

Documento Orientador CEIC sobre

O DISPOSITIVO MÉDICO NO ÂMBITO DE ESTUDOS CLÍNICOS COM INTERVENÇÃO

O objetivo deste documento é o estabelecimento de critérios para a disponibilização do Dispositivo Médico (DM), pelo Promotor, durante a realização de um Estudo Clínico com utilização de DM.

1. ENQUADRAMENTO

É reconhecidamente crescente quer o papel do Dispositivo Médico (DM) como tecnologia de saúde, quer a necessidade de fundamentar a sua utilização específica com investigação clínica bem delineada e irrepreensível do ponto de vista ético

A investigação clínica de dispositivos médicos (DM), no contexto europeu deve ser balizada pela existência ou não da marcação CE. A investigação clínica pode ocorrer no âmbito da obtenção do registo do DM, e então trata-se de investigação pré-comercialização (DM sem marcação CE), ou pode ocorrer após registo (em que já existe marcação CE), com a finalidade de monitorização pós-comercialização (*Post-market surveillance*). Esta investigação clínica com DM com marcação CE pode abranger, assim, estudos de *follow up* de segurança ou desempenho funcional, ou novas áreas de uso (incluindo novas populações, novos materiais ou alterações ao DM).

Importa porém, definir critérios para que um DM possa ou não ser considerado como passível de fornecimento gratuito pelo Promotor, no âmbito de interpretação do artigo 23º (Fornecimento gratuito e uso compassivo) da Lei 21/2014 de 16 de abril (Lei da Investigação Clínica-LIC).

Assim, partindo dos conceitos presentes na LIC e no conceito de dispositivo médico sob investigação, pretende este documento emitir algumas orientações que, numa perspetiva ética, possam enquadrar o tipo de disponibilização dos DM nos centros de investigação.

2. QUADRO LEGAL

De acordo com a Lei 21/2014 de 16 de abril, Lei da Investigação Clínica, doravante designada por LIC, entende-se como «*Estudo clínico de dispositivo médico*», *qualquer estudo com dispositivos médicos ou respetivos acessórios, que integram o âmbito de aplicação do Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, 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.*

A lei 21/2014 estabelece no seu Artigo 23º, sobre o fornecimento gratuito e uso compassivo, aplicado a estudos com intervenção, no seu ponto 1 que:

Os tratamentos, incluindo os medicamentos experimentais e os dispositivos utilizados para a sua administração, os dispositivos sob investigação, bem como os demais medicamentos já autorizados e dispositivos médicos já colocados no mercado, consultas e exames complementares de diagnóstico, cuja necessidade de utilização decorra apenas da prática clínica prevista para a realização do estudo e sejam adicionais à prática clínica estabelecida ou corrente, são fornecidos gratuitamente pelo promotor, sem prejuízo de compensações adicionais a estabelecer no contrato financeiro.

O entendimento deste texto da LIC vai no sentido de que:

1. Os medicamentos experimentais e os dispositivos utilizados para a sua administração, os dispositivos sob investigação são fornecidos gratuitamente pelo promotor.
2. Os demais medicamentos já autorizados e dispositivos médicos já colocados no mercado, que decorrem da prática clínica estabelecida ou corrente, ainda que no âmbito de um estudo clínico, não têm de ser fornecidos gratuitamente pelo Promotor.

3. ENQUADRAMENTO REGULAMENTAR

O Enquadramento Regulamentar para a introdução no mercado de DMs é substancialmente diferente do da introdução no mercado de medicamentos (conhecido como procedimento de AIM), pelo que os medicamentos autorizados e os DMs já colocados no mercado não correspondem exatamente ao mesmo estado de “avaliação” de eficácia/desempenho e segurança aquando da introdução no mercado.

De facto, a colocação no mercado de um DM é feita pelo seu fabricante¹, sendo que só este (ou por interposta pessoa) pode requerer a avaliação da conformidade dos dispositivos e colocá-los, em seu próprio nome, no mercado.

Alguns dos dispositivos médicos necessitam da intervenção de uma entidade designada por Organismo Notificado (ON), que garanta a avaliação da sua conformidade de acordo com os requisitos essenciais que lhes são aplicáveis. Nestes casos, os dispositivos apresentam, para além da marcação CE, um código constituído por quatro dígitos, o qual corresponde e identifica o ON escolhido pelo fabricante para efetuar esta avaliação.

