Association, Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html, Consulta a 18/01/2016.

16. Lei n.º 21/2014, de 16 de Abril.

17. *U.S. Department of Health & Human Services (HHS), The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research* (1979), https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html, Consulta a 13/03/20.

18. *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Guideline for Good Clinical Practice*, June 1996, http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_.

19. ISO 14155:2011, *Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice.*

20. Avadis, D. (2016), *Clinical Investigational Studies for Medical Devices in Europe*, EMERGO.

21. Apontamentos cedidos pela Professora Orientadora.

22. Deliberação n.º 514/2010, de 3 de Março.

23. *European Comission, Medical Devices - Guidance*, http://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/guidance_en, Consulta a 06/06/2017.

24. Infarmed I.P., Perguntas frequentes - Dispositivos Médicos - Investigação clínica, http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/dm/dm_investigacao, Consulta a 09/02/2017.

25. *European Comission, MEDDEV 2.12/1 rev. 8 (January 2013) – Guidelines on a Medical Devices Vigilance System.*

26. *European Comission, MEDDEV 2.12/2 rev. 2 (January 2012) – Guidelines on Medical Devices - Post Market Clinical Follow-up Studies.*

27. Conselho da União Europeia, Proposta de regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho relativo aos dispositivos médicos, http://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-12040-2015-REV-1/pt/pdf, Consulta a 10/02/2016.

28. Conselho da União Europeia, Proposta de regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho relativo aos dispositivos médicos para diagnóstico in vitro, http://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-12042-2015-INIT/pt/pdf, Consulta a 10/02/2016.

29. Infarmed, I.P., Circular Informativa N.º 047/CD/100.20.200 - Nova legislação aplicável aos Dispositivos Médicos, http://www.infarmed.pt/documents/15786/1878988/Nova+legisla%C3%A7%C3%A3o+aplic%C3%A1vel+aos+Dispositivos+M%C3%A9dicos/0bef835c-9244-416b-9769-.

30. Conselho Europeu Conselho da União Europeia, Dispositivos médicos: Conselho mandata a Presidência para iniciar conversações com o PE, http://www.consilium.europa.eu/pt/press/press-releases/2015/09/23-medical-devices/, Consulta a 10/02/2016.

31. Conselho Europeu Conselho da União Europeia, Dispositivos médicos: Conselho prepara-se para conversações com PE, http://www.consilium.europa.eu/pt/press/press-releases/2015/06/19-medical-devices-council-ready-talk-with-ep/, Consulta a

10/02/2016.

32. Infarmed, I.P., Estudos clínicos de dispositivos médicos, http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS/INVESTIGACAO_CLINICA_AVALIACAO_FUNCIONAL/INFORMACAO_DIRIGIDA_FABRICANTES_INVESTIGACAO_CLINICA_DM, Consulta a 12/01/2016.

33. Comissão Nacional de Proteção de Dados, Notificação Eletrónica de tratamento de dados https://www.cnpd.pt/bin/legal/forms.htm, Consulta a 10/07/2017.

34. Deliberação n.º 1704/2015 - Aplicável aos tratamentos de dados pessoais efetuados no âmbito de Investigação Clínica.

35. RNEC - Registo Nacional de Estudos Clínicos, http://www.rnec.pt/pt_PT, Consulta a 05/07/2017.

36. Infarmed, I.P., Informação dirigida Fabricantes Investigação Clínica DM, http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/investigacao-clinica-avaliacao-funcional/informacao_dirigida_fabricantes_investigacao_clinica_dm, Consulta a 23/03/.

37. Comissão de Ética para a Investigação Clínica, Instruções de Submissão, http://www.ceic.pt/instrucoes-submissao, Consulta a 06/06/2017.

