

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MESTRADO PROFISSIONAL EM
PESQUISA CLÍNICA**

Anderson Daniel Pellenz Farias

**CONTEXTO REGULATÓRIO E PRÁTICAS PARA SUBMISSÃO DE EVIDÊNCIAS
CLÍNICAS NA REGULARIZAÇÃO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS NA ANVISA**

**Porto Alegre
2022**

Anderson Daniel Pellenz Farias

**CONTEXTO REGULATÓRIO E PRÁTICAS PARA SUBMISSÃO DE EVIDÊNCIAS
CLÍNICAS NA REGULARIZAÇÃO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS NA ANVISA**

Dissertação submetida como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre ao Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Almeida Guimarães
Coorientadora: Profa. Dra. Elizabeth Obino Cirne-Lima

Porto Alegre
2022

CIP - Catalogação na Publicação

Farias, Anderson Daniel Pellenz
Contexto Regulatório e Práticas para Submissão de
Evidências Clínicas na Regularização de Dispositivos
Médicos na ANVISA / Anderson Daniel Pellenz Farias. --
2022.

115 f.

Orientador: Jorge Almeida Guimarães.

Coorientadora: Elizabeth Obino Cirne-Lima.

Dissertação (Mestrado Profissional) -- Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de
Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Pesquisa
Clínica, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Dispositivos Médicos. 2. ANVISA. 3. Materiais e
Equipamentos. 4. Evidências Clínicas. 5. Regularização
ANVISA. I. Guimarães, Jorge Almeida, orient. II.
Cirne-Lima, Elizabeth Obino, coorient. III. Título.

BANCA EXAMINADORA

Leila Beltrami Moreira

PPG de Vínculo: Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica

Paulo Roberto Stefani Sanches

PPG de Vínculo: Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica

Carlos Alberto Yasin Wayhs

Consultor em Assuntos Regulatórios

AGRADECIMENTOS

Ao time de coordenação do Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica, por toda atenção, sensibilidade e suporte desde o processo de seleção para a quarta turma, nominalmente aqui mencionados pelas professoras Leila Beltrami e Gabriella Dalmolin.

À professora Elizabeth Cirne-Lima e sua pupila Nicole Henckes, que sempre fizeram o possível para me ajudar na viabilização deste projeto, e ao professor Jorge Guimarães, por dignificar ainda mais este trabalho com sua ilustre orientação.

À todas as interfaces de meus clientes e aos colegas de consultoria que, ao longo destes anos de atuação no segmento de assuntos regulatórios de dispositivos médicos, contribuíram na construção desta jornada do mestrado pela confiança na minha capacidade e pelas experiências e desafios regulatórios que vivenciamos juntos.

À Fernanda pelo amor e incentivo desde quando o Mestrado era apenas uma conversa em nossos cafés pós-almoço, mas principalmente nos momentos em que questioneei a conclusão desta etapa; e à nossa Maria, esteio da motivação em busca de sermos melhores a cada dia e inspirá-la com nossas ações.

LISTA DE ABREVIATURAS

ABIIS	Aliança Brasileira da Indústria Inovadora em Saúde
ABIMO	Associação Brasileira da Indústria de Dispositivos Médicos
AFE	Autorização de Funcionamento de Empresa
ANVISA	Agência de Vigilância Sanitária
BPF's	Boas Práticas de Fabricação e Controle de Produtos Médicos
CBPF	Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle de Produtos para Saúde
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DICD	Dossiê de Investigação Clínica de Dispositivo Médico
EA	Eventos adversos
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos da América (do inglês, <i>Food and Drug Administration</i>)
FIM	' <i>First-in-Men</i> ' ou ' <i>Firs-in-Human</i> '
IMDRF	<i>International Medical Device Regulators Forum</i>
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
OCP's	Organismos de Certificação de Produtos
OMS	Organização Mundial de Saúde
PMS	Vigilância Pós-Mercado (do inglês, <i>Post Market Surveillance</i>)
PoC	' <i>Proof-of-Concept</i> '
QT	Queixas técnicas
RWE	' <i>Real World Evidences</i> '
SaMD	<i>Software as Medical Device</i>
SBAC	Sistema Brasileiro de Avaliação da Conformidade
SGQ	Sistema de Gestão da Qualidade
UE	União Europeia

LISTA DE IMAGENS

Figura 1 – Diversidade de dispositivos médicos.....	14
Figura 2 – Fases do projeto e desenvolvimento de dispositivos médicos	16
Figura 3 – Gerenciamento de riscos envolvidos no projeto, desenvolvimento e comercialização de um dispositivo médico	18
Figura 4 – Trâmites envolvidos na regularização de empresas e de dispositivos médicos.....	20
Figura 5 – Comparação entre produto enquadrado como dispositivo médico e produto enquadrado como medicamento	25
Figura 6 – Critérios para estabelecimento das regras de classificação de dispositivos médicos.....	28
Figura 7 – Regras para enquadramento sanitário dos dispositivos médicos.	30
Figura 8 – Comparação entre as fases de desenvolvimento de medicamentos e dispositivos médicos	45
Figura 9 – Pirâmide de força de evidências	46
Figura 10 – Distinção entre dado, informação e conhecimento.....	47
Figura 11 – Fluxograma do processo de investigação clínica de dispositivos médicos	48
Tabela 1 – Tipificação das investigações clínicas.....	48
Figura 12 – Fluxograma para análise crítica e avaliação de pertinência das evidências clínicas	55
Figura 13 – Fluxograma para análise crítica e determinação de pertinência das evidências clínicas sobre perspectiva do Relatório de Avaliação Clínica.....	56
Figura 14 – Ciclo de vida de produto e evidências clínicas.....	59
Tabela 2 – Resultados da busca por requisitos regulatórios.....	67
Tabela 3 – Resultados da busca por guias e diretrizes.....	71
Tabela 4 – Resultados da busca por artigos, 1ª rodada.....	77
Tabela 5 – Resultados da busca por artigos, 2ª rodada.....	77

RESUMO EM PORTUGUÊS

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que existam em circulação no mercado mundial mais de 2 milhões de diferentes tipos de dispositivos médicos, em um mercado de crescimento constante, com previsão de acréscimo de vendas globais de mais de 5% ao ano. A partir da experiência profissional do pesquisador, de quase quinze anos de atuação no segmento de regularização de dispositivos médicos junto à ANVISA, é possível observar que um aumento na eficiência das tratativas referentes às evidências clínicas possibilitará ganhos que se sobrepõem à própria organização detentora da regularização do produto junto à Agência. O Objetivo Geral deste trabalho foi estabelecer uma proposta de modelo documental para determinação de pertinência, análise crítica e apresentação das evidências clínicas na submissão de processos de regularização de Dispositivos Médicos, especificamente materiais e equipamentos, junto à ANVISA. O método para execução desta pesquisa narrativa foi organizado em duas etapas, uma de revisão bibliográfica a partir dos requisitos regulatórios da ANVISA, manuais e diretrizes orientativas de jurisdições pertinentes à dispositivos médicos e de artigos que possam abordar o tema; e outra, de construção do modelo documental que possibilite uma forma padronizada para tratamento das evidências clínicas na submissão da regularização dos dispositivos. Então, como resultado, se obteve a elaboração de um manual que pode ser incorporado ao Sistema de Gestão da Qualidade de organizações que pretendem regularizar seus dispositivos médicos junto à ANVISA.

Palavras-chave: Dispositivos Médicos. ANVISA. Materiais e Equipamentos. Evidências Clínicas. Regularização ANVISA. Manual.

ABSTRACT

The World Health Organization (WHO) estimates that there are more than two million distinct types of medical devices in the world market, in a business area of constant growth, with an expected increase in global sales of more than 5% per year. Based on the researcher's professional experience, of almost fifteen years of work as a consultant in medical devices regularization with ANVISA, it is possible to observe that an increase in the efficiency of the treatments related to clinical evidence will allow gains that overlap the product's holder in ANVISA. The objective of this research was to establish a proposal for a document model to determine the relevance, critical analysis criteria and presentation of clinical evidence, in the context of the submission for non-IVD Medical Devices regularization in ANVISA. The method for conducting this narrative research was organized in two parts, one of bibliographic review based on ANVISA's regulatory requirements, manuals and guidelines from relevant medical devices jurisdictions and articles that may address the topic; and another, of construction of the document model that allows a standardized form for the treatment of clinical evidence in the files' submission. So, as a result, a manual was prepared that can be incorporated into the Quality Management System of organizations that intend to regularize their medical devices with ANVISA.

Keywords: Medical Devices. ANVISA. Materials and Equipments. Clinical Evidence. ANVISA's Submissions. Guide.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 DISPOSITIVOS MÉDICOS	14
2.1.1 O Projeto e Desenvolvimento de Dispositivos Médicos	15
2.2 A ANVISA E A REGULAÇÃO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS	19
2.2.1 ANVISA	21
2.2.2 Regularização de Empresas e Tipificação de Detentores de Regularização de Dispositivos Médicos	22
2.2.3 Sistema de Gestão da Qualidade	23
2.2.4 A Regulação de Dispositivos Médicos e sua Classificação de Risco	24
2.2.4.1 Materiais de Uso Médico	26
2.2.4.2 Equipamentos de Uso em Saúde	27
2.2.4.3 Rota Regulatória	27
2.2.5 Certificação de Produtos	36
2.3 OS PROCESSOS PARA REGULARIZAÇÃO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS ...	37
2.3.1 Notificação de Dispositivos Médicos	37
2.3.2 Registro de Dispositivos Médicos	38
2.3.3 Demanda por Ensaio Clínico Específico na Regularização de Dispositivo Médico	40
2.3.4 Ciclo de Vida Regulatório de Dispositivos Médicos	41
2.4 PÓS-COMERCIALIZAÇÃO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS	42
2.5 CONVERGÊNCIA REGULATÓRIA INTERNACIONAL PARA DISPOSITIVOS MÉDICOS	44
2.6 CONCEITOS DE INFORMAÇÕES CLÍNICAS APLICÁVEIS AOS DISPOSITIVOS MÉDICOS	45
2.6.1 Investigação Clínica	47
2.6.1.1 Investigação clínica pré-mercado	49
2.6.1.1.1 <i>Estágio Piloto</i>	49
2.6.1.1.2 <i>Estágio Pivotal</i>	50
2.6.1.2 Investigação Clínica Pós-mercado	51
2.6.1.3 Vieses	51
2.6.1.4 Investigação Clínica realizada no Brasil	52

2.6.2 Avaliação Clínica	53
2.6.2.1 Avaliação Clínica utilizando Comparabilidade.....	56
2.6.3 Evidências Clínicas	57
2.6.3.1 <i>Real World Evidences</i>	59
3 JUSTIFICATIVA	60
4 OBJETIVOS	62
4.1 OBJETIVO GERAL.....	62
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	62
5 MÉTODO	63
5.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	64
5.2 MODELO DOCUMENTAL – MANUAL OU PROCEDIMENTO.....	65
6 RESULTADOS	66
6.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	66
6.1.1.1 Requisitos Regulatórios.....	66
6.1.1.2 Guias e Diretrizes.....	70
6.1.2 Artigos	76
6.2 Modelo Documental.....	78
7 RELATÓRIO DE PRODUTO DA DISSERTAÇÃO	79
7.1 TÍTULO.....	79
7.2 DESCRIÇÃO.....	79
7.3 APLICABILIDADE DO PRODUTO.....	79
7.4 INSERÇÃO SOCIAL.....	80
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	81
REFERÊNCIAS	83
ANEXOS	87
ANEXO A – Aprovação do CEP	87
ANEXO B – Aprovação do AGHUse Pesquisa	88
ANEXO C – Versão Final do Produto	89

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que existam em circulação no mercado mundial mais de 2 milhões de diferentes tipos de dispositivos médicos categorizados, que são agrupados em mais de 22 mil grupos genéricos de dispositivos (WHO, 2017). Também segundo a OMS, é crescente a utilização de dispositivos médicos nos cuidados de saúde prestados à população. Esse mercado tem como característica o rápido incremento tecnológico e o aumento da complexidade dos produtos comercializados, tornando necessário o estabelecimento de controles capazes de prevenir ou mitigar riscos relacionados à sua utilização.

Conforme dados da consultoria KPMG, a indústria de dispositivos médicos apresenta um crescimento constante, com previsão de acréscimo de vendas globais de mais de 5% ao ano, atingindo aproximadamente US\$ 800 bilhões até o ano de 2030. Essas projeções refletem a crescente demanda por novos dispositivos inovadores, como *wearables* e serviços, estes relacionados ao processamento de dados de saúde, à medida que as doenças do estilo de vida se tornam mais prevalentes e o desenvolvimento econômico libera o enorme potencial em mercados emergentes (KPMG, 2018).

No Brasil, a Associação Brasileira da Indústria de Dispositivos Médicos – ABIMO, estima que o mercado deste tipo de produto movimentou valores próximos a R\$ 33,1 bilhões, onde os importadores correspondam a 60% deste valor, enquanto a indústria nacional responde pelos outros 40% deste montante. (ABIMO, 2022). Já segundo dados da Aliança Brasileira da Indústria Inovadora em Saúde – ABIIS, no ano de 2021, as importações de dispositivos médicos no Brasil totalizaram US\$ 6,7 bilhões, o que correspondeu a um crescimento de 7,3% em relação ao ano anterior, enquanto as exportações totalizaram US\$ 761 milhões, significando um crescimento de 4,8% também em comparação com 2020 (ABIIS, 2022).

A área de dispositivos médicos pode ser caracterizada como um nicho de conhecimento jovem, dado que se trata de área onde se encontram inovações direcionadas a intervenções para tratamento ou reabilitação de seres humanos. E, quando se aborda esta área na perspectiva específica da regulação sanitária, pode se verificar que os materiais existentes de orientação são, quase que exclusivamente, emitidos por autoridades sanitárias de jurisdições como países ou grupo de países e mercados. Também é comum haver, ainda, certa insolvência na determinação de

pertinência da regularização para um dispositivo, seja no enquadramento como dispositivo médico propriamente ou ainda na demanda por submissão de regularização e, claro, de avaliação clínica pertinente (GUERRA-BRETAÑA E FLÓREZ-RENDÓN, 2018).

Uma avaliação do cenário mundial referente à regulação de produtos relacionados à saúde revela que estas atividades se iniciaram com ações voltadas à regulação de medicamentos, desenvolvendo ações de normatização e fiscalização voltadas ao controle desse setor, mesmo em regiões desenvolvidas, como na União Europeia (UE), onde a regulação de dispositivos médicos foi publicada 17 anos após a de medicamentos, que é datada de 1965 (GUERRA-BRETAÑA E FLÓREZ-RENDÓN, 2018). No Brasil, o primeiro marco legal é de 1976, referente ao enquadramento de produtos relacionados à saúde e determinação da “vigilância sanitária”, seguidas por regulações do sistema nacional de vigilância sanitária na década de 90, incluindo a primeira regulação de dispositivos médicos, por meio da Portaria 2.043, de 12 de dezembro de 1994 (ANVISA, 2022a).

A demanda por um documento, que oriente a submissão de evidências clínicas na etapa de regularização de dispositivos médicos, com foco em materiais e equipamentos médicos, pela agência reguladora brasileira, procede da experiência profissional do pesquisador, de quase quinze anos de atuação no segmento de regularização de dispositivos médicos pela Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA). A proposta deste trabalho está inserida na linha de Desenvolvimento de Dispositivos Médicos do Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Tem a finalidade de propor um modelo documental, que possa ser utilizado no Sistema de Gestão da Qualidade de organizações que busquem regularizar seus dispositivos médicos na ANVISA, previamente autorizadas para tal, ainda na etapa de submissão do processo de regularização de seus produtos.

O modelo documental proposto visa contribuir pelo esclarecimento de conceitos aplicáveis ao âmbito das evidências clínicas, relacionando estes aos requisitos regulatórios pertinentes à regularização de seus produtos, sendo um guia nas etapas de determinação de pertinência, análise crítica e apresentação de informações de avaliação clínica nos processos de regularização dos dispositivos. Para tal, inicia a partir do enquadramento sanitário dos produtos e estabelecimento da via de regularização aplicável, se avança para determinação dos requisitos regulatórios relacionados às evidências clínicas e, então, orientação a respeito das evidências

minimamente necessárias ao sucesso do pleito de regularização dos produtos.

Considerando que a avaliação clínica se baseia numa análise de dados clínicos, obtidos a partir de evidências clínicas relevantes para a utilização pretendida, disponíveis pré e pós-comercialização, compilando informações de desempenho e eficácia clínica e dados de segurança, se pode compreender a complexidade inserida na demanda por um modelo e que possa auxiliar as organizações a regularizar seus produtos no Brasil. E, ainda mais num cenário que exige que estas práticas sejam abordadas de forma sistemática pela organização, dentro de um Sistema de Gestão da Qualidade, cuja existência é um requisito regulatório (ANVISA, 2022b).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DISPOSITIVOS MÉDICOS

Os Dispositivos Médicos, também conhecidos como Produtos para Saúde, ou historicamente denominados como Correlatos, são “produtos destinados à prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção, e que não utiliza meio farmacológico, imunológico ou metabólico para realizar sua principal função em seres humanos, podendo, entretanto, ser auxiliado por tais meios” (ANVISA, 2001). Constituem-se de uma ampla gama de produtos, de abaixadores de língua à equipamentos de ressonância magnética, de preservativos a válvulas cardíacas, de instrumentais cirúrgicos à clips para aneurisma, de endoscópios a modelos de algodão hidrófilo, conforme ilustrado pela figura 1, abaixo.

Figura 1 – Diversidade de dispositivos médicos



Fonte: Compilada pelo autor, 2022.

A diversidade de dispositivos médicos, das tecnologias nas quais eles se baseiam e também de possíveis aplicações clínicas, trazem inúmeras dificuldades, não só a fabricantes ou importadores responsáveis pela submissão da regularização dos mesmos no Brasil, mas, também, à própria agência reguladora que enfrenta um significativo desafio ao ter que estabelecer o que deve se constituir em conjunto de evidências suficientes para demonstrar a conformidade com requisitos mínimos de segurança e eficácia destes produtos (NASCIMENTO, 2019). Há de se contextualizar que algumas tecnologias são históricas, ou seja, disponíveis e utilizadas à longa data, e a partir deste uso já antigo estão bem caracterizadas do ponto de vista da segurança e eficácia, satisfazendo o desempenho clínico esperado. Mas, ao mesmo tempo, a regulação deve considerar novas tecnologias que, muitas vezes, se caracterizam como inovações incipientes, com pouca ou até mesmo nenhuma experiência prévia no uso em seres humanos (SOUZA, 2007).