O ON tem como responsabilidades efetuar os procedimentos de avaliação de conformidade, autorizar a aposição da marcação CE, emitir os certificados de conformidade (renovando-os ou não) e assegurar que o fabricante cumpre corretamente com as obrigações decorrentes do sistema da qualidade aprovado.

¹ Fabricante» é a pessoa singular ou coletiva responsável pela conceção, fabrico, acondicionamento e rotulagem, que coloque os dispositivos no mercado sob o seu próprio nome independentemente de essas operações serem efetuadas por essa pessoa ou por terceiros por sua conta.

Assim, a marcação CE é um pré-requisito para colocar no mercado um DM e permitir a livre circulação dos dispositivos médicos, constituindo uma garantia de que estes produtos estão conformes com os requisitos essenciais que lhes são aplicáveis.

O fabricante tem de garantir que o DM é fabricado de modo a alcançar ou ultrapassar os requisitos impostos de segurança e desempenho ou seja que o DM colocado no mercado está conforme os “requisitos regulamentares”. A revisão pré-comercialização contribui, assim, para o controlo do produto, sendo que a vigilância pós-comercialização garante ou permite que o DM em uso continue a ser seguro e eficaz, o que implica a monitorização do desempenho clínico do DM, bem como a identificação de possíveis problemas ou riscos.

É assim da responsabilidade do Fabricante a geração/produção de dados de monitorização pós-mercado, quer através da monitorização casuística dos eventos adversos, quer eventualmente através da realização de estudos clínicos com DM, mesmo tendo estes marcação CE (embora não haja habitualmente exigência ou obrigatoriedade para a realização destes estudos clínicos).

A Norma EN ISO 14155:2011 estabelece as Boas Práticas Clínicas para a conceção, execução, registo e comunicação de investigações clínicas realizadas em seres humanos para avaliar a segurança ou o desempenho de dispositivos médicos para fins regulatórios, onde está definido o que se entende por dispositivo médico sob investigação (“*investigational medical device*”²).

Existem algumas especificidades, quer inerentes ao conceito e utilização clínica dos DM, quer ao ciclo de vida dos DM, incluindo a incorporação de inovações tecnológicas ou atualizações (*upgrade*) das mesmas, que justificam uma abordagem ética mais específica relativa à utilização de DM em contexto de investigação, nomeadamente no que diz respeito à aplicação do princípio da justiça, e particularmente da justiça distributiva. Este documento orientador, ciente da revolução tecnológica em permanente evolução, procura não ignorar a necessidade de continuar a fundamentar a investigação em princípios éticos essenciais, que robusteçam a própria investigação.

4. ESTUDO COM DM INTERVENTIVO VERSUS NÃO INTERVENTIVO

A LIC estabelece a definição de estudos com intervenção, distinguindo-os dos estudos não interventivos, com base em vários aspetos:

i) Os medicamentos sejam prescritos ou os dispositivos médicos sejam utilizados de acordo com as condições previstas na autorização de introdução no mercado ou no procedimento de avaliação de conformidade, respetivamente;

ii) A inclusão do participante numa determinada estratégia terapêutica não seja previamente fixada por um protocolo de estudo, mas dependa da prática corrente;

² Definição de DM investigacional segundo a Norma EN ISO 14155:2011 [qualquer dispositivo médico que está a ser avaliado para a segurança ou desempenho numa investigação clínica, o que inclui dispositivos médicos já existentes no mercado, que estão sendo avaliadas para novos usos pretendidos, novas populações, novos materiais ou alterações de desenho.]

iii) A decisão de prescrever o medicamento ou utilizar um dispositivo médico esteja claramente dissociada da decisão de incluir ou não o participante no estudo;

iv) Não seja aplicado aos participantes qualquer outro procedimento complementar de diagnóstico ou de avaliação e sejam utilizados métodos epidemiológicos para analisar os dados recolhidos;

A natureza do estudo – com intervenção ou não interventivo – é de importância relevante, na medida em que o fornecimento gratuito dos DMs, durante a realização do estudo, apenas se aplicaria aos estudos classificados como “com intervenção”.

Caberá às Comissões de Ética para a Saúde (CES) pronunciarem-se se os estudos considerados como não interventivos pelo promotor cumprem os desideratos que os classifiquem como não interventivos.

Este documento orientador CEIC foca-se nas condições de disponibilização de DM no âmbito de estudos interventivos, ao abrigo do disposto no nº2 do artigo 16ª da LIC.