Anexo I - Declaração para dispositivos médicos de diagnóstico in vitro destinados à avaliação do comportamento funcional

Declaração para dispositivos médicos de diagnóstico in vitro destinados à avaliação do comportamento funcional/ Declaration on IVD medical devices for performance evaluation

(Anexo VIII do Decreto-lei n.º 189/2000, de 12 de Agosto/ Annex VIII – Directive 98/78/CE)

I – Identificação do dispositivo/ Device identification

I.a) Denominação/ Name

Nome/Name:_____

Nomenclaturas aplicáveis/ Nomenclatures
GMDN:_____
EDMS:_____

I.b) Fabricante/Mandatário (se aplicável)
Manufacture/ Authorised representative in EC (if applicable)

Dados relativos ao fabricante:
Nome/ Name:_____

Endereço ou Sede social/ Address:_____

Telefone:_____ **e-mail:**_____ **fax:**_____

Dados relativos ao mandatário:
Nome/ Name:_____

Endereço ou Sede social/ Address:_____

Telefone:_____ e-mail:_____ fax:_____

II – Finalidade da avaliação/ Purpose of the evaluation

_____
_____
_____
_____

III – Motivação técnica ou clínica/ Technical Grounds

_____
_____
_____
_____

IV – Alcance da avaliação e n.º de dispositivos/ Scope of the evaluation and number of devices

_____
_____
_____
_____

V – Lista de laboratórios e instituições participantes/ Laboratories and evaluation Institutions list

_____
_____
_____***Local(is)/**
Place(s):_____
***N.º de sujeitos participantes/ N.er of subjects to be enrolled:** _____

***** Só para dispositivos de autodiagnóstico/ only for self-diagnostic devices.

VI – Data de início e duração prevista/ Starting date and duration

Início/ starting:_____
Duração/Duration:_____

VII – Declaração/ Declaration

Eu (nome), função, abaixo assinado, declaro que:

- o dispositivo (nome) destinado à avaliação funcional está em conformidade com os requisitos previsto no Decreto – Lei n.º 189/2000, de 12 de Agosto, excepto no que respeita às questões abrangidas pela avaliação e aos pontos especificamente discriminados na presente declaração, e
- foram tomadas todas as medidas necessárias para a protecção da saúde e segurança dos doentes, utilizadores e de quaisquer outras pessoas.

I (name), (position), hereby declare that:

- the device (name) for performance evaluation complies with the applicable requirements of the Directive 98/79/CE apart from the aspects covered by the evaluation and,
- every precaution has been taken to protect the health and safety of the patient, user and other persons.

Data/ Date:_____
Assinatura/ Signature:_____

Anexo II – Estrutura da Norma EN ISO 14155:2011

EN ISO 14155:2011 - *Clinical investigation of medical devices for human subjects -- Good clinical practice*

1 Scope

2 Normative references

3 Terms and definitions

4 Ethical considerations

- *4.1 General*
- *4.2 Improper influence or inducement*
- *4.3 Compensation and additional health care*
- *4.4 Responsibilities*
- *4.5 Communication with the ethics committee (EC)*
  - *4.5.1 General*
  - *4.5.2 Initial EC submission 4.5.3 Information to be obtained from the EC*
  - *4.5.4 Continuing communication with the EC*
  - *4.5.5 Continuing information to be obtained from the EC*
- *4.6 Vulnerable populations*
- *4.7 Informed consent*
  - *4.7.1 General*
  - *4.7.2 Process of obtaining informed consent*
  - *4.7.3 Special circumstances for informed consent*
  - *4.7.4 Information to be provided to the subject*
  - *4.7.5 Informed consent signature*
  - *4.7.6 New information*

5 Clinical investigation planning

- *5.1 General*
- *5.2 Risk evaluation*
- *5.3 Justification for the design of the clinical investigation*
- *5.4 Clinical investigation plan (CIP)*
- *5.5 Investigator's brochure (IB)*
- *5.6 Case report forms (CRFs)*
- *5.7 Monitoring plan*

