

Documento Orientador CEIC sobre FORNECIMENTO DO 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, que salvaguardem os princípios éticos que norteiam a investigação clínica. Excluem-se deste documento orientador os Dispositivos Médicos com medicamento.

1. ENQUADRAMENTO

É reconhecidamente crescente quer o papel do DM como tecnologia de saúde, quer a necessidade de fundamentar a sua utilização específica com investigação clínica bem delineada e que acautele os preceitos éticos que devem nortear qualquer investigação Clínica.

A investigação clínica de DM no contexto europeu pode ser balizada pela existência ou não da marcação CE. A investigação clínica pode ocorrer no âmbito da obtenção da marcação CE, e então trata-se de investigação pré-comercialização (DM sem marcação CE), ou pode ocorrer após aposição da marcação CE (em que já existe marcação CE), com a finalidade de acompanhamento clínico pós-comercialização (*Post-market clinical follow up*). Esta investigação clínica com DM com marcação CE pode abranger, assim, estudos de *follow up* de segurança clínica ou de desempenho funcional.

Novas áreas de uso (incluindo novas populações, novos materiais ou alterações ao DM) encontram enquadramento como investigações pré-comercialização.

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 DM 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 LIC estabelece no seu Artigo 23.º, 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 colocação no mercado de DMs é substancialmente diferente do da introdução no mercado de medicamentos (conhecido como procedimento de AIM).

De facto, a colocação no mercado de um DM é feita sob a responsabilidade do 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.

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.

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.

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 essenciais de segurança e desempenho ou seja que o DM colocado no mercado está conforme os requisitos essenciais estabelecidos na legislação europeia aplicável. Todo o processo de avaliação de conformidade pré-comercialização, incluindo a avaliação clínica, garante a conformidade do produto, sendo que o acompanhamento clínico 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 novos possíveis problemas ou riscos.

É assim da responsabilidade do Fabricante a geração/produção de dados clínicos de acompanhamento pós-comercialização, quer através da monitorização casuística dos eventos adversos, quer eventualmente através da realização de estudos clínicos com DM, mesmo tendo estes, marcação CE.

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, onde está definido 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.

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.]

4. ESTUDO COM DM INTERVENTIVO VERSUS NÃO INTERVENTIVO

A LIC estabelece a definição de estudos clínicos sem intervenção, nos quais estão preenchidas as seguintes condições:

- 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;*
- 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 não observação de qualquer um destes critérios classifica o estudo como interventivo.

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), no âmbito das suas competências específicas, 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, numa primeira etapa, em dois vetores: o carácter interventivo ou não interventivo do estudo clínico e a existência ou não de marcação CE para o DM. Depois, para Dispositivos Médicos com marcação CE, estudados de acordo com o previsto no procedimento de avaliação da conformidade, aplicam-se dois outros critérios: dados adicionais relevantes de desempenho e segurança clínica do DM e prática clínica habitual.

Assim:

- A) Nos estudos clínicos com intervenção de DM, os **DMs sem marcação 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 marcação 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 previsto na declaração de avaliação da conformidade.

- Neste caso, estes DMs, embora com marcação CE, são considerados, como estudos com intervenção em que o DM está **sob investigação**, pelo que o promotor deverá **fornecer gratuitamente o DM** durante o estudo.

ou

II - Vão ser estudados de acordo com o previsto no procedimento de avaliação da conformidade.

Neste caso, e para estudos interventivos com DMs com marcação CE, a decisão de fornecimento gratuito, ou não, irá depender de duas condições a verificar:

- i. Existência de dados adicionais relevantes **de desempenho e segurança clínica do DM**.
- ii. O DM, sob investigação, **constitui prática clínica habitual** em cada centro de ensaio, em particular.

i. Condição “DADOS ADICIONAIS RELEVANTES DE DESEMPENHO E SEGURANÇA CLÍNICA DO DM”

A verificação desta condição justifica-se na medida em que poderá haver situações em que a recolha de dados adicionais relevantes de desempenho e segurança clínica estejam no limiar de eventuais finalidades diferentes ou subpopulações específicas em que o promotor deseja estudar o DM.