5. PROPOSTA

A proposta seguinte alicerça-se em dois vetores: o carácter interventivo ou não interventivo do estudo clínico e a existência ou não de marca CE para o DM.

- A) Nos estudos clínicos com intervenção de DM, os **DMs sem marca CE terão de ser** disponibilizados gratuitamente pelo promotor durante a realização do estudo clínico.
- B) Nos estudos clínicos com intervenção de DM, em relação aos **DMs com marca CE** podem ser verificadas duas situações:
 - i. Vão ser estudados para uma finalidade diferente, nova população, novos materiais ou alterações no desenho em relação ao prevista na declaração de avaliação da conformidade ou
 - ii. Vão ser estudados de acordo com o previsto na declaração de avaliação da conformidade

Considera-se:

- a. No caso i., estes DM, embora com marcação CE, são considerados, como estudos com intervenção de DM em que estes estão sob investigação, pelo que o promotor deverá fornecer gratuitamente o DM durante o estudo.
- b. No caso ii., estes DM com marcação CE, poderão ser ou não ser disponibilizados gratuitamente pelo promotor durante a realização do estudo clínico.

Assim, no que diz respeito a DM com marcação CE estudados de acordo com o previsto na declaração de conformidade, a decisão de fornecimento gratuito, ou não, irá depender de 3 condições (principais) a verificar:

- I) **Existência de dados de desempenho e segurança clínica do DM.**
- II) O DM, sob investigação, **constitui prática clínica habitual** em cada centro de ensaio em particular.
- III) Não existe outro DM como **alternativa terapêutica.**

❖ Relativamente à condição **“DADOS DE DESEMPENHO E SEGURANÇA CLÍNICA DO DM”**:

- 1) O Promotor deverá remeter à CEIC, aquando da submissão do estudo, os elementos que façam prova de desempenho e/ou segurança relativos ao DM, e que estiveram na origem da atribuição da marcação CE. Dada a habitual exiguidade de dados clínicos aquando da atribuição da marcação CE, serão particularmente úteis, outros dados que possam existir (exs: existência de dados *peer-reviewed* publicados e/ou dados de utilização mais generalizada; evidência do impacto do DM em “ganhos” de saúde).
- 2) Após avaliação dos dados submetidos, considera-se:
 - a. Caso o estudo em avaliação não se adegue completamente à utilização prevista na marcação CE, quer pelos seus objetivos e/ou desenho do estudo, quer pelo tipo de doentes a envolver (ou situações clínicas específicas objeto de estudo), quer pelas disposições tecnológicas ou de materiais envolvidos, considera-se que o DM ainda está sob investigação, cabendo desta forma ao Promotor o fornecimento gratuito do DM.
 - b. Caso esteja comprovado o respetivo desempenho e/ou segurança clínica do DM, no âmbito do estudo interventivo proposto, o fornecimento gratuito do DM pelo Promotor poderá ser dispensada caso se verifiquem (cumulativamente) as condições enunciados em II) e III).
- 3) Neste ponto, deverá ser tido, ainda, em consideração se o estudo com DM pretende obter informação adicional relevante à já obtida e que consta da declaração de conformidade.
 - a. Caso esta condição e verifique, o DM deverá ser fornecido gratuitamente;
 - b. Pelo contrário, se não, poderá ser considerado o não fornecimento gratuito, caso se verifiquem as outras condições enunciadas em II e III.
- 4) Os objetivos do estudo podem nalguns casos permitir a aquisição de conhecimentos inerentes a um processo interventivo (por ex. num estudo comparativo), pelo que para estes estudos, o DM deverá ser fornecido gratuitamente, ou, em alternativa, se justificado o custo do DM não deve ser superior ao do comparador.

❖ Relativamente à condição **“O DM SOB INVESTIGAÇÃO CONSTITUI PRÁTICA CLÍNICA HABITUAL EM CADA CENTRO DE ENSAIO EM PARTICULAR”**:

- 1) O Promotor deverá remeter à CEIC, aquando da submissão do estudo:
 - 1.1. Documento emitido pelo Conselho de Administração / Direção Clínica de cada centro onde estejam presentes os elementos relativos à prática clínica habitual

de cada centro de ensaio, relativamente ao DM em estudo, nomeadamente se existem outros DM alternativos no centro, há quanto tempo este DM em estudo constitui prática clínica habitual no centro, etc).