2.1.1 O Projeto e Desenvolvimento de Dispositivos Médicos

Quando se fala em “inovação” em dispositivos médicos, não é necessário apenas um produto novo, original e, obviamente, lucrativo. Deve-se levar em consideração sua segurança, para pacientes e usuários, além dos aspectos de eficácia, benefícios clínicos, e seus custos e formas de acesso ao mercado. Também, os aspectos regulatórios e seus custos e prazos associados podem impactar na viabilidade, ou não, do dispositivo inovador (ORIANA *et al.*, 2016).

O projeto e desenvolvimento de um dispositivo médico se caracteriza como um processo dinâmico e de avaliação contínua, uma vez que esses produtos podem estar associados a potenciais efeitos adversos e à deficiência de dados clínicos de alta qualidade para demonstração de sua eficácia. A partir dos requisitos estabelecidos pela norma ISO 13485:2016 – Sistema de Gestão da Qualidade para Produtos Médicos, assim como das atividades estabelecidas para o Gerenciamento de Riscos de acordo com a ISO 14971:2019, em uma ambiente de integração dos mesmos, o projeto e desenvolvimento de dispositivos médicos pode ser caracterizado por seis fases subsequentes, conforme apresentado na figura 2 a seguir.

Figura 2 – Fases do projeto e desenvolvimento de dispositivos médicos



Fonte: Adaptado de ISO 13485:2016.

– Fase 0: Avaliação de Oportunidade

Esta etapa envolve uma revisão constante tanto da tecnologia externa quanto da avaliação interna das necessidades clínicas não atendidas, tanto na perspectiva do paciente quanto do usuário do dispositivo em questão. Depois que uma tecnologia, necessidade não atendida ou solução é identificada como candidata potencial para desenvolvimento de produto, então se busca planejar “o que” será desenvolvido.

Nesta fase, também é importante que o desenvolvedor do dispositivo médico inicie explicitamente a definição do "business case" apropriado, ou “proposta de valor” para a tecnologia; ou seja, a necessidade clínica do dispositivo, onde o dispositivo fica no diagnóstico e via terapêutica, que vantagens (se houver) pode oferecer sobre as alternativas existentes (se houver), quais são os desafios que o novo dispositivo pode enfrentar ao traduzir em prática os requisitos determinados para seu uso pretendido. Os desafios podem estar relacionados às atitudes dos médicos para a tecnologia, ou às mudanças organizacionais que podem ser necessários para apoiar a sua adoção. Com base nas respostas a estas questões, deve ser possível fazer uma avaliação das prováveis necessidades de evidência de órgãos reguladores e usuários do produto. Pode até ser possível empreender alguma 'modelagem inicial' de potencial clínico e custo-benefício, incluindo abordagem de viabilidade econômica relacionado aos possíveis pagadores de tratamentos.

– Fase 1: Seleção e Determinação do Conceito de Produto

Nesta fase se inicia formalmente as atividades de Controle de Projeto e o Processo de Desenvolvimento de Produto. É realizado o planejamento do projeto, com determinação das etapas e responsabilidades envolvidas, e a oportunidade de mercado é avaliada e definida de forma documental, se estabelecendo evidências apropriadas aos requisitos do produto.

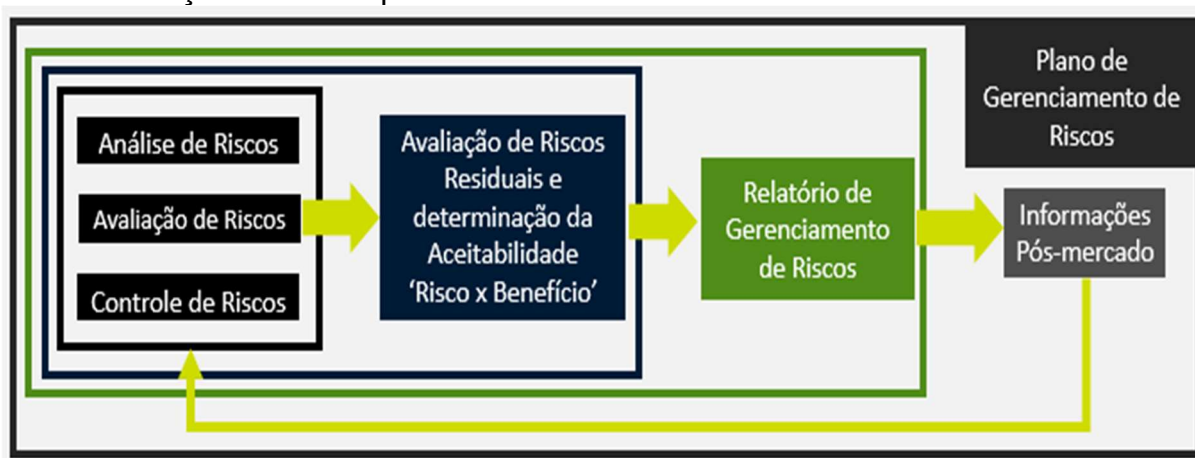
A existência formal de um produto começa quando são desenhadas as estratégias para busca de evidências não-clínicas e clínicas relacionadas a ele, assim como da avaliação de seus efeitos. Vários conceitos de design são desenvolvidos e avaliados junto com a capacidade de fabricar o produto potencial.

Ainda nesta etapa, estratégias e planos multifuncionais são estabelecidos, envolvendo inúmeros departamentos e processos de uma organização. Por exemplo, é imprescindível que os desenvolvedores de tecnologia observem os requisitos regulatórios aplicáveis, pois, caso contrário, correm o risco de fracassar ainda no princípio, antes mesmo do avanço do processo de projeto e desenvolvimento. Também, há de se considerar que estes requisitos permeiam quaisquer atividades da empresa.

– Fase 2: Projeto e Desenvolvimento do Produto

Nesta etapa o projeto é finalizado, sendo desenvolvidas as especificações do produto e as etapas de verificação e validação do projeto são planejadas. Há a consolidação do gerenciamento de risco no projeto do dispositivo, determinando ações e controles sobre os riscos do produto, em seu processo e na aplicação pretendida, reduzindo ou eliminando estes riscos. O responsável pelo desenvolvimento do dispositivo médico deverá estabelecer, documentar, a partir de um plano e em um relatório, e manter durante o ciclo de vida do produto, um processo contínuo para identificação das potenciais fontes de dano associados ao produto, estimando e avaliando os riscos associados, controlando esses riscos e monitorando a efetividade dos controles. O processo de Gerenciamento de Risco deverá incluir os seguintes elementos: análise de risco, avaliação do risco, controle do risco e informações sobre produção e pós-produção. Esquematicamente, o gerenciamento de riscos envolvidos no projeto, desenvolvimento e comercialização de um dispositivo médico pode ser esquematizado pela figura 3 abaixo.

Figura 3 – Gerenciamento de riscos envolvidos no projeto, desenvolvimento e comercialização de um dispositivo médico



Fonte: Adaptado de ISO 14971:2019.

Por fim, nesta etapa, os planos multifuncionais são finalizados e há uma preocupação com a garantia do alinhamento da organização, incluindo o amadurecimento dos processos de produção que serão utilizados na confecção do produto comercializado.

– Fase 3: Validação e Verificação de Projeto

O dispositivo médico projetado é desafiado a fornecer evidências objetivas de que a saída do projeto atende aos requisitos de entrada do projeto. Há de se certificar de que o design do produto planejado para lançamento comercial atenda às necessidades do usuário, aos usos pretendidos e seja seguro e eficaz, atendendo em todas estas atividades quaisquer demandas normativas, regulatórias ou legais aplicáveis. Do ponto de vista operacional da organização, é estabelecida a capacidade de fabricação, o que inclui determinação de “como” o produto será manufaturado.

– Fase 4: Validação de processo, transferência de design e lançamento

Nesta etapa há o foco para que o design do dispositivo seja traduzido corretamente nas especificações de fabricação. A demanda pela demonstração que o produto foi transferido com sucesso para a produção e pode ser produzido de forma repetida e confiável. Também, com vistas ao lançamento do produto, há de serem concluídos todos os planos e treinamentos comerciais, inclusive. Esta fase é realizada de forma paralela à regularização do dispositivo junto aos órgãos reguladores pertinentes.

– Fase 5: Pós-comercialização

Nesta etapa o foco se dá nos dados de Vigilância Pós-Mercado ou *Post Market Surveillance - PMS*, tanto reativos, oriundos de realimentação de usuários e pacientes, quanto proativos, a partir de alterações internamente identificadas.

Do ponto de vista operacional e estratégico do negócio da organização, o dispositivo deve estar integrado ao processo de planejamento de vendas e operações em andamento da empresa, e deve ser realizado o acompanhamento e análise do mercado e de cenários de competição. Nesta etapa também são discutidas quaisquer alterações de design pós-lançamento, que deverão ser analisadas criticamente quanto à demanda por aprovações regulatórias e respectivas necessidades de evidências clínicas complementares.

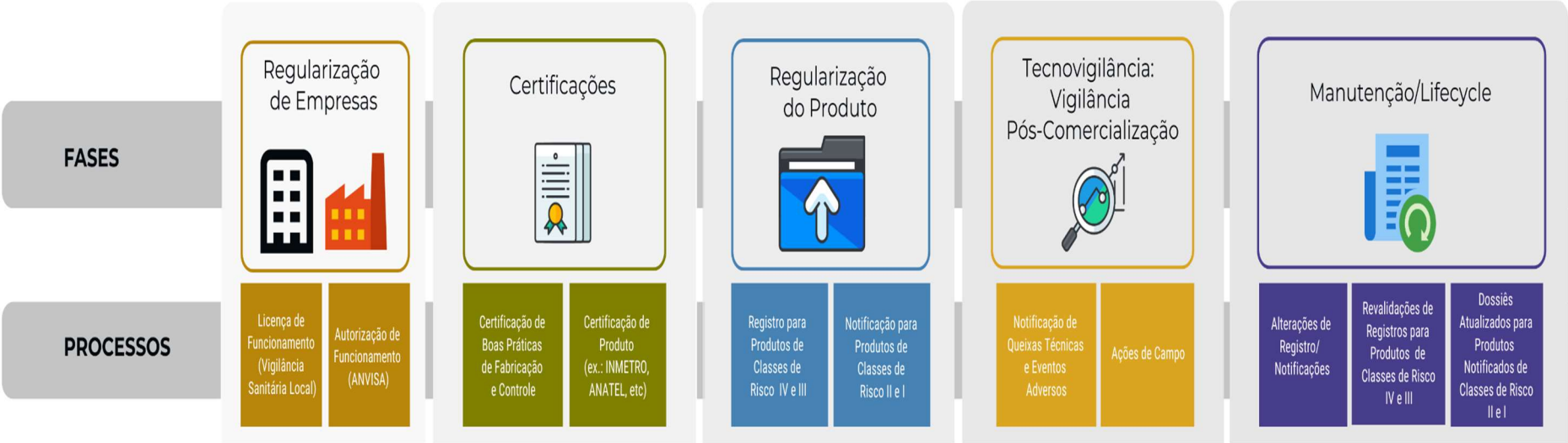
Também nesta fase há a realimentação do gerenciamento de riscos, com obtenção de informações pertinentes e que podem gerar oportunidades de melhoria para o produto e para os processos de gestão da organização.

2.2 A ANVISA E A REGULAÇÃO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

A ciência regulatória foi definida pela agência regulatória dos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration* (Administração de Alimentos e Medicamentos – FDA), como “a ciência de desenvolvimento de novas ferramentas, normas e abordagens para avaliar a segurança, eficácia, qualidade e desempenho de todos os produtos regulamentados pela FDA” (FDA, 2022). Mas, esta definição é perfeitamente ampliada para agentes reguladores, considerando produtos regulados na área da saúde, de outras jurisdições.

Logo, o processo de regulação se inicia pelos estabelecimentos relacionados à fabricação e distribuição dos produtos relacionados à saúde, passando pela avaliação dos mesmos antes de sua disponibilização ao mercado e finalizando com o acompanhamento de mercado dos mesmos. (ANVISA, 2022a). Logo, de forma esquemática, os trâmites envolvidos na regularização de dispositivos médicos, se iniciando pela regularização das empresas detentoras desta regularização, podem ser compilados na figura 4 a seguir.

Figura 4 – Trâmites envolvidos na regularização de empresas e de dispositivos médicos



Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

2.2.1 ANVISA

Considerando o uso de um produto relacionado à saúde, é sensato julgar que os dispositivos médicos, como outros produtos sujeitos à vigilância sanitária, podem trazer risco à saúde pública se não possuírem condições técnicas mínimas, além, por óbvio, de atender ao proposto à sua indicação de uso de forma eficaz (BRASIL, 1976). A partir disto se dá a demanda por uma regulamentação e por um processo de avaliação de evidências de atendimento aos padrões mínimos estabelecidos, visando sua comercialização. No Brasil, o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, coordenado pela ANVISA, é o responsável pela execução das atividades de regulamentação e avaliação (BRASIL, 1999). De acordo com a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, a ANVISA, “é uma autarquia sob regime especial, vinculada ao Ministério da Saúde, com sede e foro no Distrito Federal, prazo de duração indeterminado e atuação em todo território nacional”. A agência tem como missão “proteger e promover a saúde da população, mediante a intervenção nos riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária, em ação coordenada e integrada no âmbito do Sistema Único de Saúde”. As ações da agência, em relação ao controle sanitário proposto, se dão sobre (1) produtos como medicamentos, alimentos, cosméticos, saneantes e produtos correlatos, dispositivos médicos e empresas afins, (2) serviços e (3) fiscalização de portos, fronteiras e aeroportos (ANVISA, 2022a).

Assim como outros produtos relacionados ao uso em saúde, os dispositivos médicos não são isentos de risco quando de seu uso ou na sua indicação clínica prevista. Logo, os trâmites de avaliação pela agência contemplam uma abordagem baseada em “riscos e benefícios”, onde é realizada uma análise crítica relacionada à capacidade de um dispositivo em fornecer determinados benefícios em seu uso, e onde os riscos envolvidos sejam o máximo conhecidos, avaliados e categorizados como aceitáveis a este uso (ANVISA, 2021a). Também, conforme Guerra-Bretaña e Flórez-Rendón (2018), a missão das agências reguladoras nacionais de dispositivos médicos é proteger os pacientes e toda a sociedade de produtos inseguros, em equilíbrio com a velocidade necessária para a introdução no mercado de produtos inovadores que possam ser benéficos para os pacientes.

2.2.2 Regularização de Empresas e Tipificação de Detentores de Regularização de Dispositivos Médicos

Conforme estabelecido no artigo 12 da mesma Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, nenhum produto de interesse à saúde, seja nacional ou importado, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo no mercado brasileiro antes de registrado no Ministério da Saúde, atualmente através de posicionamento da ANVISA. Com exceção dos indicados no § 1º do Art. 25 da referida Lei, que embora dispensados de registro, são sujeitos ao regime de Vigilância Sanitária. Esses últimos são os produtos notificados. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária é demandada à análise por fabricantes ou importadores de dispositivos médicos, através de um processo técnico-administrativo. Essas organizações, por sua vez, após aprovação da ANVISA, são devidamente autorizadas para tais atividades por meio de uma Autorização de Funcionamento de Empresa – AFE.

No âmbito da fabricação de dispositivos médicos no Brasil, a submissão de processo para obtenção desta é compartilhada entre ANVISA e Vigilâncias Sanitárias estaduais. Estes órgãos dos estados executarão as inspeções pertinentes para verificação do cumprimento dos requisitos de infraestrutura para as condições técnico-operacionais das empresas. Também, farão a verificação da conformidade com os requisitos para SGQ determinado pelas Boas Práticas de Fabricação e Controle de Produtos Médicos – BPF's. Por fim, também compete às vigilâncias sanitárias estaduais ações de fiscalização à manutenção de dossiês técnicos e quaisquer outros documentos referentes à regularização do produto junto à ANVISA e sua comercialização, incluindo tratativas referentes à vigilância pós-comercialização (BRASIL, 1999; ANVISA, 2022a).

Já nas atividades de importação de dispositivos médicos para comercialização no Brasil, este compartilhamento de responsabilidades se dá entre ANVISA e Vigilâncias Sanitárias municipais. Então, são os profissionais das vigilâncias sanitárias municipais que executarão as inspeções pertinentes com o mesmo foco em relação aos requisitos de infraestrutura para operação das empresas importadoras, e verificação dos requisitos das BPF's pertinentes a este tipo de operação, assim como as ações de fiscalização mencionadas no parágrafo anterior (BRASIL, 1999; ANVISA, 2022a).

2.2.3 Sistema de Gestão da Qualidade

Um Sistema de Gestão da Qualidade – SGQ, pode ser encarado a partir da demanda por uma padronização de práticas de determinada organização, sob uma ótica operacional. Padronizar os processos visa definir e analisar criticamente até se encontrar uma melhor forma pela qual as atividades devem ser executadas, adotando-se, então, um procedimento, que pode ser documentado, ou não. A partir disto, os colaboradores e quaisquer interfaces devem ser treinados na execução desta forma de execução e, com isto, é possível obtenção de evidências das atividades executadas, conforme requisitos da própria organização, mas também aqueles estatutários ou regulamentares (ANVISA, 2022b; ISO 13485:2016).

Mas, conforme a ISO 13485:2016, a adoção de um SGQ também é uma questão estratégica para uma organização que pode ajudar a melhorar seu desempenho global e a prover uma base sólida para iniciativas de desenvolvimento sustentável. Os benefícios potenciais para uma organização pela implementação de um SGQ são: a) a capacidade de prover consistentemente produtos e serviços que atendam aos requisitos do cliente e aos requisitos estatutários e regulamentares aplicáveis; b) facilitar oportunidades para aumentar a satisfação do cliente; c) abordar riscos e oportunidades associados com seu contexto e objetivos. Nisto, se busca uma padronização das atividades da organização que possa satisfazer quaisquer requisitos e, assim, possibilitem a fabricação e/ou importação e distribuição de dispositivos médicos seguros e eficazes.