5.8 Investigation site selection

5.9 Agreement(s)

5.10 Labelling

5.11 Data monitoring committee (DMC)

6 Clinical investigation conduct

6.1 General

6.2 Investigation site initiation

6.3 Investigation site monitoring

6.4 Adverse events and device deficiencies

6.4.1 Adverse events

6.4.2 Device deficiencies

6.5 Clinical investigation documents and documentation

6.5.1 Amendments

6.5.2 Subject identification log

6.5.3 Source documents

6.6 Additional members of the investigation site team

6.7 Subject privacy and confidentiality of data

6.8 Document and data control

6.8.1 Traceability of documents and data

6.8.2 Recording of data

6.8.3 Electronic clinical data systems

6.9 Investigational device accountability

6.10 Accounting for subjects

6.11 Auditing

7 Suspension, termination and close-out of the clinical investigation

7.1 Suspension or premature termination of the clinical investigation

7.1.1 Procedure for suspension or premature termination

7.1.2 Procedure for resuming the clinical investigation after temporary suspension

7.2 Routine close-out

7.3 Clinical investigation report

7.4 Document retention

8 Responsibilities of the sponsor

8.1 Clinical quality assurance and quality control

8.2 Clinical investigation planning and conduct

8.2.1 Selection of clinical personnel

8.2.2 Preparation of documents and materials

8.2.3 Conduct of clinical investigation

8.2.4 Monitoring

8.2.5 Safety evaluation and reporting

8.2.6 Clinical investigation close-out

8.3 Outsourcing of duties and functions

8.4 Communication with regulatory authorities

9 Responsibilities of the principal investigator

9.1 General

9.2 Qualification of the principal investigator

9.3 Qualification of investigation site

9.4 Communication with the EC

9.5 Informed consent process

9.6 Compliance with the CIP

9.7 Medical care of subjects

9.8 Safety reporting

Annex A (normative) Clinical investigation plan (CIP)

Annex B (normative) Investigator's brochure (IB)

Annex C (informative) Case report forms (CRFs)

Annex D (informative) Clinical investigation report

Annex E (informative) Essential clinical investigation documents

Annex F (informative) Adverse event categorization

Anexo III – Formulário de notificação de efeitos adversos graves - anexo à MEDDEV 2.7/3

Ref. Ares(2016)1982736 - 26/04/2016

MEDDEV 2.7/3 SAE Report Table v2

EUDAMED - ID:							
Title of Clinical Investigation:							
CIP Number:							
Contact person (Name, Address, E-Mail, Telephone Number)				**Device type:**			
MS+NCA Reference Numbers for all participating Countries:				**Reference Member State:**			
No. of Patients enrolled to date total:		**No. of Patients enrolled to date** (date of report) **per country**:		**No. of Invest. Devices used to date total:**		**No. of Invest. Devices used to date per country:**	
Date of Report:	dd/mm/yyyy						

Status: A, M, U	Date Sponsor received Report of SAE (dd/mm/yyyy)	Countrycode	Study Center	Patient ID Code	SAE ID Code	Date of Procedure/ First Use (dd/mm/yyyy)	Date of Event Onset (dd/mm/yyyy)	SAE OR Dev. Def.	Description of event	action/ treatment/patient outcome	**Relationship to Procedure:** not related **OR** unlikely **OR** possible **OR** probable **OR** causal relationship	**Relationship to Investigational Device:** not related **OR** unlikely **OR** possible **OR** probable **OR** causal relationship	**Unanticipated SADE:** Yes **OR** No	**Treatment Arm:** Investigational Device/ Control Group/ blinded/ n.a.	**Event Status:** Resolved/ Resolved with Sequelae/ Ongoing/Death	Date of Event Resolution (dd/mm/yyyy)

Note 1: Submission of this report does not, in itself, represent a conclusion by the sponsor or the competent authority that the content of this report is complete or that the device(s) listed failed in any manner and/or that the device(s) caused or contributed to the alleged death or deterioration in the state of the health of any person.

Note 2: If additional columns are added to this form (for instance to include the opinion of the investigators), please add them next to the existing columns on the right. This form may be subjected to automatic analysis and addition of columns in between may interfere with automatic analysis. Widthening of columns can be applied without alteration of the order.