- 1.2. Declaração de conflitos de interesses entre a equipa de investigação e as comissões de aquisição de DM.
- 1.3. Parecer ético-científico do investigador coordenador onde haja fundamentada reflexão sobre a pertinência do ensaio no contexto das diversas alternativas existentes.

2) Após avaliação dos dados submetidos, considera-se:

- a. Caso o DM não faça parte da prática clínica habitual do centro, o Promotor deverá fornecer gratuitamente o DM
- b. Caso o DM faça parte da prática clínica habitual do centro em particular, o Promotor poderá ser dispensado do fornecimento gratuito do DM, caso se verifique a condição enunciada em III).

❖ Relativamente à condição **“NÃO EXISTE OUTRO DM COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA”**:

1) Considera-se:

- a. Caso se verifiquem as condições enunciadas em I) e II) e este já constitui prática clínica habitual do centro de ensaio, mas existe outro DM que constitua alternativa terapêutica (no centro), o promotor deverá fornecer gratuitamente o DM, (ou considerar que o custo a suportar pelo centro não seja superior à alternativa existente).

A existir alternativa terapêutica para a mesma indicação, o Investigador/centro deverá justificar a razão para participação do centro e desvio de doentes para o estudo clínico em questão.

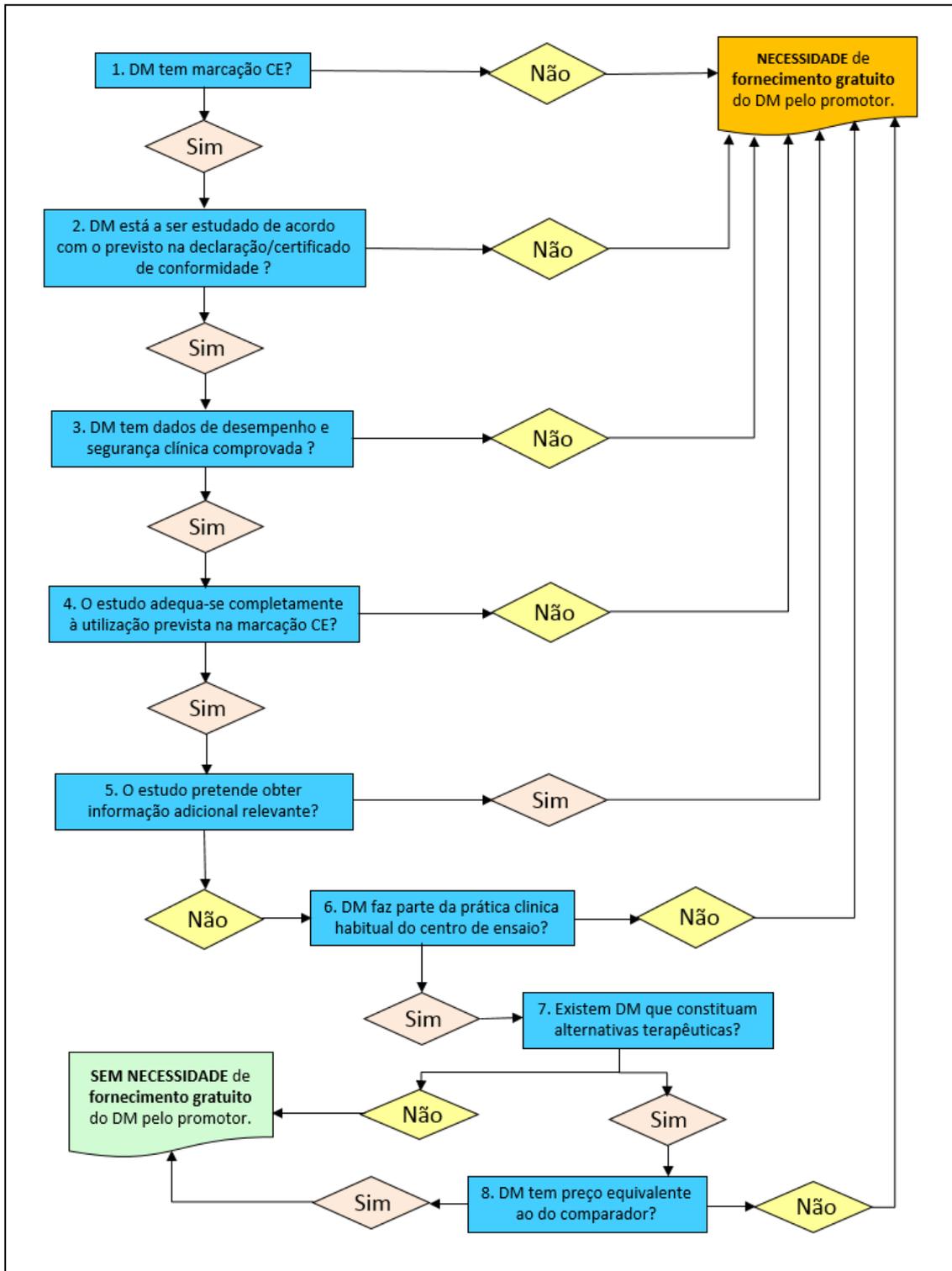
- b. Caso se verifiquem as condições enunciadas em I) e II) e quando não existe outro DM que constitua alternativa terapêutica, o promotor estará dispensado do fornecimento gratuito do DM.