Contudo, no ambiente regulatório de dispositivos médicos, a adoção do SGQ não é apenas operacional ou estratégica, ela é compulsória para fabricantes ou importadores e distribuidores de dispositivos médicos. Isto é determinado pela Resolução ANVISA RDC 665:2022, que estabelece os requisitos para as Boas Práticas de Fabricação e Controle de Produtos Médicos, pertinente às empresas que realizam atividades de importação, distribuição e armazenamento de Produtos Médicos. Nesta resolução há o detalhamento da aplicabilidade dos requisitos para as atividades específicas de cada organização na cadeia de fornecimento de dispositivos médicos no mercado brasileiro.

Nos requisitos da ANVISA RDC 665:2022 há demanda de que:

“cada fabricante deverá estabelecer e manter um Sistema da Qualidade para assegurar que os requisitos deste Regulamento Técnico sejam atingidos e que os produtos fabricados sejam seguros, eficazes e adequados ao uso pretendido. Como parte de suas atividades no Sistema da Qualidade, cada fabricante deverá:

- estabelecer e manter instruções e procedimentos eficazes do Sistema da Qualidade de acordo com as exigências deste Regulamento Técnico, e;*
- estabelecer procedimentos para atendimento aos dispositivos legais previstos na legislação sanitária vigente.”*

Logo, uma organização que opera em regime de que se torna responsável pela regularização de um dispositivo médico junto à ANVISA, obrigatoriamente, terá um SGQ implementado e passível de verificação a partir de auditorias ou inspeções regulatórias (BRASIL, 1976; BRASIL, 2022b).

2.2.4 A Regulação de Dispositivos Médicos e sua Classificação de Risco

Há de se considerar, em um primeiro momento, a pertinência, ou não, da regularização de um dispositivo, se enquadrando o mesmo como dispositivo médico que possua demanda de regularização na ANVISA (BRASIL, 1976). Esta avaliação se dá pela indicação de uso proposta, a partir de sua função, assim como pela tecnologia envolvida para obtenção desta indicação (ANVISA, 2001).

Conforme a ANVISA, em sua RDC 185:2001, em relação à função, deve ser verificado se o mesmo é destinado à prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação de uma doença, lesão ou deficiência, ou ainda se o mesmo é utilizado para meios de anticoncepção ou com função de alteração estética não superficial. Também, se deve avaliar se o mesmo é indicado à limpeza ou desinfecção de outra tecnologia médica. Quanto à tecnologia empregada para proporcionar a indicação pretendida, deve ser garantido que o produto não utiliza meio farmacológico, imunológico ou metabólico para realizar sua principal função em seres humanos, podendo, entretanto, ser auxiliado por tais meios.

Ainda na mesma resolução da ANVISA, referente à tecnologia empregada, cabe destacar aplicações onde possa haver confusão do

enquadramento como dispositivo médico ou medicamento por exemplo. Se a função principal se dá por meio farmacológico, o produto é considerado um medicamento. Mas, caso esta mesma função se dê, por exemplo, pela característica física do dispositivo, mesmo que haja envolvimento complementar de uma substância farmacológica, o mesmo será enquadrado como um dispositivo médico. A figura 5 abaixo apresenta dois exemplos para exemplificação desta tipificação.

Figura 5 – Comparação entre produto enquadrado como dispositivo médico e produto enquadrado como medicamento

Produto enquadrado como Dispositivo Médico	Produto enquadrado como Medicamento
	
<p>Sistema de Stent Coronário revestido com fármaco <i>Sirolimus</i></p> <p>É um stent de troca rápida indicado para melhorar o diâmetro luminal coronário e o fluxo sanguíneo do miocárdio.</p> <p>O que, aparentemente, se trata de um medicamento é, na verdade, um fármaco com ação complementar à função primordial de melhorar o diâmetro luminal coronário, e por consequência o fluxo sanguíneo.</p>	<p>Sistema intrauterino (SIU) – endoceptivo, com Levonorgestrel</p> <p>O que, aparentemente, se trata de um dispositivo médico é, na verdade, um excipiente do fármaco levonorgestrel, cuja taxa inicial de liberação é de 20 mcg/24 horas, utilizado para sua dosagem ao corpo humano, ou seja, a função primordial do produto se dá pela ação do fármaco.</p>

Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

Pode ser consultada também uma lista disponibilizada pela própria agência, denominada 'Produtos não regularizados como dispositivos médicos', que compila dispositivos onde, mesmo relacionados a alguma função que o enquadrasse como dispositivo médico, não são caracterizados como tal pela ANVISA. Esta lista é continuamente atualizada e pode ser consultada no endereço eletrônico da agência: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/produtos-para-saude/produtos-nao-regulados> (ANVISA, 2022a).

Sendo considerado, então, pertinente de regularização junto à ANVISA, o dispositivo médico deve ser tipificado em um dos seguintes grupos: materiais de uso médico ou equipamentos de uso em saúde, considerando a exclusão aos produtos para diagnóstico *in vitro*, que possui via regulatória específica e não abarcada nesta pesquisa (ANVISA, 2001).

Também de acordo com a ANVISA (2001), os produtos para diagnóstico *in vitro* são os reagentes, calibradores, padrões, controles, coletores de amostra, materiais e instrumentos, usados individualmente ou em combinação, para análise *in vitro* de amostras derivadas do corpo humano, exclusivamente ou principalmente para prover informações com propósitos de diagnóstico, monitoramento, triagem ou para determinar a compatibilidade com potenciais receptores de sangue, tecidos e órgãos. Eles possuem regulação específica junto à ANVISA, diversa àquela aplicada aos materiais e equipamentos.

2.2.4.1 Materiais de Uso Médico

Conforme a ANVISA RDC 185:2001, os produtos, determinados como dispositivos médicos, e cujo funcionamento não depende de fonte de energia elétrica ou qualquer outra fonte de potência distinta da gerada pelo corpo humano ou gravidade ou que funcionem pela conversão desta energia, são considerados produtos médicos não ativos, sendo comumente denominados como materiais de uso médico. Neste tipo de enquadramento se encontram, por exemplo, os implantes ortopédicos e outros implantes com finalidades estéticas ou de reconstrução, instrumentais cirúrgicos, válvulas cardíacas, *stents*, equipamentos, preservativos, entre outros produtos.

2.2.4.2 Equipamentos de Uso em Saúde

Também conforme a ANVISA RDC 185:2001, os equipamentos de uso em saúde são um tipo de dispositivo médico em que sua operação dependa de uma fonte de energia elétrica ou de qualquer outra fonte de energia e que age convertendo esta energia. Os equipamentos médicos compreendem todos os equipamentos de uso em saúde com finalidade médica, odontológica, laboratorial ou fisioterápica, utilizados direta ou indiretamente para diagnóstico, terapia, reabilitação ou monitoramento de seres humanos e, ainda, os com finalidade de embelezamento e estética.

Os equipamentos médicos são, na sua maioria, produtos médicos ativos, que dependem de fonte de energia elétrica ou qualquer outra fonte de potência distinta da gerada pelo corpo humano ou gravidade, e que funciona pela conversão desta energia, podendo ser implantáveis ou não. No entanto, também podem existir equipamentos médicos não ativos, como por exemplo, as cadeiras de rodas, camas hospitalares, mesas cirúrgicas, dentre outros.

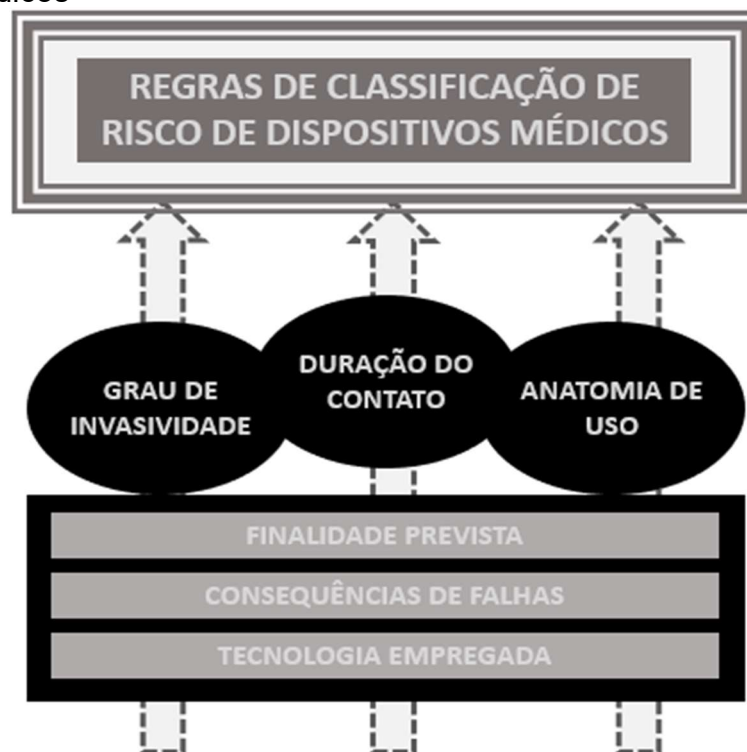
2.2.4.3 Rota Regulatória

A partir da determinação da pertinência por regularização, então se busca determinar a rota regulatória que deve ser utilizada para submissão de um processo para regularização de dispositivo médico é determinada a partir da classificação deste dispositivo conforme requisitos da Resolução ANVISA RDC 185:2001. Os produtos para saúde são enquadrados de acordo com o risco intrínseco que podem representar à saúde do consumidor, paciente, operador ou terceiros envolvidos nas Classes I, II, III ou IV, da menor para de maior risco.

A mesma resolução da ANVISA, a RDC 185:2011, determina as regras de classificação dos produtos, que são estabelecidas de acordo com a duração do contato entre o material e o paciente, a invasividade necessária para o uso mais adequado e a anatomia da região envolvida, conforme esquematizado na figura 6. Como princípios básicos tomados como parâmetros para o enquadramento do material, deve-se observar: a finalidade a que se destina sua aplicação; as possíveis consequências para o organismo no caso de falhas e a

tecnologia envolvida nas etapas de seu desenvolvimento. Após a compreensão de cada interface citada se terá um maior embasamento para o enquadramento pertinente.

Figura 6 – Critérios para estabelecimento das regras de classificação de dispositivos médicos



Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

Conforme a ANVISA RDC 185:2001, quanto à duração de contato, os dispositivos médicos são classificados de três maneiras:

- Uso Transitório: Indicado para uso contínuo em até 60 minutos;
- Uso de Curto Prazo: Indicado para uso contínuo por até 30 dias;
- Uso de Longo Prazo: Indicado para uso contínuo por mais de 30 dias.

Nisto se leva em consideração a duração de contato leva em consideração o uso contínuo do dispositivo, ou seja, seu uso real, ininterrupto, para a finalidade indicada.

Em relação à sua invasividade, de acordo com a mesma legislação, os dispositivos médicos também são classificados em três grupos:

- Dispositivos invasivos: que penetra total ou parcialmente dentro do corpo humano, seja através de qualquer abertura natural do corpo humano,

incluindo a cavidade ocular ou qualquer abertura artificialmente criada tal como um estoma, ou ainda através da superfície corporal;

- Dispositivos invasivos cirurgicamente: que penetra no interior do corpo humano através da superfície corporal por meio ou no contexto de uma intervenção cirúrgica;

- Produtos não invasivos.

A respeito da anatomia para uso do produto, ainda de acordo com a RDC 185:2001, são consideradas áreas anatômicas diferenciais ao uso para enquadramento sanitário:

- Que produz efeito biológico ou é absorvido pelo organismo;

- Utilização em contato direto com o coração, sistema circulatório central (artérias pulmonares, aorta ascendente, artérias coronárias, artéria carótida primitiva, artéria carótida interna ou externa, artérias cerebrais, tronco braquiocefálico, veias cardíacas, veias pulmonares, veia cava superior e veia cava inferior) ou sistema nervoso central (cérebro, cerebelo, bulbo e medula espinal);

- Utilização nos dentes;

- Utilização em cavidade oral, nasal ou no canal auditivo externo.

Também, existem regras especiais de enquadramento, nos casos como:

- Produto que incorpora medicamento com ação complementar no organismo;

- Produto utilizado para contracepção ou prevenção de doenças sexualmente transmissíveis;

- Produto destinado à desinfecção, limpeza, lavagem ou hidratação de lentes de contato ou outras tecnologias médicas;

- Produto não ativo destinado ao registro de imagens radiográficas;

- Produto que utiliza tecidos de origem animal e seus derivados inertes;

- Bolsas de sangue.

Quando da aplicação das regras de classificação, se parte da informação de finalidade prevista do dispositivo médico em questão, ou seja, sua indicação de uso. Nas situações em que um dispositivo médico se destina a ser usado em combinação com outro, as regras de classificação serão aplicadas a cada um dos produtos médicos separadamente, valendo, neste enquadramento, a definição pela classe de risco mais alta de qualquer dos dispositivos. Assim como

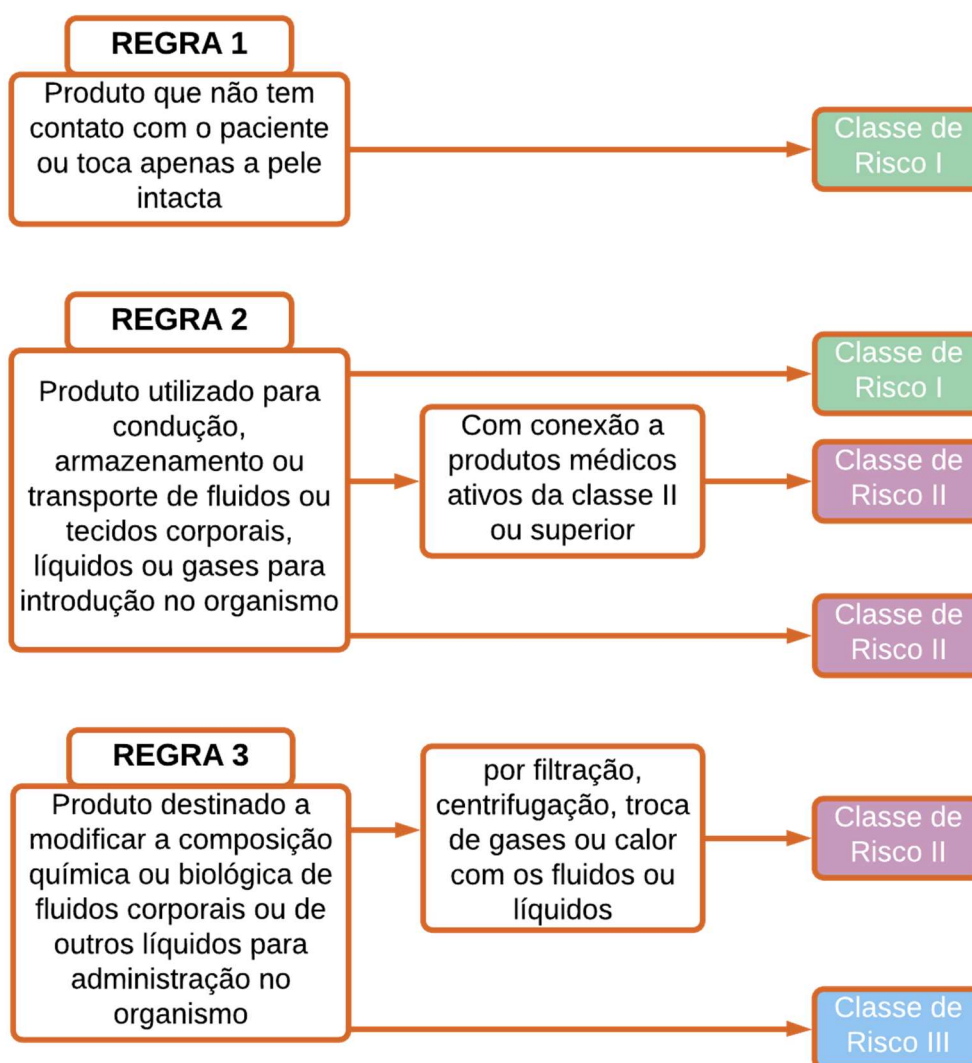
no caso em que são aplicáveis várias regras, ao mesmo dispositivo, considerando desempenho atribuído pelo fabricante, se aplicarão as regras que conduzam a classificação de risco mais elevada (ANVISA, 2001).