Anexo IV – Formulário de notificação 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

☐ 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

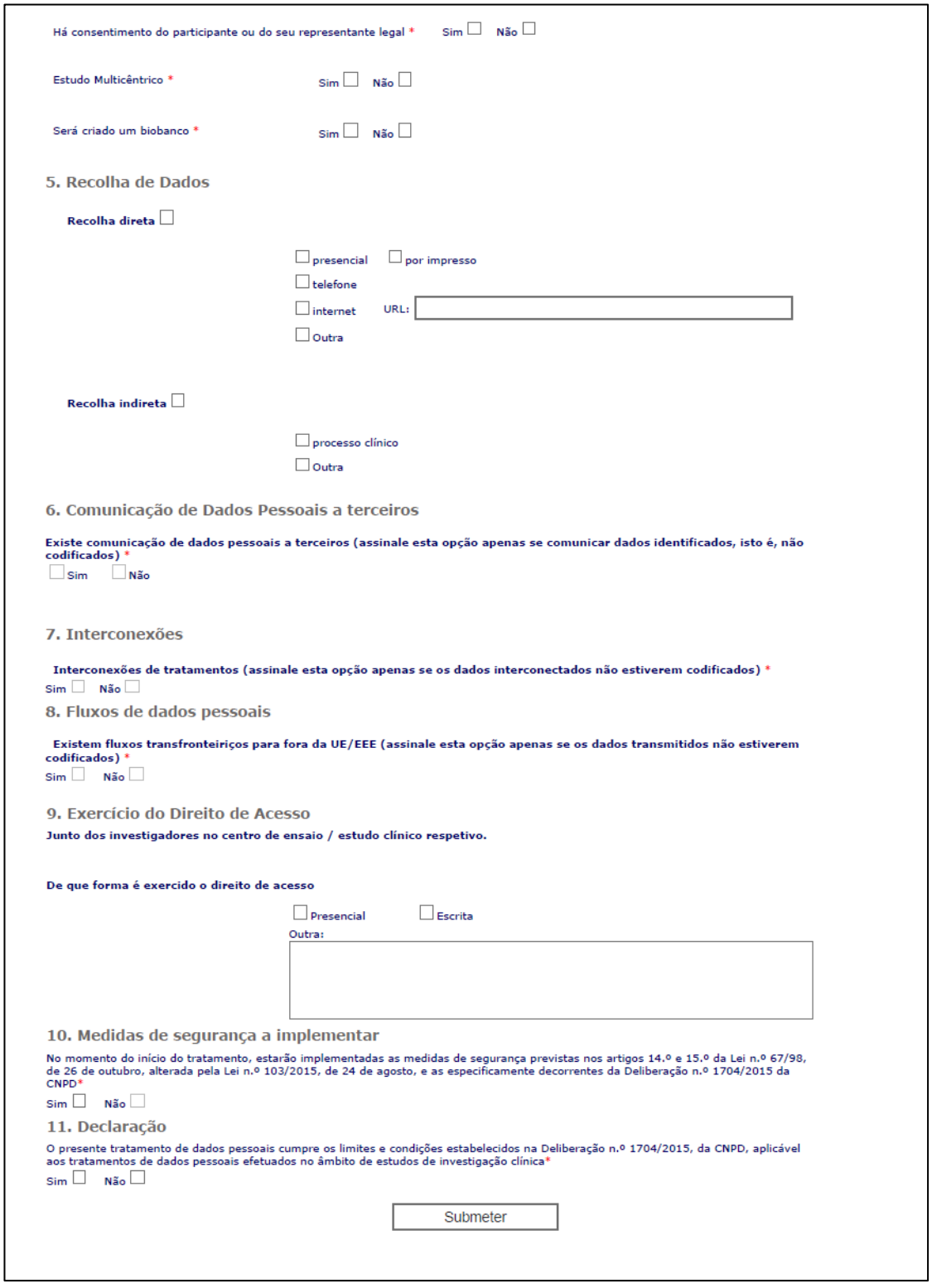
☐ Dados relativos à Atividade Profissional com conexão com a Investigação