Sendo que cabe ao promotor justificar o âmbito do estudo, caberá à CEIC a verificação do pretendido nesta alínea. Assim,

1) O Promotor deverá remeter à CEIC, aquando da submissão do estudo, um resumo dos elementos que façam prova de desempenho e/ou segurança clínica

relativos ao DM, e que estiveram na origem da aposição da marcação CE e que complemente o racional do estudo.

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

- Caso **o estudo** em avaliação **não se adegue à utilização prevista no procedimento de avaliação de conformidade**, 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**.
- 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 dispensado caso também se verifique a condição** enunciada em **ii**).

ii. Condição “O DM SOB INVESTIGAÇÃO CONSTITUI PRÁTICA CLÍNICA HABITUAL EM CADA CENTRO DE ENSAIO”:

Esta condição pretende verificar a existência, ou não de desvio em relação à prática clínica habitual, assente na análise de duas posições: a do promotor e a do órgão de administração do centro de ensaio.

Da apresentação do estudo clínico deve constar se o mesmo comporta algum elemento adicional face à prática clínica habitual inerente à utilização do DM, a qual deve ser apresentada pelo promotor tendo em conta as *guidelines* (linhas orientadoras) aplicáveis.

Esta posição deve ser confirmada, em cada centro, pelos órgãos de administração dos centros de ensaio.

Os órgãos de administração dos centros, ao assumirem posição nesta matéria, estarão a lidar com potenciais conflitos de interesse, a gerir na própria instituição, e que no limite possam estar relacionados com eventuais desvios à prática clínica habitual no centro.

A CEIC considera que possíveis conflitos de interesse devem ser evitados ou reduzidos ao máximo, ou caso não seja possível a sua eliminação, que estes sejam declarados. A declaração de conflito de interesses materializa o princípio da transparência, tornando mais ética a investigação.

O princípio ético da responsabilidade, transposto no exercício do poder do órgão de administração, em matéria objeto de decisão, materializa-se no documento emanado pelo do órgão de administração, que contemple a questão dos desvios à prática clínica e, quando considerado pelo centro como apropriado, pronúncia sobre eventuais conflitos de interesse.

Em quaisquer das circunstâncias a CEIC avaliará a adequabilidade do proposto. Assim:

- 1) O Promotor deverá remeter à CEIC, aquando da submissão do estudo:

- a) Documento emitido pelo investigador principal do centro de ensaio validado pelo respetivo órgão de administração da instituição centro de ensaio 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 que constituam alternativa nesse centro.

Assim, neste documento deve ficar claro se existe ou não desvio relativamente à prática clínica habitual nesse centro.