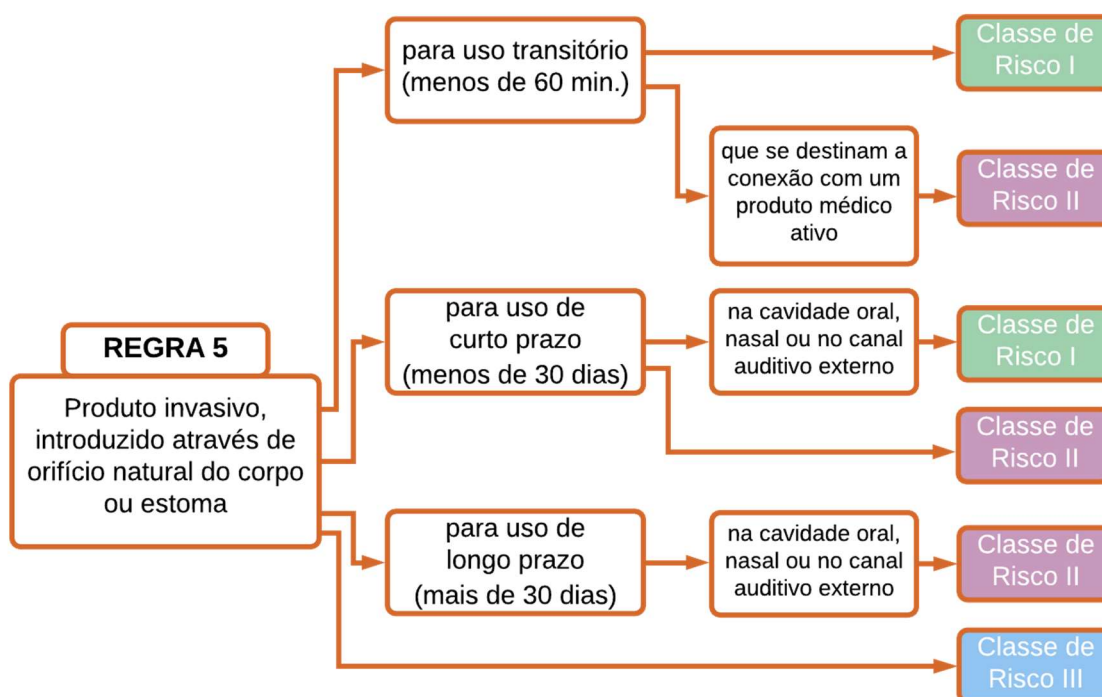
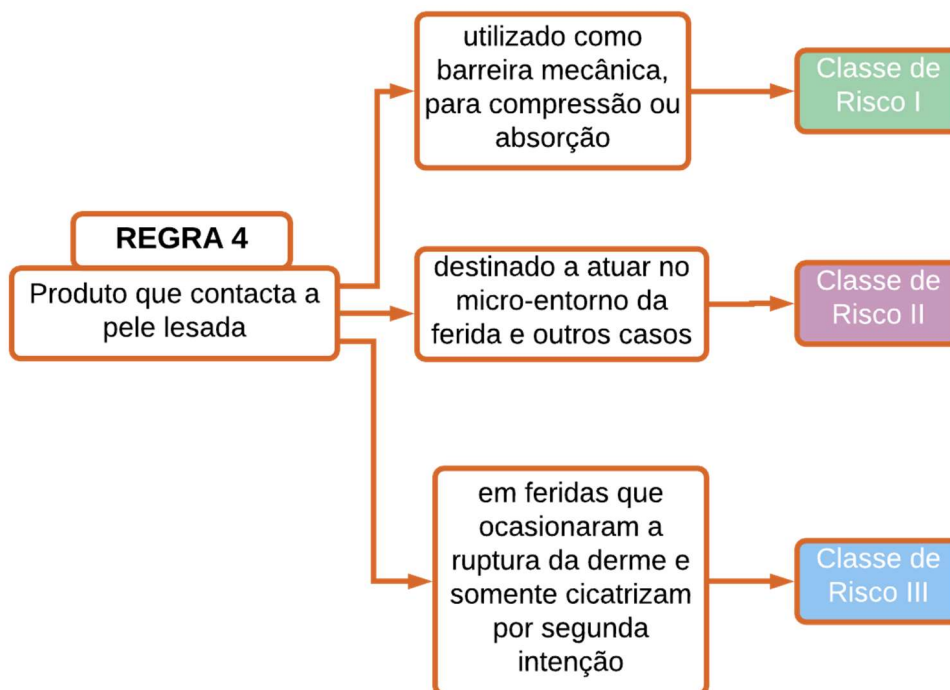
Em situações em que não seja possível o enquadramento do dispositivo nas regras determinadas na Resolução ANVISA RDC 185:2001, será atribuição da ANVISA, a partir da provocação pelo agente regulado, do enquadramento do produto médico.

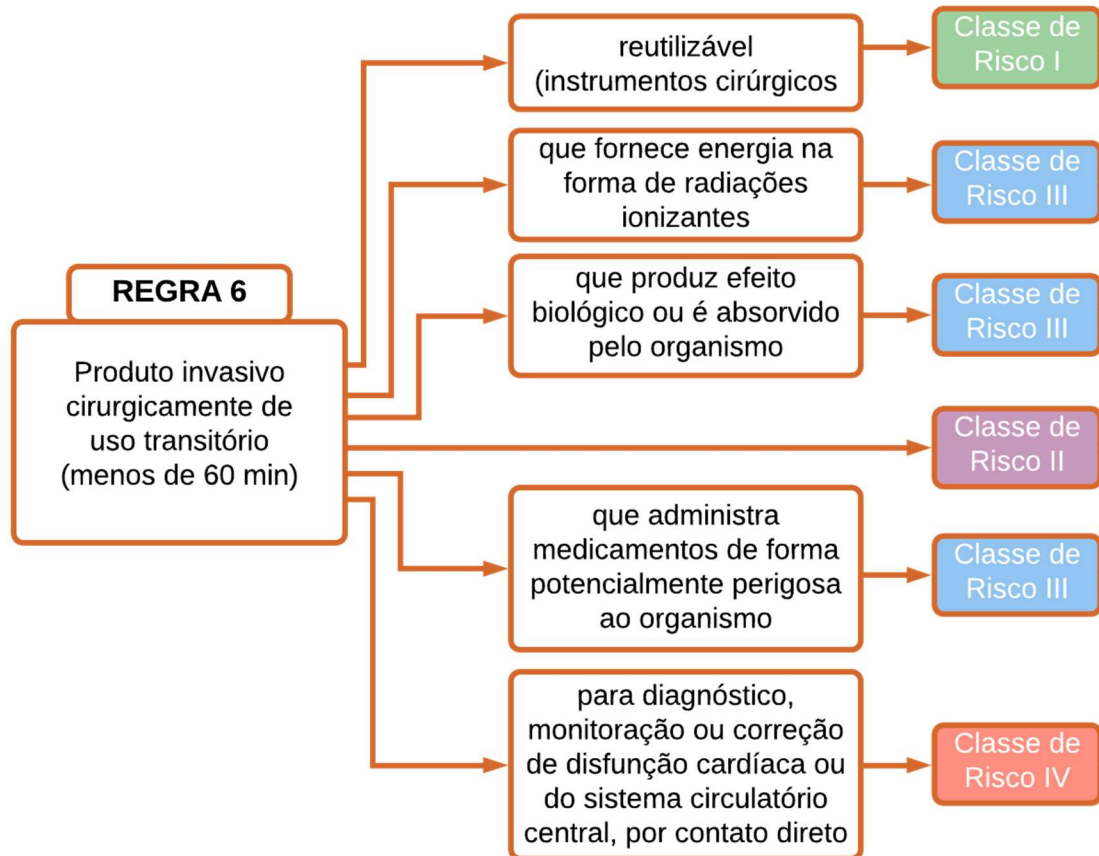
As regras para enquadramento sanitário dos dispositivos médicos, que são 18, considerando os critérios mencionados nesta seção, estão apresentadas de forma esquemática na figura 7.

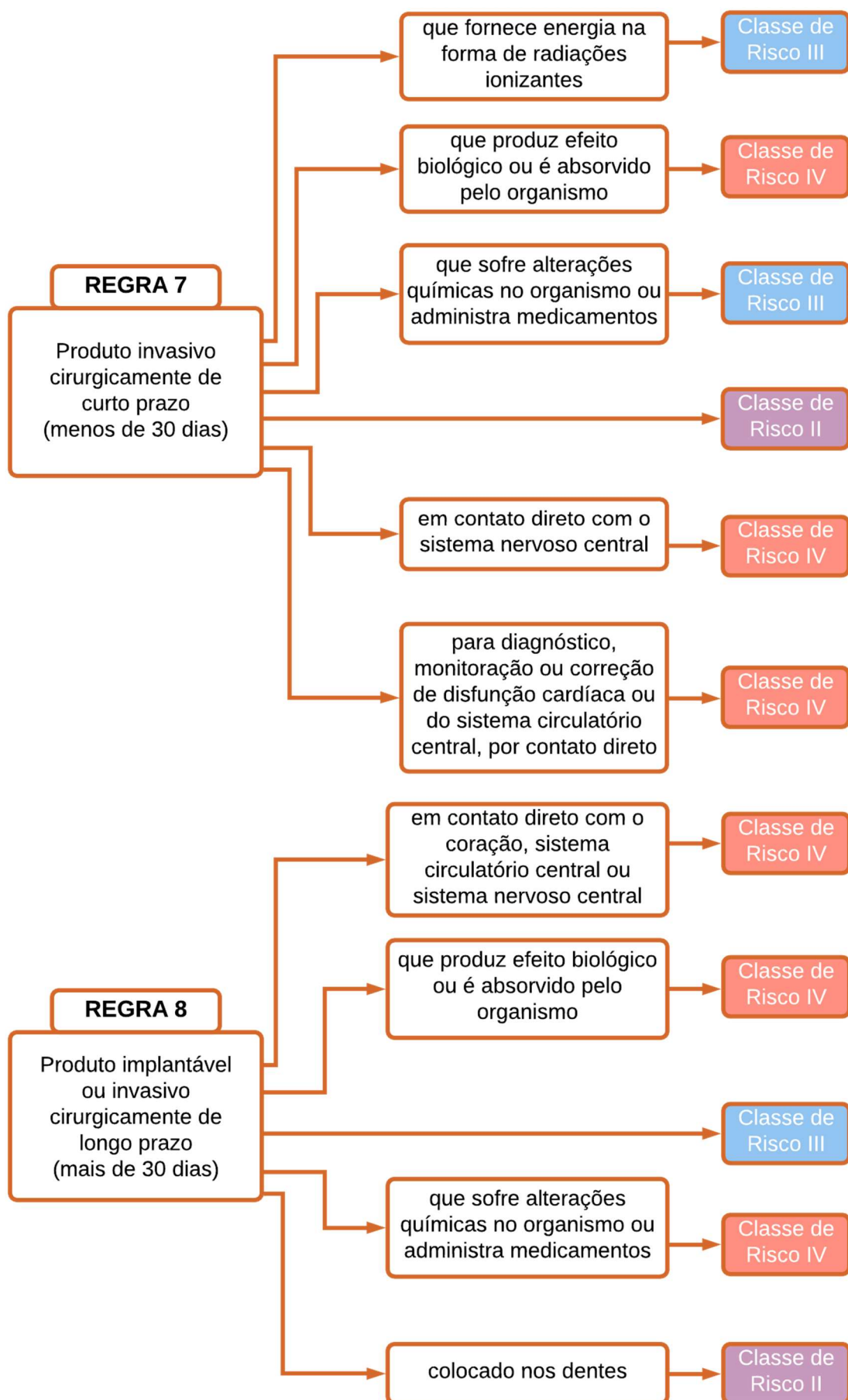
Figura 7 – Regras para enquadramento sanitário dos dispositivos médicos.

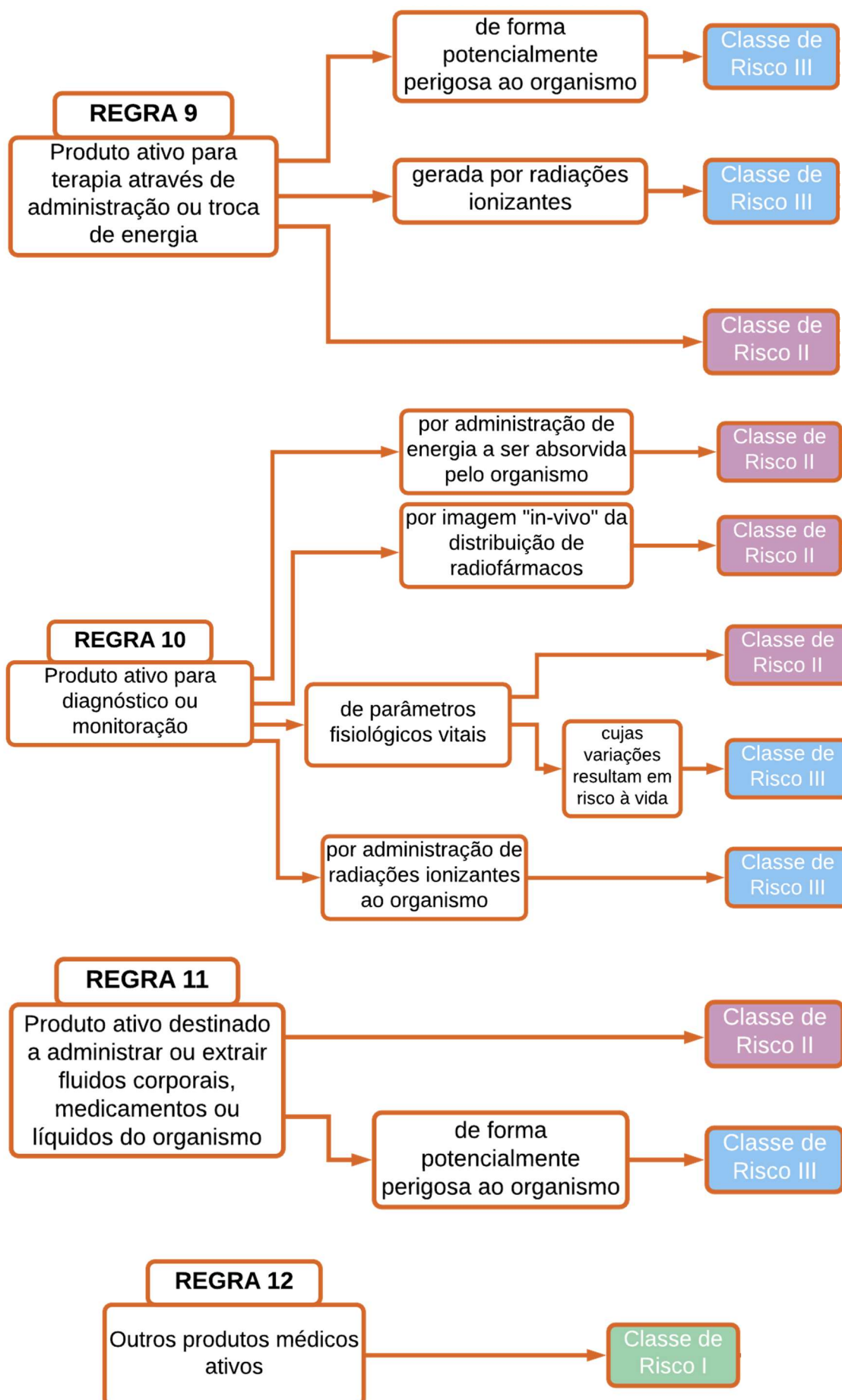
continua

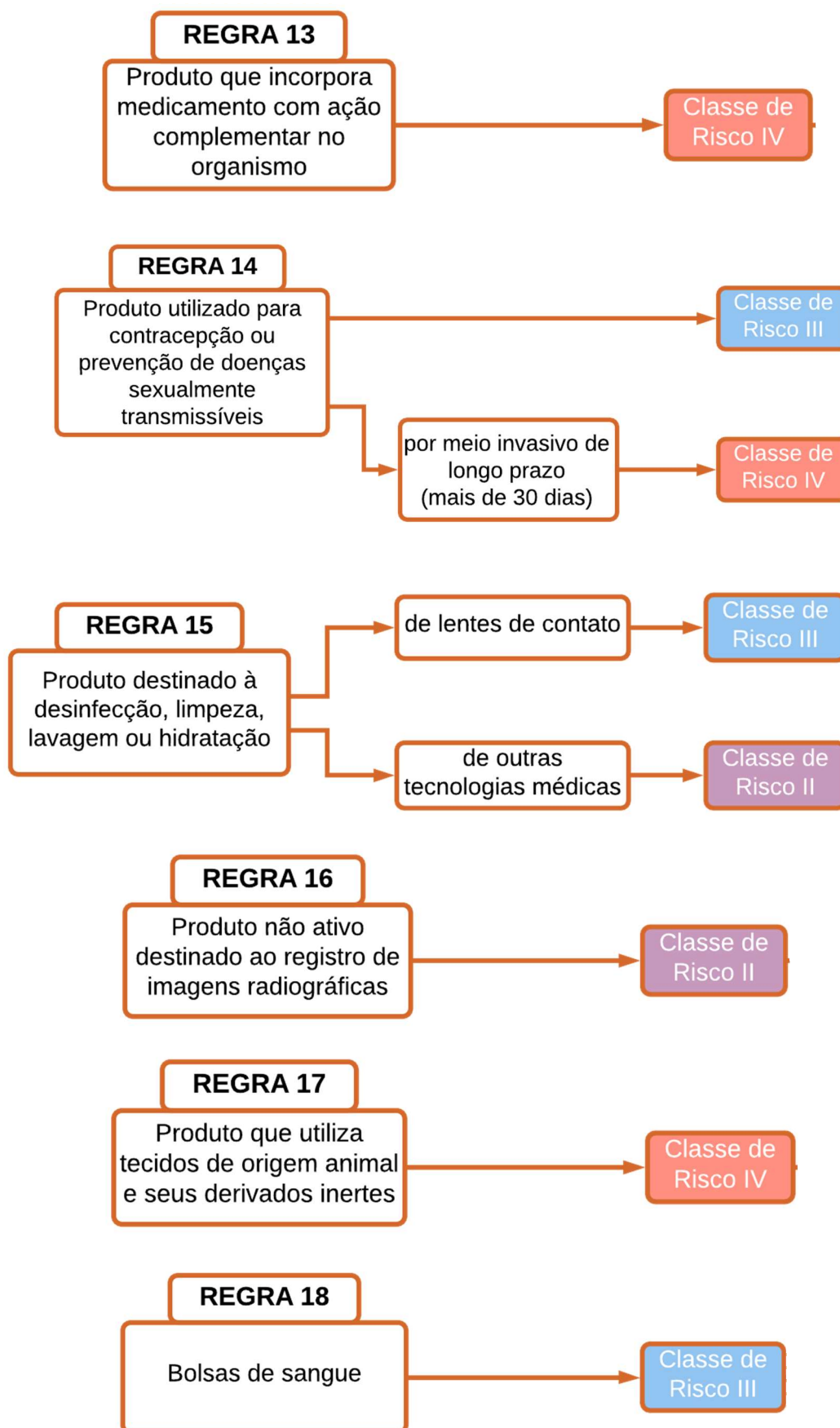












Fonte: Adaptado de ANVISA RDC 185:2001.

2.2.5 Certificação de Produtos

Dentro da regulamentação sanitária existente, como parte da comprovação do atendimento aos requisitos essenciais de segurança e eficácia estabelecidos pela ANVISA RDC 546:2021, há de se destacar que determinados dispositivos médicos são passíveis de certificação no âmbito do Sistema Brasileiro de Avaliação da Conformidade (SBAC). No SBAC, o Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO) é o responsável pela gestão dos Programas de Avaliação da Conformidade.