2) Sempre que existam outros DM passíveis de serem utilizados no contexto do estudo com intervenção de DM, que não só o do promotor deve equacionar-se se estará acautelado o mecanismo de escolha independente, livre de conflito de interesses, entre ambos.

3) Em cada centro de ensaio que participe num estudo proposto, e em qualquer circunstância, devem ser devidamente clarificados os mecanismos de escolha de DM nesse centro, a forma como foram geridos eventuais conflitos de interesse e respetiva contextualização no envolvimento e decisão no centro de ensaio.

No Fluxograma sintetizam-se alguns dos passos mais significativos desta orientação. A sua concretização não deve ser encarada como traduzindo um processo determinístico antes abrindo espaço a um diálogo participativo, no âmbito de um processo deliberativo ético.

FLUXOGRAMA DO PROCESSO:



6. REQUISITOS PARA SUBMISSÃO

Os requisitos gerais de submissão à CEIC de estudos com intervenção de DMs são os que constam da lista das informações ao Promotor, disponíveis no *site* da CEIC.

Nos estudos clínicos pós-comercialização com intervenção de dispositivos médicos, o promotor deverá enviar além da documentação solicitada nas informações ao Promotor [instruções CEIC] informação relativa aos dados relevantes adquiridos no âmbito do Plano de monitorização pós-comercialização (PMS) e do PMCF (*post market clinical follow-up*).

Ainda, para estudos com intervenção e DM com marcação CE, o promotor deverá remeter à CEIC, aquando da submissão do estudo, e para avaliação por esta Comissão, sobre a eventual dispensa de fornecimento gratuito do DM em estudo, o seguinte:

1. Todos os elementos que façam prova de desempenho e/ou segurança relativos ao DM, e que estiveram na origem da atribuição da marcação CE.
2. Deve ser claro, no requerimento de submissão à CEIC, se o estudo com DM pretende obter informação adicional à já obtida e que consta da declaração de conformidade
3. Declaração do Conselho de Administração / Direção Clínica do centro de ensaio relativa à prática clínica habitual de cada centro de ensaio, relativamente ao DM em estudo e às alternativas terapêuticas seguidas no centro, bem como dados de utilização do DM em investigação nesse centro e das suas alternativas.
4. Declaração de conflitos de interesses entre a equipa de investigação e as comissões de aquisição de DM.
5. Um parecer ético-científico elaborado pelo Investigador Coordenador que deve incluir reflexão fundamentada sobre o “estado da arte” e eventuais desvios à prática habitual no contexto das diversas alternativas terapêuticas existentes.
6. Recomenda-se, ainda, que o centro de investigação apresente o circuito do Dispositivo Médico investigacional como garante da sua segurança e rastreabilidade, e indicação do responsável pela gestão.

A CEIC considera ainda que possíveis conflitos de interesse devem ser evitados ou reduzidos ao máximo, sendo desejável que houvesse separação entre a equipa de intervenção e a equipa de investigação, bem como separação entre o médico Investigador que faz estudo com DM e os médicos que fazem parte das comissões de aquisição dos DM para a unidade de saúde.

A CEIC não deixará de avaliar e decidir sobre as condições do fornecimento do DM de acordo com as especificidades e exigências das condições particulares de cada estudo clínico com intervenção de DM que, em concreto, lhe é submetido para emissão do competente parecer. Deve ser fornecido à CEIC toda a documentação solicitada, aquando da submissão do estudo, para respetiva avaliação.

Documento aprovado em reunião Plenária de 11/07/2016 para discussão pública.

Texto escrito conforme o Acordo Ortográfico - convertido pelo Lince.