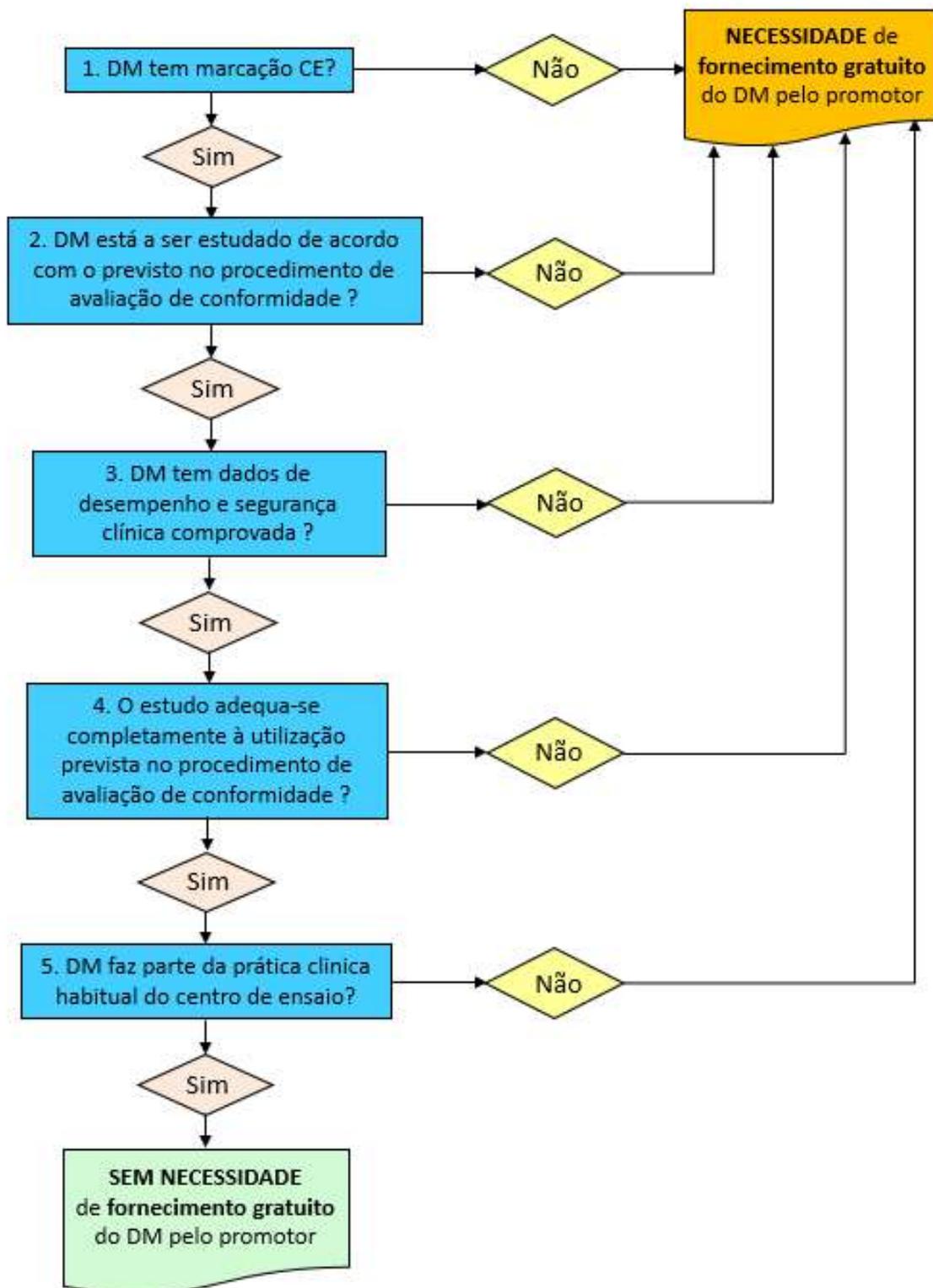
- b) Parecer ético-científico do investigador coordenador onde haja fundamentada reflexão sobre a pertinência do ensaio no contexto das diversas alternativas existentes.

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

- Caso o **DM não faça parte da prática clínica habitual** do centro, o Promotor deverá **fornecer gratuitamente o DM**.
- Caso o **DM faça parte da prática clínica habitual** do centro em particular, o Promotor **poderá ser dispensado do fornecimento gratuito** do DM.

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 DMs, o promotor deverá enviar além da documentação solicitada nas informações ao Promotor [instruções CEIC] informação relativa a 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. Um resumo dos elementos que façam prova de desempenho e/ou segurança clínica relativos ao DM, e que estiveram na origem da atribuição da marcação CE.
2. Documento validado pelo órgão de administração 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. Este documento deve refletir a prática de cada centro e eventuais desvios a essa prática. Este documento deve também refletir a posição da administração sobre eventuais conflitos de interesse major, quando julgados relevantes.
3. 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.
4. Recomenda-se, ainda, que o centro de ensaio apresente o circuito do Dispositivo Médico investigacional como garante da sua segurança e rastreabilidade, e indicação do responsável pela gestão.

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.