O INMETRO é uma autarquia federal, vinculada à Secretaria Especial de Produtividade, Emprego e Competitividade, do Ministério da Economia, e regulamenta e conduz o processo de acreditação dos Organismos de Certificação de Produtos – OCP's, organizações também conhecidas como certificadoras. As certificadoras realizam as atividades de certificação de produtos, sendo responsáveis pela emissão de certificados de conformidade acreditados pelo INMETRO. As atividades de certificação compreendem a realização de auditorias e ensaios em produtos, assim como de análises de relatórios de ensaios realizados por laboratórios internacionais, como no caso de produtos fabricados no exterior.

Também é função do INMETRO, através de suas portarias, determinar os requisitos para operacionalização das atividades que serão desempenhadas pelas certificadoras, a partir da demanda pela certificação do produto pela ANVISA (INMETRO, 2022). Logo, a ANVISA e o INMETRO possuem compartilhadas responsabilidades no contexto da certificação compulsória de dispositivos médicos.

A demanda pela certificação compulsória de dispositivos médicos, a partir da ANVISA, se dá pela publicação de resoluções de diretoria colegiada específicas. Nestes casos, o Certificado de Conformidade é um dos documentos a serem submetidos à ANVISA no ato da regularização do produto (ANVISA, 2001).

São exemplos de produtos passíveis a certificação de conformidade compulsória no Brasil: equipamentos eletromédicos, implantes mamários, agulhas hipodérmicas, seringas, equipamentos e preservativos masculinos em látex.

2.3 OS PROCESSOS PARA REGULARIZAÇÃO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

Conforme a estrutura regulatória determinada pelas resoluções ANVISA RDC 185:2001, ANVISA RDC 40:2015 e ANVISA RDC 270:2019, os processos de regularização de dispositivos médicos junto à ANVISA são divididos em dois grupos, de acordo com sua classificação de risco. O primeiro, para produtos de baixo e médio risco, enquadrados como de Classes de Risco I e II, que são sujeitos ao regime de processos de Notificação; já o segundo, que abarca produtos de alto e de máximo risco, de Classes de Risco III e IV, que devem ser submetidos a processos de Registro.

2.3.1 Notificação de Dispositivos Médicos

Conforme os requisitos da ANVISA RDC 40:2015 e da ANVISA RDC 270:2019, a documentação do processo de Notificação se constitui de um Formulário de Petição, contendo informações técnicas e comerciais do produto, acompanhado de um Arquivo Anexo a esse, onde são apresentadas imagens e outras informações gráficas, além de possíveis complementação de informações. Também fazem parte do dossiê de Notificação as cópias de documentos técnico-administrativos, como Carta de Autorização do Fabricante e de Conhecimento das Boas Práticas de Fabricação de Produtos Médicos, no caso de produtos importados, e Certificado de Conformidade para produtos sujeitos à alguma certificação compulsória no âmbito do Sistema Brasileiro de Avaliação da Conformidade – SBAC. Contudo, mesmo que não seja necessária a submissão à ANVISA, o detentor da regularização é demandado a manter um Dossiê Técnico referente ao produto regularizado, bem mais abrangente do ponto de vista técnico, e que deve estar à disposição das autoridades sanitárias quando de qualquer fiscalização. Neste dossiê estarão presentes documentos como Modelos de Instruções de Uso e de Rotulagem, evidências relacionadas ao Gerenciamento de Riscos, documentos relacionados ao Projeto e Desenvolvimento, incluindo validações pertinentes, detalhamento da manufatura e controles aplicados, entre outros temas.

E, nesse dossiê, também deverá estar retida na organização a documentação pertinente à avaliação clínica, contemplando (1) resumo geral de

evidência clínica, que é aplicável quando evidência clínica for exigida em decorrência de demonstração de segurança e eficácia de inovações tecnológicas e novas indicações de uso; e (2) literatura clínica relevante, esta especificamente para produtos de Classe de Risco II. Entretanto, em razão de potencial risco à saúde pública ou ainda no caso de produtos considerados estratégicos para o Ministério da Saúde, a ANVISA poderá determinar a apresentação de documentos e informações adicionais para comprovação de segurança e eficácia do produto. Isto poderia implicar na demanda por apresentação de informações adicionais no que diz respeito à avaliação clínica destes dispositivos.

2.3.2 Registro de Dispositivos Médicos

Já o processo de registro de um dispositivo médico requer a submissão, junto à ANVISA, de um conjunto mais robusto de documentos, conforme requisitos da ANVISA RDC 185:2001. De forma geral, para registrar um dispositivo médico é necessário apresentar: (1) Formulário do Fabricante ou Importador de Produtos Médicos, contendo informações comerciais e administrativas dos produtos e empresa; (2) Modelo de Rotulagem; (3) Modelo de Instruções de Uso; (4) Relatório Técnico; (5) Tabela Comparativa entre Produtos, para casos onde haja apresentação comercial variada ou em família de produtos; (6) Certificado de Conformidade, para produtos sujeitos à certificação compulsória no âmbito do SBAC; (7) Carta de Autorização do Fabricante, no caso de produtos importados; (8) Certificado de Livre Comércio no país de origem, também no caso de produtos importados; e (9) Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle de Produtos para Saúde – CBPF, para as unidades fabris/locais de fabricação do produto em questão.

A partir disto há de se destacar o documento 'Relatório Técnico', que deve atender os requisitos do Anexo III.C da ANVISA RDC 185:2001. Este documento, de caráter confidencial, deve ser elaborado pelo detentor da regularização do dispositivo médico, no idioma português, e abrigará as informações técnicas completas sobre as evidências relacionadas à segurança e eficácia do dispositivo médico em pleito de regularização. Neste documento, então, é que deverão estar contextualizadas e apresentadas quaisquer informações

pertinentes à avaliação clínica do dispositivo, em conformidade com os requisitos de segurança e eficácia determinados pela própria ANVISA, que atualmente estão descritos pela Resolução ANVISA RDC 546:2021.

A RDC 546:2021 determina os seguintes requisitos pertinentes às evidências clínicas:

“3. Considerando-se os regulamentos técnicos aplicáveis, a adequação dos dados clínicos deve basear-se nas seguintes informações:

a) compilação da bibliografia científica de publicações indexadas relativas a pesquisas clínicas, sobre o uso proposto do produto para saúde, e quando for o caso, relatório escrito contendo uma avaliação crítica desta bibliografia; ou

b) resultados e conclusões de uma pesquisa clínica especificamente desenvolvida para o produto para saúde”.

Toda e qualquer indicação de uso, assim como as contraindicações, eventos adversos e outras informações importantes a utilização do produto, e que estão presentes em seu modelo de Instruções de Uso, deverão ser justificadas a partir de evidências relacionadas e submetidas à ANVISA no seu processo de regularização (ANVISA, 2001; ANVISA, 2021a).

A comprovação do atendimento aos requisitos essenciais não deverá limitar-se a uma declaração do fabricante informando que o requisito foi atendido. Certificados, laudos, relatórios de testes, resultados de validação, descritivos de procedimentos de fabricação e controle, informações sobre características de projeto, estudos comparativos, especificações especiais de matérias-primas, dentre outros, deverão ser apresentados como parte da comprovação do atendimento aos requisitos essenciais. Todos os documentos apresentados para comprovar a conformidade aos requisitos essenciais deverão possuir embasamento técnico-científico para serem aceitos como justificativa válida. Caso não haja publicações científicas suficientes, indicar os estudos e pesquisas realizados pela empresa que resultaram na especificação em questão (ANVISA, 2001; ANVISA, 2021a).

Todos os processos de Registro são avaliados por técnicos da ANVISA, enquanto os processos de Notificação são verificados de forma amostral, conforme os regulamentos atuais (ANVISA, 2019). As análises conduzidas pela

Agência, na avaliação do pleito de regularização do dispositivo, possuem dois possíveis desfechos: deferimento ou indeferimento. Entretanto, para alguns casos, onde existe demanda por complementação de informações, há ainda a possibilidade de a Agência solicitar estas informações complementares, em um trâmite técnico-administrativo denominado Exigência Técnica. Este expediente acaba diminuindo a eficiência do processo de regularização sob a ótica do tempo, demandando novas submissões para Agência, assim como análise complementar por esta pelos técnicos (ANVISA, 2022a).

Para atendimento aos requisitos essenciais de segurança e eficácia na regularização de dispositivos médicos é fundamental a utilização de uma abordagem que contemple a determinação de pertinência, análise crítica e apresentação das evidências clínicas. A extensão da abordagem deve ser suficiente para demonstração da segurança e eficácia do dispositivo, visando aprovação do processo de regularização de forma célere, sem que haja exigências que retardem o andamento do processo ou indeferimentos por parte da ANVISA (ANVISA, 2021a).

Dada a complexidade do ambiente de dispositivos médicos, a avaliação do que é evidência clínica aceitável, com o objetivo de demonstrar a conformidade do dispositivo médico em questão com os requisitos de segurança e eficácia aplicáveis a ele, deve ser realizada a partir de uma perspectiva individualizada (NASCIMENTO, 2019).

2.3.3 Demanda por Ensaio Clínico Específico na Regularização de Dispositivo Médico

Conforme a Nota Técnica 004 da Gerência-geral de Tecnologia de Produtos para Saúde da ANVISA, emitida em 2016, é solicitada a apresentação de ensaio clínico específico com o produto objeto da regularização nos seguintes casos:

“I – Produtos para a saúde inovadores, independentemente de sua classe de risco (inovação em desenho, matéria-prima, indicação de uso entre outros);

II – Produtos para a saúde de classe de risco III e IV que devido à sua natureza única e desempenho bastante atrelado ao desenho do material e processo de fabricação exigem verificação de segurança e eficácia utilizando dados clínicos específicos do produto peticionado”.

A investigação clínica específica a ser apresentada deve se basear em metodologia que possibilite obtenção de medidas válidas de segurança e eficácia, com base no desempenho clínico pretendido. O nível de evidência requisitado para deferimento do processo de regularização dependerá da sua indicação de uso, das características do dispositivo e seu grau de inovação, por exemplo. Apenas estudos de viabilidade ou de casos específicos não serão qualificados como evidência científica confirmatória de segurança e eficácia para estes casos.

Contudo, estudos não pivotais poderão ser aceitos em determinadas situações, dependendo da especificidade do produto, como nos casos indicados para tratamento de uma condição clínica rara, ou da característica personalizada ou específica do dispositivo, por exemplo.

2.3.4 Ciclo de Vida Regulatório de Dispositivos Médicos

Conforme os requisitos da ANVISA RDC 340:2020, as alterações de informações de um dispositivo médico, considerando as demandas regulatórias junto ao seu processo de regularização, são classificadas em 3 formas: (a) alteração de aprovação requerida pela ANVISA; (b) alteração de implementação imediata pela organização; e (c) alteração não reportável pela organização à ANVISA.

Ainda de acordo com a mesma RDC, as alterações com aprovação requerida são modificações com maior relevância sanitária, que trata de mudança a ser introduzida no processo de regularização, sendo autorizada em território nacional somente após análise técnica documental e manifestação favorável da ANVISA. Neste tipo de alterações se enquadram aquelas que possuem relação com a indicação de uso e suas associações com possíveis informações clínicas anteriormente submetidas à ANVISA, como ampliação de público-alvo ou de indicação de uso, por exemplo.

Por consequência, as alterações pleiteadas nestes casos deverão estar acompanhadas das respectivas evidências também atualizadas, uma vez que a comprovação de segurança e eficácia se faz necessária para a modificação pleiteada.

Já uma alteração de implementação imediata, ainda de acordo com a ANVISA RDC 340:2020, é enquadrada como de média relevância sanitária, que trata de mudança a ser introduzida no processo de regularização, sendo sua implementação autorizada em território nacional após a protocolização de petição junto à ANVISA

São classificadas como alterações não reportáveis quaisquer alterações de menor relevância não classificadas como de aprovação requerida ou implementação imediata, e ainda: alterações de informações que não modificam o projeto do dispositivo médico; correções de bug em softwares; alterações não técnicas tais como imagens, formatações, layouts, símbolos e adequações de texto de documentos sem acréscimo de risco; atualizações de informações de Autorização de Funcionamento de Empresa; alterações de contato da organização, assistência técnica e website. Estas alterações deverão ser controladas pelo sistema de qualidade do detentor da regularização e ser incorporadas em peticionamentos posteriores, requisitos também de acordo com a ANVISA RDC 340:2020.

2.4 PÓS-COMERCIALIZAÇÃO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

Conforme a ANVISA RDC 67:2009, a tecnovigilância pode ser definida como o sistema de vigilância de eventos adversos (EA) e queixas técnicas (QT) de dispositivos médicos na fase de pós-comercialização, com vistas a recomendar a adoção de medidas que garantam a proteção e a promoção da saúde da população. Este sistema de vigilância é compulsório ao detentor da regularização de um dispositivo médico no Brasil, que deverá nomear um profissional de nível superior como responsável pela operacionalização deste sistema. Este detentor da regularização é o responsável legal pelo produto para a saúde registrado em seu nome no Brasil e, como tal, é quem deve responder às autoridades sanitárias sobre qualquer queixa técnica, evento adverso, situação de séria ameaça à saúde pública, alerta, ação de campo e demais ocorrências que representem risco sanitário e que estejam relacionadas aos seus produtos.

No Brasil, as atividades de tecnovigilância foram formalmente definidas a partir de 1999, com a criação da ANVISA, sendo anteriormente presente apenas

em ações não sistematizadas de vigilância sanitária de estados e municípios (BRASIL, 1999). A organização detentora da regularização de um dispositivo médico deverá estruturar um sistema de vigilância pós-comercialização, denominado 'tecnovigilância', que deve ser tratado no seu Sistema de Gestão da Qualidade (ANVISA, 2009). A tecnovigilância é uma das entradas para obtenção de evidências clínicas referente ao uso do dispositivo médico. Sendo assim, este sistema se caracteriza pela demanda por uma articulação entre os mais diversos atores envolvidos no ciclo de vida de um dispositivo médico, desde a fase de desenvolvimento e identificação de riscos associados até sua administração e uso (ANVISA, 2009; ISO 13485:2016; ISO 14971:2019).

Geralmente, a segurança para o paciente ou usuário tinha sua análise baseada em informações disponíveis, exclusivamente, no momento pré-regularização, a partir de evidências clínicas com número restrito de pacientes e ensaios realizados. Contudo, no uso em mundo real, o dispositivo é utilizado em uma diversidade maior de pacientes e em condições que não foram aquelas controladas, sendo utilizados na rotina assistencial. Com isto, novas questões de segurança e efeitos podem emergir, tornando essencial a observação dos produtos utilizados na rotina assistencial no mundo real e durante todo o ciclo de sua vida (FDA, 2017; IMDRF, 2019a).

Do ponto de vista gerencial também há uma questão de tratativa da tecnovigilância como uma entrada do processo de melhoria da organização. Uma vez que podem se constituir de reclamações do cliente que impactem em entradas para alterações no projeto e desenvolvimento do dispositivo médico, com possíveis impactos na segurança e eficácia do produto, ou ainda nos processos internos da organização. Claro que, tratadas sob o esteio do Sistema de Gestão da Qualidade implementado (ANVISA, 2009; ANVISA, 2022b).

Também, dentro do escopo da atuação das organizações detentoras da regularização de dispositivos médicos na ANVISA nas atividades referentes à pós-comercialização de Dispositivos Médicos estão incluídas aquelas referentes às ações de campo, que são as "ações realizadas pelo fabricante ou detentor de registro de produto para a saúde, com objetivo de reduzir o risco de ocorrência de evento adverso relacionado ao uso de produto para saúde já comercializado" (ANVISA, 2021c).

2.5 CONVERGÊNCIA REGULATÓRIA INTERNACIONAL PARA DISPOSITIVOS MÉDICOS

Em 2011 foi oficializada a criação do *International Medical Device Regulators Forum* (IMDRF), grupo voluntário do qual o Brasil é membro fundador. O IMDRF objetiva acelerar a harmonização e convergência regulatória internacional na área de Dispositivos Médicos e é fruto de uma iniciativa internacional anterior, denominada Global Harmonization Task Force – GHTF (IMDRF, 2022).

Atualmente, os membros oficiais que compõem o IMDRF são as autoridades regulatórias da Austrália (TGA), Brasil (ANVISA), Canadá (*Health Canada*), China (*National Medical Products Administration*), UE (*European Commission Directorate - General for Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs*), Japão (PMDA e *Ministry of Health, Labour and Welfare – MHLW*), Rússia (*Russian Ministry of Health*), Singapura (*Health Sciences Authority*), Coreia do Sul (*Ministry of Food and Drug Safety*) e EUA (FDA). A OMS participa como observador oficial do IMDRF (IMDRF, 2022).

A harmonização regulatória é utilizada como uma estratégia para se contornar o uso indiscriminado da regulamentação sanitária de cada jurisdição como barreira à livre circulação de bens (DREZNER, 2005 apud SOUZA, 2007). Nisto, o conceito da convergência regulatória procura respeitar as particularidades de cada jurisdição, permitindo pequenas variações para atender padrões e necessidades regionais, assim como especificidades de linguagem e bases legais preexistentes (SOUZA, 2007).