☐ 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 URL:
☐ Outra

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 ☐

Submeter

Anexo V – Modelo de Declaração relativa aos dispositivos médicos destinados a estudos clínicos

Declaração relativa a dispositivos médicos/ dispositivos médicos implantáveis ativos destinados a estudos clínicos pré-mercado com intervenção

(modelo)

Nome do fabricante:

_____

_____

Endereço/sede social:

_____

_____

Declara:

- Que o(s) dispositivo(s) médico(s)/ dispositivo(s) médico(s) implantável(eis) ativo(s) em estudo (mencionar os dispositivos)

_____

_____

_____

cumpre(m) com os requisitos essenciais estabelecidos no Anexo I da Diretiva 93/42/CEE / Diretiva 90/385/CEE, na sua atual redação, e no Decreto-Lei N.º 145/2009, de 17 de junho, que lhe são aplicáveis, excetuando os aspetos que são objeto do estudo, e que quanto a estes últimos, foram tomadas todas as precauções para proteger a saúde e a segurança do doente e utilizadores do dispositivo médico;

- Que realizará o estudo clínico em conformidade com o estabelecido na Declaração de Helsínquia, adotada pela 18ª Assembleia Médica Mundial (última versão);
- Que efetuará o estudo clínico no estrito respeito pelo princípio da dignidade da pessoa humana e dos seus direitos fundamentais e que os direitos dos participantes no estudo clínico prevalecerão sempre sobre os interesses da ciência e da sociedade;
- Que na realização do estudo clínico, serão ser tomadas todas as precauções no sentido do respeito da privacidade do indivíduo e da minimização de eventuais danos para os seus direitos de personalidade e para a sua integridade física e mental;
- Que o estudo clínico será concebido, realizado, registado e notificado e os seus resultados revistos e divulgados de acordo com os princípios das boas práticas clínicas, aplicáveis ao setor, designadamente a norma europeia EN ISO 14155, e nos termos estabelecidos na Lei n.º 21/2014, de 16 de Abril;
- Que o estudo clínico será realizado de acordo com um protocolo adequado, correspondente ao estado atual da ciência e da técnica, definido de modo a confirmar ou a refutar as afirmações do fabricante sobre o dispositivo médico, devendo ainda incluir um número de observações suficiente para garantir a validade científica das conclusões;

- Que vai utilizar no estudo processos adequados ao dispositivo em investigação;
- Que efetuará o estudo em circunstâncias equivalentes às que se registariam em condições normais de utilização do dispositivo;
- Que o estudo será realizado sob a responsabilidade de um médico ou técnico qualificado e autorizado para o efeito e num ambiente adequado, e que esse investigador proposto cumprirá as exigências legais e regulamentares aplicáveis;
- Que será estabelecido e mantido um sistema de monitorização ativo do estudo clínico;
- Que efetuará o estudo sob consentimento informado de cada um dos participantes;
- Que será contratado um seguro que cubra a responsabilidade civil do promotor, do investigador, da respetiva equipa e do proprietário ou órgão de gestão do centro de investigação.

Compromete-se:

- A registar e a comunicar integralmente ao INFARMED, I.P. e às demais autoridades competentes dos Estados membros envolvidos, quaisquer acontecimentos adversos graves ocorridos, nos termos estabelecidos no artigo 22º da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril;
- A manter à disposição das entidades com competência fiscalizadora os relatórios escritos, onde deverá estar incluída uma avaliação crítica de todos os dados recolhidos durante o estudo clínico, assinado pelo médico ou pelo técnico qualificado;
- A manter por um período mínimo de 5 anos ou, no caso dos dispositivos implantáveis, de 15 anos, todas as informações pertinentes relativas ao dispositivo médico, incluindo a presente Declaração, para efeitos de inspeção.

Data: ____/_____/_____

Assinatura do fabricante

Anexo VI – Ficha para notificação relativa a dispositivos médicos destinados a investigações clínicas

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.):

M-D-103/2/NET

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		Internacional		Multicênctrico	

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:

M-D-103/2/NET

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:

M-D-103/2/NET

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:

M-D-103/2/NET