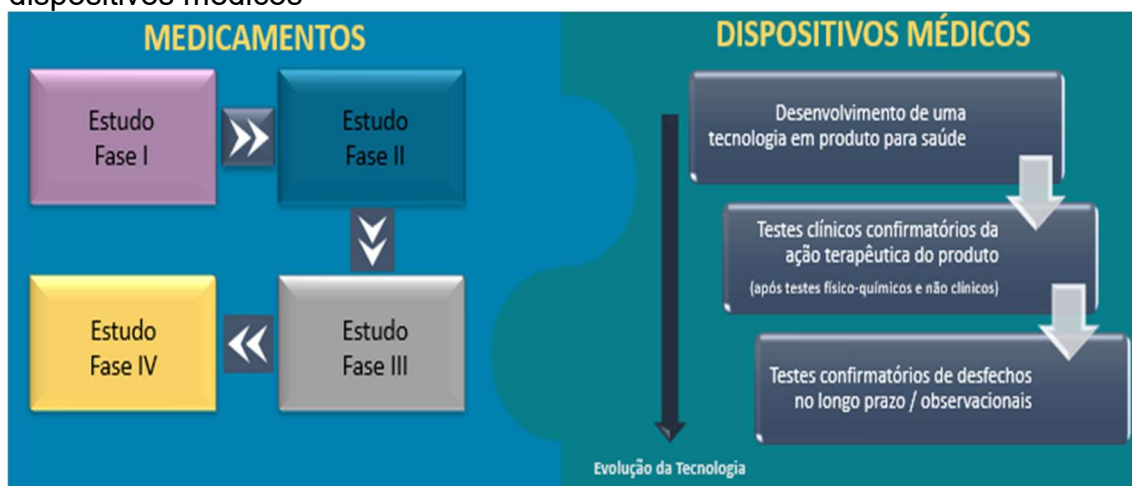
Logo, sob ótica atual e futura da regulação de dispositivos médicos e seu relacionamento com evidências clínicas, se deve considerar orientações existentes a partir de práticas de convergência regulatória, uma vez que a globalização estabelece também padrões comuns e elevados para os produtos. E que, de toda forma, também se aplicam ao ambiente regulatório de produtos, não agindo como barreira técnica à comercialização, mas como facilitadora do entendimento técnico internacional, proporcionando trâmites de aceitabilidade recíproca entre entes regulatórios, por exemplo. (OPAS, 1998 apud SOUZA, 2007; ERDMAN *et al.*, 2013).

2.6 CONCEITOS DE INFORMAÇÕES CLÍNICAS APLICÁVEIS AOS DISPOSITIVOS MÉDICOS

A abordagem referente à variação dos tipos e formas de dispositivos médicos possui impacto direto nas alternativas para obtenção de informações clínicas que possam subsidiar sua segurança e eficácia. Há diferenças, no entanto, em relação à metodologia mais amplamente conhecida, que é aquela utilizada nos testes de medicamentos, em particular os ensaios clínicos randomizados cegos, por exemplo. Em muitos casos, a função é complementar à de medicamentos ou de outros produtos, de forma que a demonstração de conformidade em condições de teste ou o uso observado pode ser suficiente, sem a necessidade do tradicional percurso da pesquisa clínica (TARRICONE *et al.*, 2016).

A figura 8 abaixo apresenta uma comparação entre os percursos normalmente seguidos nas pesquisas para desenvolvimento de medicamentos e no projeto e desenvolvimento de dispositivos médicos.

Figura 8 – Comparação entre as fases de desenvolvimento de medicamentos e dispositivos médicos

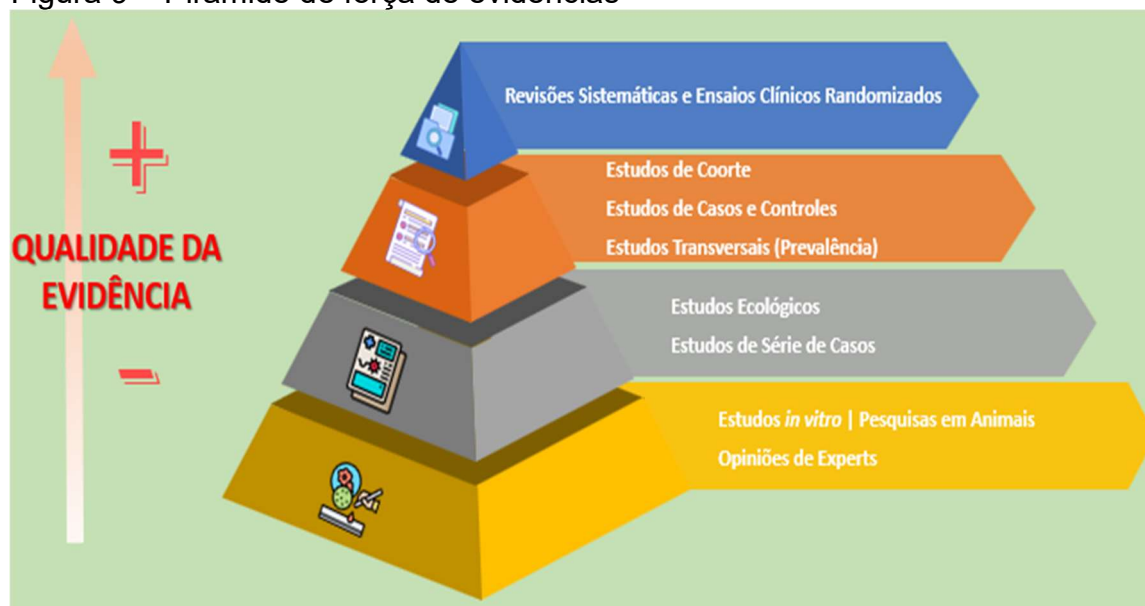


Fonte: Elaborado pelo, 2022.

Nisto, há de se considerar a impossibilidade técnica de se realizar a randomização ou cegamento em experimentos, ou ainda o tempo envolvido para lançamento de produto a partir das características e prazos de inovação (ORIANA *et al.*, 2016). A tradicional pirâmide de qualificação de evidências

científicas (Figura 9), que estratifica o valor das pesquisas para a adoção de medidas em saúde não se aplica de forma adequada aos dispositivos médicos, podendo ser muito mais úteis os estudos de séries de casos e opiniões de comitês de especialistas. Tal dificuldade deve ser vista como desafio, tanto do ponto de vista científico e metodológico, como para o desempenho da vigilância, que pode se beneficiar enormemente do monitoramento de informações clínicas, do investimento em sistemas que melhorem a rastreabilidade e, sobretudo, de uma interação mais intensa com especialistas e profissionais da assistência à saúde.

Figura 9 – Pirâmide de força de evidências



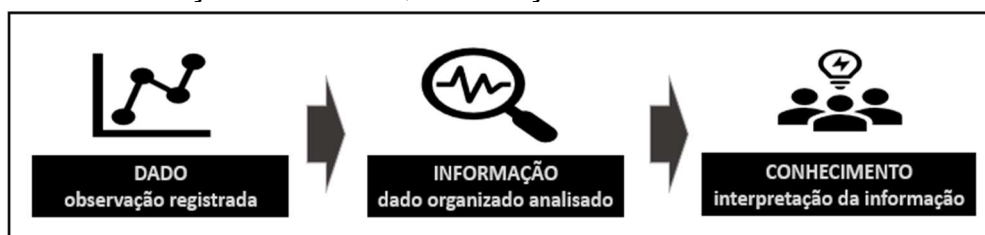
Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

Com isto, se estabelece uma corrente onde a obtenção da evidência clínica baseada na prática real (TARRICONE *et al.*, 2016) e o uso regulatório dos “big data” (ERDMAN *et al.*, 2013), que incluem informações de prontuários eletrônicos de saúde e registros expandidos de pacientes, se tornam fundamentais na apresentação de evidências clínicas pertinentes à demonstração da segurança e eficácia de dispositivos em um processo de desenvolvimento de tecnologias.

Também, na mesma perspectiva, há de se caracterizar o processo de transformação que se aplica à obtenção de dados até sua transformação em conhecimento, conforme esquematizado pela Figura 10, a seguir (ERDMAN *et*

al., 2013). Este processo, a partir da demanda por evidências clínicas pertinentes requer metodologia a ser empregada, entregando assim o caráter científico requerido pela agência reguladora, no caso do Brasil, a ANVISA, na avaliação do processo de regularização do dispositivo médico, especificamente referente à sua segurança e eficácia (ANVISA, 2019a).

Figura 10 – Distinção entre dado, informação e conhecimento.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

2.6.1 Investigação Clínica

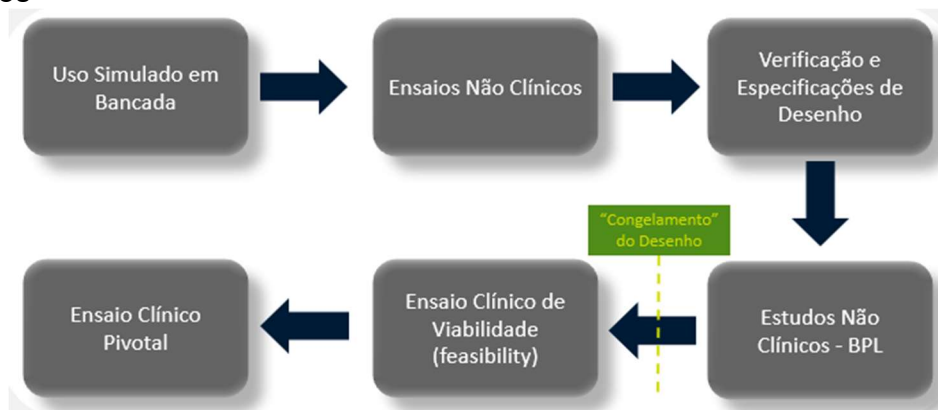
Investigação Clínica é definida como “qualquer investigação ou estudo sistemático em um ou mais seres humanos, realizado para avaliar a segurança, desempenho clínico e/ou eficácia de um dispositivo médico”. Este termo pode ser considerado como sinônimo de ‘ensaio clínico’ ou ‘estudo clínico’ (ANVISA, 2019b; IMDRF, 2019c).

As Investigações Clínicas incluem (1) os estudos realizados ainda na determinação da viabilidade de mercado de um dispositivo, (2) aqueles realizados com o objetivo de obter futura aprovação para comercialização demonstrando o atendimento aos requisitos regulatórios, assim como (3) as investigações realizadas a partir da vigilância pós-comercialização de produtos (IMDRF, 2019b). Logo, correlacionando com o estabelecido pela ISO 14155:2020, se pode concluir que as investigações clínicas incluem estudos de viabilidade e aqueles realizados com o objetivo de obter aprovação para comercialização, bem como investigações realizadas após a aprovação para comercialização.

A partir desta contextualização, é necessário definir que eficácia é a capacidade de um dispositivo médicos obter resultados clinicamente significativos no uso pretendido, conforme alegado pelo fabricante em sua

indicação de uso pretendida. Isto pode ser avaliado a partir do desfecho primário pretendido no planejamento da investigação (IMDRF, 2019c). Tipicamente, um processo de investigação clínica de um dispositivo médico pode ser resumido pela figura 11 a seguir.

Figura 11 – Fluxograma do processo de investigação clínica de dispositivos médicos



Fonte: Adaptado de Nascimento, 2019, ISO 14155:2020 e IMDRF, 2017.

De acordo com a ISO 14155:2020 – Investigação Clínica de Dispositivos Médicos para Seres Humanos – Boas Práticas Clínicas, “as investigações clínicas devem levar em consideração os princípios científicos subjacentes à coleta de dados clínicos, juntamente com os padrões éticos aceitos em torno da utilização de seres humanos”. A tabela 1, abaixo, caracteriza os tipos de investigação clínica a partir de sua condição regulatória, se pré ou pós mercado.

Tabela 1 – Tipificação das investigações clínicas

Condição Regulatória	PRÉ-MERCADO		PÓS-MERCADO
Fase do Desenvolvimento Clínico	Estágio Piloto	Estágio Pivotal	Estágio Pós-mercado
Tipo de Design	Exploratório ou Confirmatório	Confirmatório	Observacional
Tipo de Investigação	First-in-Human Proof-of-Concept Viabilidade	Investigação Clínica Pivotal	Investigação Clínica de Pós-mercado
Relativo ao Sujeito	Intervencional		Não-intervencional

Fonte: Adaptado de ISO 14115:2020.

2.6.1.1 Investigação clínica pré-mercado

Uma investigação clínica pré-mercado se caracteriza por sua realização antes da aprovação de mercado pela autoridade sanitária da jurisdição competente. Basicamente, pode ser subdividida em dois estágios: piloto e pivotal. Este tipo de investigação possui caráter intervencional, se considerando os sujeitos de estudo (ISO 14155:2020)

2.6.1.1.1 Estágio Piloto

Neste tipo, uma investigação clínica exploratória avaliará as limitações e vantagens do dispositivo médico, tendo como objetivo capturar informações preliminares, ainda em um estágio inicial do projeto e desenvolvimento, trabalhando questões de conceito do projeto, para com isto possibilitar um adequado planejamento de etapas adjacentes, incluindo necessidades de modificações de projeto ou de parâmetros para uma investigação clínica pivotal. Possui características exploratórias, mas já inserindo tópicos confirmatórios (IMDRF, 2019c; ISO 14155:2020).

Conforme a ISO 14155:2020, fazem parte desta etapa os tipos de investigação como '*First-in-Human*', também denominada como '*First-in-Men*' (FIM), de viabilidade inicial, também conhecida como '*Proof-of-Concept*' (PoC), e a de viabilidade, internacionalmente conhecida como *Feasibility*. Investigações clínicas exploratórias podem não exigir hipóteses estatísticas pré-especificadas, embora o desenho da investigação clínica e a interpretação do resultado podem ser mais diretas se as considerações estatísticas forem fornecidas no Plano de Investigação Clínica.

– *First-in-Human* ou *First-in-Men* (FIM): um tipo de investigação em que um dispositivo médico para uma indicação específica é avaliado pela primeira vez em seres humanos, após avaliações não-clínicas preliminares.

– *Proof-of-Concept*: se trata de um tipo de investigação realizada antes da finalização do projeto do dispositivo, visando sua avaliação para uma indicação específica, por exemplo, nos casos de um dispositivo inovador para um uso pretendido novo ou estabelecido, dispositivo comercializado para uma nova

aplicação clínica. não envolve necessariamente o primeiro uso clínico de um dispositivo. As informações obtidas a partir de uma investigação clínica de *Proof-of-Concept* podem orientar as modificações no projeto do dispositivo. De fato, ele pode ser usado para avaliar o conceito do design do dispositivo em relação à segurança clínica inicial e ao desempenho clínico ou eficácia do dispositivo, conforme o uso pretendido, em um pequeno número de indivíduos, quando essas informações não puderem ser fornecidas, na prática, por meio de avaliações não clínicas adicionais, ou seja, ensaios ou testes possuem viabilidade de execução.

– Viabilidade: este tipo de investigação é realizado para obtenção de evidências preliminares quanto ao desempenho clínico, eficácia ou segurança de um projeto de dispositivo, quando esse estiver em fase final de projeto, ou até mesmo final, para se planejar adequadamente uma investigação clínica tradicional. Como a investigação clínica de um projeto de dispositivo quase final ou final ocorre mais tarde no desenvolvimento do que uma investigação clínica de viabilidade inicial, *Proof-of-Concept*, são esperados mais dados clínicos mais robustos que da fase anterior. Uma investigação clínica de viabilidade tradicional não precisa necessariamente ser precedida por uma investigação clínica do tipo *Proof-of-Concept*.

2.6.1.1.2 Estágio Pivotal

No estágio pivotal, uma ou mais investigações clínicas confirmatórias podem ser conduzidas para fornecer as informações necessárias para avaliar o desempenho clínico, eficácia ou segurança do dispositivo sob investigação. Estudos pivotais são usualmente estudos experimentais bem controlados utilizando grupo controle ou parcialmente controlados.

Uma investigação clínica confirmatória deve ser adequadamente desenhada com uma hipótese predefinida para o(s) desfecho(s) primário(s) e um método estatístico sólido pré-especificado para a análise estabelecida no Plano de Investigação Clínica (ISO 14155:2020).

2.6.1.2 Investigação Clínica Pós-mercado

A fase de pós-comercialização pode incluir investigações clínicas confirmatórias adicionais para estabelecer o desempenho clínico ou a eficácia do dispositivo médico em uma população mais ampla de usuários e sujeitos. Investigações clínicas observacionais para melhor compreensão da segurança do dispositivo, como eventos adversos raros e resultados a longo prazo, também estão incluídas na fase de pós-comercialização (FDA, 2021; ISO 14155:2020).

Também, podem ser utilizados neste demanda os dados oriundos da percepção do usuário, paciente ou seus cuidadores, no uso do dispositivo médico, ou seja, obtendo informações das experiências e de demandas e expectativas destes (FDA, 2022).

2.6.1.3 Vieses

Nas investigações clínicas deve ser considerado a existência de vieses, que são erros sistemáticos potencialmente presentes em qualquer fase de um investigação clínica (HULLEY, 2015). Especificamente na investigação clínica de dispositivos médicos, podemos observar os seguintes tipos de vieses como sendo mais frequentes:

- Viés de Seleção: onde há questões pertinentes à comparabilidade entre grupos, incluindo aí vieses referentes à perda de acompanhamento ou de não resposta;

- Viés de Aferição: onde são enquadrados os erros sistemáticos na coleta de informação, seja por problemas referentes ao instrumento de coleta, de avaliação do investigador ou de memória para apresentação de informações pertinentes;

- Viés de Confusão: onde estão abarcados os efeitos da intervenção estudada, onde os mesmos são pouco claros ou influenciados por fatores não considerados (IMDRF, 2021; FDA, 2021).

2.6.1.4 Investigação Clínica realizada no Brasil

Na situação de ensaios clínicos com dispositivos médicos que terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil, para fins de registro, com objetivo de avaliar nova indicação de uso, nova finalidade proposta ou uso ou ainda alguma alteração pós-registro pertinente, devem ser atendidos os requisitos estabelecidos pela ANVISA RDC 548:2021, que dispõe sobre a realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos no Brasil.

Contudo, é importante ressaltar que este regulamento não é um dispositivo legal que obrigue a realização de ensaios clínicos no Brasil, ou seja, é possível utilizar evidências obtidas de investigações clínicas no exterior. A resolução ANVISA RDC 584:2021 divide os ensaios clínicos em dois grandes grupos, que possuem demandas específicas em relação aos ritos regulatórios a serem seguidos junto à ANVISA.

O primeiro é o regime de Submissão de Dossiê de Investigação Clínica de Dispositivo Médico (DICD). Este se aplica para ensaios clínicos envolvendo dispositivos médicos de classe de risco III e IV, além de dispositivos para diagnóstico, independente da sua classe de risco, que sejam invasivos ou forneçam energia ao participante do ensaio clínico. Também, este regime se aplica aos casos em que o estudo utiliza o dispositivo alvo como único procedimento de diagnóstico, se utilizando de outros dispositivos ou procedimentos diagnósticos, devidamente reconhecidos e aprovados, para confirmar o diagnóstico.

O DICD é “um compilado de documentos a ser submetidos à ANVISA com a finalidade de se avaliar as etapas inerentes ao desenvolvimento clínico de um dispositivo médico em investigação visando a obtenção de informações para subsidiar o registro ou alterações pós-registro do referido produto”.

Já o segundo, referente ao regime de Notificação, é aplicável aos ensaios clínicos envolvendo dispositivos médicos das classes de risco I e II, assim como para ensaios clínicos observacionais e de pós-mercado, independente da classe de risco, sem a necessidade de submissão de um DICD junto à ANVISA, demandando apenas o protocolo de um conjunto de informações mais simples.

Não é responsabilidade da ANVISA a avaliação de questões éticas da investigação a ser realizada. Contudo, para ambos os regimes, seja DICD ou

Notificação, é necessária a submissão de parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), emitido para o primeiro centro de ensaio clínico a encaminhar o protocolo para análise pelo CEP. E, ainda referente às questões éticas, mesmo em situações em que não exista necessidade de aprovação dos ensaios clínicos por parte da ANVISA, como no regime de Notificação, estes ensaios permanecem sujeitos às demais aprovações regulatórias e éticas cabíveis, conforme demais regulamentos aplicáveis.

O início de qualquer ensaio clínico é dependente de manifestação favorável da ANVISA, dentro de cada rito regulatório específico. Contudo, caso não haja manifestação da ANVISA em até 90 dias corridos após a protocolização do DICD junto esta agência, para investigações sujeitas a este regime, o desenvolvimento clínico poderá ser iniciado, desde que já tenham sido emitidas todas as aprovações éticas pertinentes.

2.6.2 Avaliação Clínica

Já a avaliação clínica é descrita como um processo contínuo, metodologicamente estruturado, para a avaliação e análise de dados clínicos, tanto dados de desempenho clínico quanto dados de segurança clínica. Esse processo tem por objetivo verificar a segurança e a eficácia do dispositivo médico quanto ao seu desempenho clínico, quando usado conforme indicado pelo fabricante, normalmente através de suas instruções de uso, para se estabelecer, ou não, a conformidade com requisitos determinados para segurança e desempenho deste dispositivo. Em casos excepcionais em que uma instrução de uso não é exigida para o dispositivo, a coleta, avaliação e análise são conduzidas levando em consideração as modalidades de uso geralmente reconhecidas. A avaliação clínica é necessária e importante porque garante que a avaliação da segurança e do desempenho do dispositivo seja baseada em evidências clínicas suficientes ao longo da vida de que o dispositivo médico está no mercado (ANVISA, 2019c; IMDRF, 2019a).

O processo de avaliação clínica é documentado por meio de um Relatório de Avaliação Clínica, internacionalmente denominado como *Clinical Evaluation Report*, que detalha a extensão dos dados clínicos disponíveis e sua qualidade, demonstrando como estes satisfazem a conformidade com os requisitos

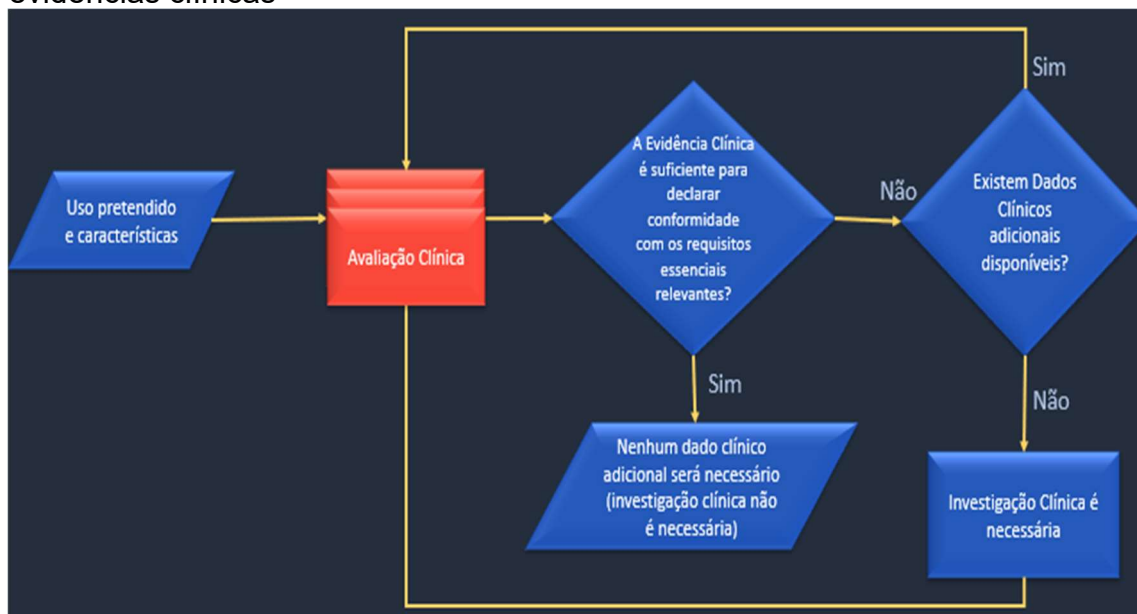
determinados pelas jurisdições regulatórias. A avaliação clínica deve fazer parte da gestão de qualidade do fabricante de um dispositivo médico (ANVISA, 2019c; IMDRF, 2019a; MEDDEV 2.7/1, 2016).

Conforme o MEDDEV 2.7/1, 2016, normalmente, a avaliação clínica é realizada pela primeira vez durante o desenvolvimento de um dispositivo médico para identificar os dados que precisam ser gerados para acesso ao mercado. Contudo, sendo então de caráter contínuo, as informações sobre segurança e desempenho clínico devem ser monitoradas rotineiramente pelo fabricante do dispositivo médico, que é o responsável por este processo, devendo ser, também, realizada após a disponibilização do dispositivo em questão ao mercado, coletando e processando informações que possibilitem uma análise crítica da avaliação risco-benefício no uso do produto.

A avaliação clínica deve estar relacionada de forma apropriada ao processo de gerenciamento de riscos do dispositivo médico, concebido em seu projeto e desenvolvimento (ISO 14971:2019), assim como às atividades de vigilância pós-comercialização. Deve incluir quaisquer ações corretivas e preventivas envolvendo o dispositivo e ao plano de acompanhamento clínico pós-comercialização e, quando apropriado, relatório de acompanhamento clínico pós-comercialização (MEDDEV 2.7/1, 2016). Também, a avaliação clínica possui sinergia com as instruções de uso para o produto, uma vez que estas fornecem informações adequadas sobre a finalidade pretendida, uso adequado e avisos sobre riscos para pacientes e profissionais de saúde, e que são subsidiadas pelo conteúdo do Relatório de Avaliação Clínica (IMDRF, 2019c).

A partir da avaliação clínica e da análise crítica de evidência clínica gerada a partir desta etapa, pode-se então determinar a necessidade, ou não, de uma investigação clínica específica para um dispositivo médico em desenvolvimento. Este contexto está apresentado através do fluxograma na figura 12 a seguir. Nisto, não estão consideradas as aplicações *offlabel* ou de uso compassivo, por mais que, em um espaço temporal futuro, possam subsidiar modificações no projeto e desenvolvimento do dispositivo, impactando seu uso (MEDDEV 2.7/1, 2016; e IMDRF, 2019a).

Figura 12 – Fluxograma para análise crítica e avaliação de pertinência das evidências clínicas

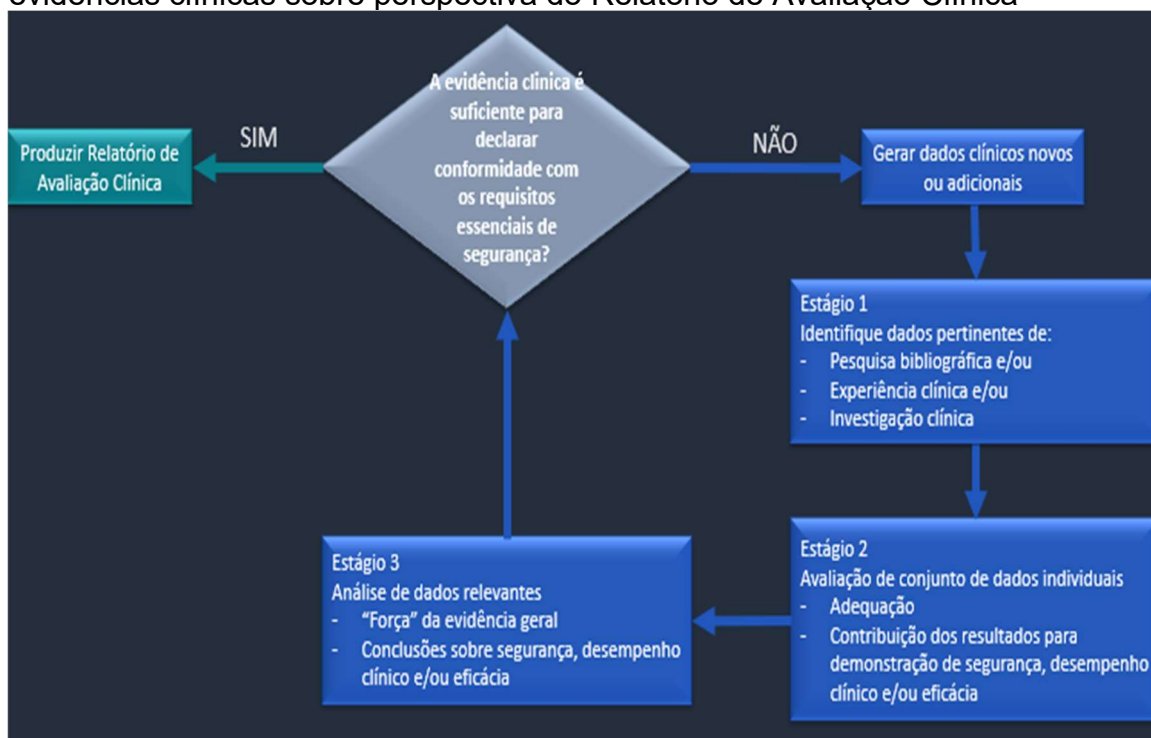


Fonte: Adaptado de MEDDEV 2.7/1, 2016 e IMDRF, 2019a.

No processo de avaliação clínica, os benefícios e riscos devem ser claramente especificados, uma vez que, qualquer decisão se baseará em uma avaliação de riscos e benefícios. Por exemplo, quanto à natureza, probabilidade, extensão, duração e frequência dos riscos identificados. Estas questões essenciais são pertinentes à determinação adequada do perfil de benefício e risco nos grupos-alvo pretendidos e indicações de uso previstas, e a demonstração da aceitabilidade desse perfil com base no estado da arte, nas áreas médicas em questão (ISO 14791:2019; ANVISA, 2021a).

A consolidação do Relatório de Avaliação Clínica se dá quando há evidência clínica suficiente para declarar conformidade do dispositivo com os requisitos essenciais de segurança e eficácia previstos. Para isto, os dados precisam estar de acordo com o conhecimento atual, serem cientificamente sólidos, abranger todos os aspectos da finalidade pretendida ao dispositivo e cobrir e todos os produtos/modelos/tamanhos/configurações previstos pelo fabricante para o dispositivo. Caso contrário, o processo deve ser revisto em busca por dados clínicos novos ou adicionais, por quaisquer metodologias que se façam necessárias (MEDDEV 2.7/1, 2016; MDCG 2020-13; e IMDRF, 2019b). Este processo é apresentado esquematicamente, em forma de fluxo decisório, na figura 13.

Figura 13 – Fluxograma para análise crítica e determinação de pertinência das evidências clínicas sobre perspectiva do Relatório de Avaliação Clínica



Fonte: Adaptado de MEDDEV 2.7/1, 2016 e IMDRF, 2019b.

2.6.2.1 Avaliação Clínica utilizando Comparabilidade

Conforme estabelecido pelo MEDDEV 2.7/1, dentro das especificidades do segmento de dispositivos médicos, um dos pontos mais expressivos é a possibilidade da realização de avaliação clínica considerando também dados clínicos provenientes de dispositivos médicos equivalentes ou similares, em um contexto de comparabilidade. Esta equivalência ou similaridade significa que nenhuma diferença clinicamente significativa no desempenho e segurança do dispositivo seria desencadeada pelas diferenças entre o dispositivo em avaliação e o dispositivo presumivelmente equivalente. Todas as diferenças entre os dispositivos precisam ser identificadas, relatadas e avaliadas sob a ótica de se fornecer explicações sobre porque não se espera que as diferenças afetem significativamente o desempenho e segurança clínica do dispositivo avaliado.

Contudo, para tal, é necessária uma avaliação preliminar referente à comparabilidade, que leve em consideração as características clínicas, as técnicas e de design, e as biológicas. Dentro destes requisitos, todas as

características devem ser atendidas para que se possa pleitear a equivalência.

Do ponto de vista de características clínicas, os dispositivos equivalentes devem (1) ser utilizados para mesma condição clínica, incluindo gravidade e estágio de condições clínicas semelhantes, assim como (2) mesma indicação de uso, (3) utilização prevista em mesmo local do corpo, ou seja, questões relacionadas à anatomia humana, (4) previsto para uso em população semelhantes, relacionado à idade, sexo, anatomia, fisiologia, e, por fim, (5) não prever o fornecimento de desempenho significativamente diferentes.

Em relação às características técnicas, a equivalência deve compreender semelhanças em (1) design, (2) utilização nas mesmas condições de uso, incluindo usuários ou operadores previstos, (3) especificações e propriedades físico-químicas, (4) métodos de implantação, caso aplicável, e, por fim, (5) princípios de operação e requisitos críticos de desempenho.

E, referentes às características biológicas, ambos dispositivos devem ser constituídos de mesmos materiais ou substâncias, em contato com os mesmos tecidos ou fluidos corporais, tendo assim ação e respostas biológicas semelhantes. Também, devem possuir mesmo mecanismo e perfil de degradação, caso aplicável. No caso de dispositivos em contato com a pele intacta ou ainda para partes menores dos dispositivos, exceções podem ser previstas, onde resultados da análise de risco podem permitir a utilização de materiais semelhantes tendo em conta o papel e a natureza destes (MEDDEV 2.7/1, 2016).

2.6.3 Evidências Clínicas

Por fim, se define Evidência Clínica como “os dados clínicos e sua avaliação referente a um dispositivo médico” (ANVISA, 2019a; IMDRF, 2019b), sendo, então, parte da documentação técnica do projeto de um dispositivo médico. Juntamente com os protocolos e relatórios de verificação e validação do projeto, modelos de rotulagem e de instruções de uso, avaliação de risco-benefício e informações de fabricação, a evidência clínica é necessária para que um fabricante demonstre conformidade com quaisquer requisitos normativos, regulatórios ou autodeclarados do próprio dispositivo (ISO 13485:2016; FDA 2018b).

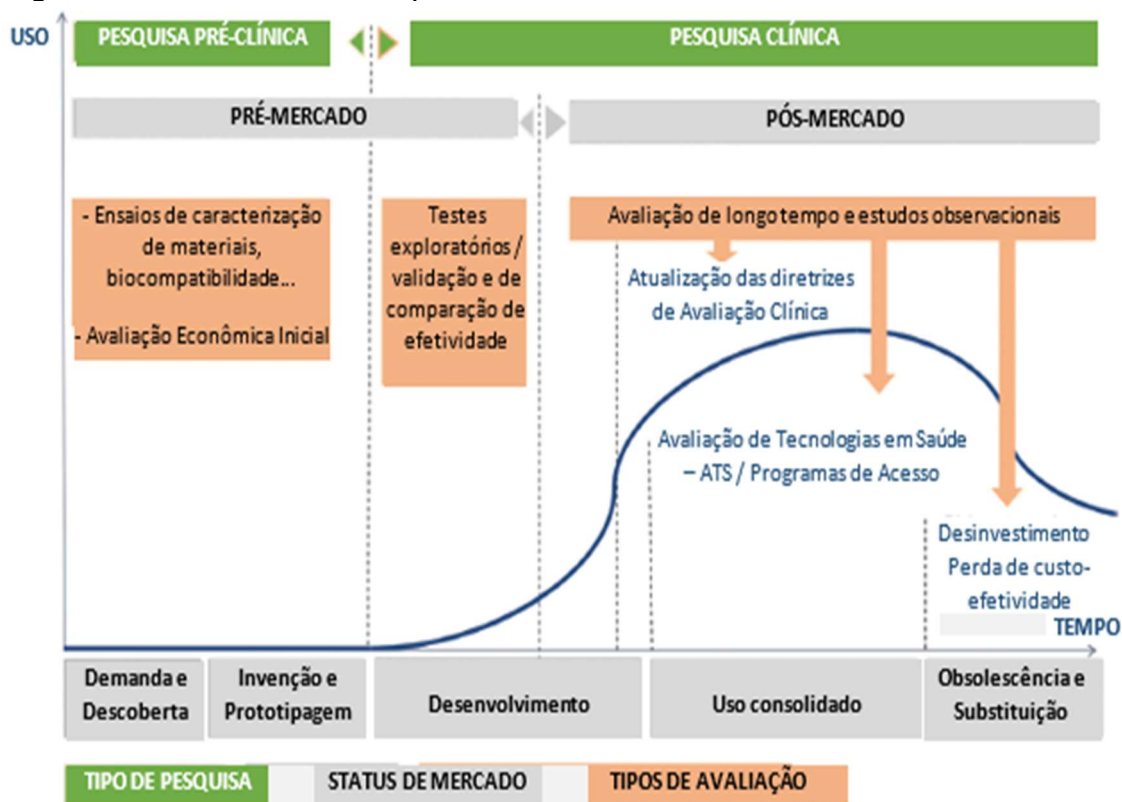
Tipicamente, as fontes de dados clínicos podem incluir:

- Resultados de investigações clínicas pré e pós-comercialização do dispositivo em questão;
- Resultados de investigações clínicas pré e pós-comercialização ou outros estudos relatados na literatura científica de um dispositivo comparável;
- Relatórios publicados e/ou não publicados sobre a experiência clínica do dispositivo em questão ou de um dispositivo comparável;
- Outras fontes de experiência clínica como registros, bancos de dados e eventos adversos e registros médicos, incluindo 'literatura cinzenta' (ANVISA, 2019a; IMDRF, 2019b)

Então, os dados clínicos e sua avaliação, se transformando em evidências clínicas, são submetidas às autoridades regulatórias, sendo revisadas por estas, e utilizadas para subsidiar a aprovação, ou proibição, de comercialização de um dispositivo médico, a partir de quaisquer alegações feitas sobre a segurança, desempenho clínico e/ou eficácia e a rotulagem do dispositivo (ANVISA, 2021a).

Considerando uma abordagem de ciclo de vida do produto para a identificação de caminhos para a geração de evidências clínicas, quatro etapas são consideradas relevantes. Ainda no estágio de pré-mercado, as avaliações (1) pré-clínica e (2) clínica; e já no estágio de mercado, onde o dispositivo é livremente comercializado, as avaliações de dados de (3) comercialização e (4) obsolescência e substituição. Como regra geral, o planejamento eficaz do ciclo de vida requer antecipação de quais evidências serão necessárias em cada estágio; idealmente, as necessidades de evidências nos estágios posteriores do ciclo de vida podem ser preparadas desde o início, sendo consideradas nas etapas de projeto e desenvolvimento do dispositivo médico (ORIANA, 2016).

Figura 14 – Ciclo de vida de produto e evidências clínicas



Fonte: Adaptado de ORIANA, 2016.

2.6.3.1 Real World Evidences

As 'Real World Evidences – RWE', ou evidências de mundo real em uma tradução livre, são definidas como "dados sobre o uso, ou os benefícios ou riscos potenciais de um dispositivo, com informações provenientes de outras fontes que não os ensaios clínicos tradicionais. Estes dados podem ser coletados de uma ampla variedade de fontes, como registros eletrônicos de saúde, registros diversos, reclamações administrativas, dados de vigilância pós-comercialização, tecnovigilância, e feedback de *wearables* e de tecnologia móvel, com avanços tecnológicos recentes. Esses dados oferecem oportunidades para gerar evidências e compreender melhor os resultados clínicos no uso de dispositivos médicos, possibilitando uma forma de visualização da segurança e eficácia dos dispositivos médicos, podendo apoiar a tomada de decisão regulatória por órgãos reguladores (FDA, 2017; FDA 2018a).

3 JUSTIFICATIVA

A partir da experiência profissional do pesquisador, de quase quinze anos de atuação no segmento de regularização de dispositivos médicos junto à ANVISA, é possível observar que um aumento na eficiência das tratativas referentes às evidências clínicas possibilitará ganhos que se sobrepõem à própria organização detentora da regularização do produto junto à Agência.

Um incremento de performance nesta atividade impactará usuários/prescritores e pacientes no ambiente nacional, que, a partir de aprovação mais célere da comercialização de um produto, terão acesso à tecnologia envolvida de forma mais rápida, considerando que se trata de um mercado com célere processo de inovação.

Também, a partir de uma avaliação econômico-financeira, se pode estabelecer que a disponibilização para comercialização de maneira mais ágil traz benefícios comerciais que, de alguma forma, poderiam impactar na redução de preços praticados ao mercado.

Logo, considerando estas duas abordagens de agilidade, acesso célere à tecnologia envolvida e benefícios comerciais, o ganho de eficiência estará relacionado à preparação de documentação para notificação ou registro de dispositivos médicos por fabricantes ou importadores. A melhora nestas atividades impactará o período de tramitação dos processos de regularização dos dispositivos junto à ANVISA, uma vez que poderia evitar a manifestação de Exigência Técnica por parte da agência, o que tornaria a aprovação mais célere. Também se objetiva evitar indeferimentos dos processos submetidos, situação extrema que levaria a demora ainda maior até aprovação, requerendo a submissão de um novo processo de regularização.

Tratando-se de práticas organizacionais, e considerando que detentores de regularização de Dispositivos Médicos junto à ANVISA devem seguir o estabelecido por um Sistema de Gestão da Qualidade – SGQ, qualquer iniciativa visando à padronização para aumento de eficiência, deve ser tratada exatamente no ambiente deste sistema de gestão, de forma documentada e sistemática.

Com isto, a elaboração de um modelo para tratativa de evidências clínicas, que contemple (1) a determinação de pertinência, (2) a análise crítica

de conteúdo e (3) a apresentação na submissão do processo de regularização, que considere os requisitos regulatórios existentes, assim como as boas práticas e diretrizes internacionais sobre o tema, e que ainda possa contemplar a sua integração ao Sistema de Gestão da Qualidade de fabricantes ou importadores de dispositivos médicos, proporcionará plena adaptação do modelo documental às suas práticas, não se limitando a algum dispositivo médico específico, incrementando seu aprendizado organizacional a partir das práticas de Gestão do Conhecimento.

Para tal, então, é necessário partir do enquadramento da tecnologia como um dispositivo médico, uma vez que inovação pretendida pode estar situada de forma que não esteja clara sua tipificação junto aos órgãos reguladores, principalmente em situações em que haja incorporação de medicamentos ou alimentos, ou ainda onde a função pretendida possa ter relação com questões que levem ao entendimento de uma aplicação relacionada ao campo de cosméticos, por exemplo.

Após, é fundamental determinar a classe de risco a qual a tecnologia e seu produto estão vinculadas, pois isto conduzirá a determinação de pertinência, análise crítica e critérios de submissão junto à ANVISA para regularização do dispositivo, oficializando seu enquadramento sanitário. E então, com isto, o estudo das evidências clínicas necessárias à regularização do dispositivo médico em questão.

É geralmente aceito que a evidência clínica apropriada deve ser gerada, analisada e submetida, subsidiando a decisão de aprovação do dispositivo médico ao mercado ou não. No entanto, o que constitui evidência clínica “apropriada” em cada etapa do processo de desenvolvimento de tecnologia, em diferentes jurisdições e para diferentes propósitos, ainda é uma questão aberta, sem que haja conceitos e entendimentos exauridos por parte da agência reguladora.

No modelo regulatório brasileiro, estabelecido pela ANVISA, os dispositivos médicos são divididos em 3 grandes grupos: materiais de uso em saúde, equipamentos médicos e produtos para diagnóstico *in vitro*. Contudo, por possuírem requisitos específicos, incluindo os referentes à regularização e submissão de informações clínicas, os produtos para diagnóstico *in vitro* não fazem parte do presente trabalho.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Estabelecer uma proposta de modelo documental para determinação de pertinência, análise crítica e apresentação das evidências clínicas, no contexto da submissão de processos de regularização de Dispositivos Médicos – materiais e equipamentos, junto à ANVISA.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar os requisitos regulatórios, particularmente propostos pela ANVISA, no que concerne às evidências clínicas necessárias para submissão de processos de regularização de Dispositivos Médicos – materiais e equipamentos;
2. Identificar e explicitar os conceitos e princípios reconhecidos em guias e diretrizes sobre evidências clínicas aplicáveis à regularização de Dispositivos Médicos – materiais e equipamentos;
3. Propor um modelo documental para identificação de requisitos, análise crítica, preparação e submissão de evidências clínicas na regularização de Dispositivos Médicos – materiais e equipamentos.

5 MÉTODO

O presente estudo é classificado como pesquisa qualitativa, pois esta não parte de um pressuposto, como as pesquisas quantitativas. A metodologia das pesquisas qualitativas é caracterizada pela busca de informações pelos investigadores, no intuito de melhor compreender a realidade. Para tanto, dados são coletados. E, com base no conhecimento adquiridos e compreensão destes, os investigadores concluem o trabalho formulando um racional sobre o tema em estudo. Para tanto, a pesquisa qualitativa pode basear-se em dados primários e secundários. Dados primários são aqueles formulados pelos investigadores do estudo em questão, a partir da observação e experiência destes; e, os secundários são aqueles obtidos e divulgados por outros grupos. E, então, o conhecimento e análise crítica destes permite que os investigadores formulem hipóteses como conclusão do estudo desenvolvido (GERHARDT & SILVEIRA, 2009).

A pesquisa qualitativa é baseada na aceitação de que a relação entre o sujeito e o mundo pode ser observada e descrita por distintos ângulos, além das avaliações quantitativas. Para tanto, os investigadores devem se apoiar em diferentes fontes e tipos de abordagens do objeto, com o intuito de desenvolver uma análise profunda, a fim de obter subsídios para entendimento sobre o tema proposto, para viabilizar a formulação de um racional que auxilie na compreensão do objeto. Na pesquisa qualitativa, os investigadores possuem a tarefa de garimpar informações, baseada em documentos, relatos no intuito de trazer luz ao entendimento do problema abordado (GIL, 2007).

Para tanto, de posse dos dados primários e secundários, os investigadores realizam um trabalho de desconstrução do corpus de dados, percorrendo as fases de pré-análise; seguida da exploração das informações obtidas através dos dados; para posterior tratamento de dados, análise de interferências e interpretação destes, para, na sequência, realizar a construção de racional para o objeto de estudo (BAUER & GASKELL, 2003; CEZAR, 2018). A estratégia adotada possibilita a comparação da consistência teórica e informações obtidas, para propor um racional, com o intuito de melhor compreender o cenário e poder formular uma hipótese, construída através de

uma visão caleidoscópica do objeto de estudo.

A partir destes fundamentos, visando sua operacionalização, método para execução desta pesquisa narrativa está organizado em duas grandes etapas: uma referente à revisão bibliográfica, e outra específica à elaboração do modelo documental, na perspectiva de um manual ou procedimento organizacional.

5.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Primeiramente, foi realizada uma revisão bibliográfica buscando determinar os requisitos regulatórios aplicáveis à regularização de dispositivos médicos junto à ANVISA, na perspectiva do solicitante, para submissão das evidências clínicas. Para isto, foi explorada a base de conhecimento e de legislação da própria Agência, através de sua página na internet, onde há compilação e disponibilização da integralidade de seu estoque regulatório e de publicações correlatas.

Ainda na via da revisão bibliográfica, um segundo passo abrangeu a busca por guias e diretrizes que possam se constituam no estado da arte dos conceitos aplicáveis às práticas relacionadas e às evidências clínicas na regularização de Dispositivos Médicos. Para isso, foram considerados o Fórum Internacional de Reguladores de Dispositivos Médicos – IMDRF, e outros órgãos reguladores internacionais, como a agência norte-americana *Food and Drug Administration* – FDA.

De forma complementar, com o mesmo foco de pesquisa, também foram realizadas buscas por artigos que abordem a aplicação de evidências clínicas para dispositivos médicos em sua regularização. A busca por artigos foi realizada nas seguintes bases de conhecimento:

- Medline/Pubmed (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), plataforma internacional com forte referência na área da saúde;
- LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), referência na área de ciências da saúde na América Latina;
- SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), que apresenta caráter multidisciplinar, bastante difundida no Brasil;
- Periódicos CAPES: referência brasileira em conteúdo científico diversificado.

A estratégia de busca utilizou os seguintes descritores para as plataformas internacionais: 'Medical Device' junto de '*Clinical Evaluation*' e '*Medical Device*' junto de '*Clinical Evidence*', de forma independentes e utilizando operador booleano AND. Para as plataformas que contemplassem publicações em português, foram utilizados os descritores 'Dispositivos Médicos', 'Produtos Médicos' e 'Produtos para Saúde', com utilização do operador booleano 'OR', uma vez que se tratam de termos sinônimos para a busca, junto dos descritores 'Avaliação Clínica' ou 'Evidência Clínica', com a utilização do operador booleano 'AND', caracterizando, então, a busca pelo tipo de produto junto do tipo de referência de busca, se avaliação ou evidência clínica.

Ambas as etapas de revisão bibliográfica se caracterizaram como revisão narrativa, não tendo o objetivo de esgotar quaisquer fontes de informação, ainda mais em um ambiente de constante atualização. A revisão bibliográfica possibilitou a contextualização do tema e das possibilidades presentes na determinação de pertinência, análise crítica e apresentação das evidências clínicas para submissão de processos de regularização de Dispositivos Médicos.

5.2 MODELO DOCUMENTAL – MANUAL OU PROCEDIMENTO

A partir da revisão bibliográfica, então, se construiu a proposta de modelo documental, levando em conta a demanda por integração ao Sistema de Gestão da Qualidade das organizações que submetem processos de regularização de dispositivos médicos junto à ANVISA. Este modelo direciona à determinação de pertinência, a análise crítica e a apresentação das evidências clínicas visando à aprovação dos processos de regularização de dispositivos médicos. O modelo documental proposto respeita os requisitos regulatórios existentes para elaboração e controle de documentos de gestão de importadores e fabricantes de dispositivos médicos no território brasileiro.

6 RESULTADOS

6.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

6.1.1 Conteúdo Regulatório

6.1.1.1 Requisitos Regulatórios

A tabela a seguir apresenta os resultados da busca por requisitos regulatórios atualmente vigentes e que tenham relação direta com a apresentação de evidências clínicas na submissão de processos de regularização de dispositivos médicos junto à ANVISA, sendo desconsideradas regulações relativas à sistema de gestão da qualidade e/ou tecnovigilância, ou ainda de temas transversais ou de instituição ou trâmites administrativos e legais da vigilância sanitária.

Tabela 2 – Resultados da busca por requisitos regulatórios

Ato	Descrição	Comentários
RDC 185:2001	Regulamento técnico que trata do registro, alteração, revalidação e cancelamento do registro de produtos médicos na ANVISA	<p>Nesta resolução são estabelecidas as regras para classificação de risco dos dispositivos médicos, o que impacta na qualificação do tipo de processo a ser submetido para regularização do dispositivo.</p> <p>Também, em seu Anexo III.C estabelece a demanda pelo Relatório Técnico onde, em sua seção 1.6, trata da descrição da eficácia e segurança do produto médico, em conformidade com a regulamentação da ANVISA que dispõe sobre os Requisitos Essenciais de Eficácia e Segurança de Produtos Médicos. Esta é a seção documental na qual deverão ser abordadas as referências relativas às evidências clínicas para o registro do dispositivo. Também, neste ponto, a resolução prevê que, se a descrição não comprovar a eficácia e segurança do produto, a ANVISA solicitará pesquisa clínica do produto.</p>
RDC 40:2015 + RDC 270:2019	Define os requisitos de notificação de produtos médicos	<p>Estabelece que, para produtos sujeitos ao regime de notificação, em seu Dossiê Técnico deverá haver um resumo geral da evidência clínica, sendo aplicável apenas quando evidência clínica for exigida em decorrência de demonstração de segurança e eficácia, de inovações tecnológicas e novas indicações de uso.</p> <p>Também, para produtos notificados de Classe de Risco II, requer a manutenção do registro de literatura clínica relevante ao dispositivo médico.</p>

RDC 340:2020	Dispõe sobre as alterações de informações nos processos de regularização de dispositivos médicos	Estabelece os trâmites regulatórios para alterações em processos de regularização de dispositivos médicos, mencionando as alterações de aprovação requerida, que são as de maior relevância sanitária, incluindo àquelas relacionadas à indicação de uso, que possuem relação com comprovações clínicas, sendo apenas autorizadas após análise técnica documental e manifestação favorável da ANVISA. Também, determina que o peticionamento de alteração de informação deverá estar acompanhado da documentação comprobatória do pleito.
RDC 546:2021	Dispõe sobre os requisitos essenciais de segurança e eficácia aplicáveis aos produtos para saúde	Especificamente a respeito de evidências clínicas, estabelece que a comprovação de segurança e eficácia deve basear-se em dados clínicos, particularmente quando tratar-se de produtos para saúde das classes III ou IV; e que a adequação dos dados clínicos deve basear-se na compilação da bibliografia científica de publicações indexadas relativas a pesquisas clínicas, sobre o uso proposto do produto para saúde, e quando for o caso, Relatório de Avaliação Clínica ou resultados e conclusões de uma pesquisa clínica especificamente desenvolvida para o dispositivo.
Nota Técnica 04:2016	Requisitos para determinar a necessidade de ensaios clínicos e diretrizes de apresentação de dados	Informa que será solicitada a apresentação de ensaio clínico específico com o produto a ser regularizado como forma de comprovação de sua segurança e eficácia quando se tratarem de (1) dispositivos inovadores, independentemente de sua classe de risco, sendo considerada a inovação em

	relativos à segurança e eficácia para fins de registro e notificação de produtos para saúde	desenho, matéria-prima, indicação de uso entre outros, e; (2) dispositivos médicos de classe de risco III e IV que devido à sua natureza única e desempenho bastante atrelado ao desenho do material e processo de fabricação exigem verificação de segurança e eficácia utilizando dados clínicos específicos do produto a ser regularizado.
--	---	---

Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

6.1.1.2 Guias e Diretrizes

A tabela nas páginas a seguir apresenta os resultados da busca por guias e diretrizes, emitidas por autoridades sanitárias competentes das principais jurisdições aplicáveis ao tema, assim como de normas ou outras publicações por grupos de interessados ao tema.

Estes documentos podem expressar o entendimento de autoridades sanitárias a respeito de boas práticas em relação aos temas abordados em cada documentos. Contudo, não se caracterizam como instrumentos regulatórios, tendo apenas caráter recomendatório e não vinculante, sendo, portanto, possível o uso de abordagens alternativas às proposições apresentadas nestes. Qualquer inobservância ao conteúdo dos documentos não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação.

Tabela 3 – Resultados da busca por guias e diretrizes

Jurisdição / Grupo	Documento	Comentários
ANVISA	Guia de Evidência Clínica de Dispositivos Médicos Conceitos e Definições, Guia nº 29/2019 – versão 1	Fornece informações para auxiliar na construção de evidências clínicas para subsidiar a segurança e eficácia de dispositivos médicos, a partir da nacionalização de documento corresponde emitido pelo IMDRF, visando convergência de requisitos para evidências clínicas.
ANVISA	Guia de Investigação Clínica de Dispositivos Médicos, Guia nº 30/2019 – versão 1	Fornece orientações para auxiliar na elaboração e condução de investigações clínicas para subsidiar a segurança e eficácia de dispositivos médicos, também a partir da nacionalização de documento correspondente do IMDRF.
ANVISA	Avaliação Clínica de Dispositivos Médicos, Guia nº 31/2020 – versão 2	Fornece informações para auxiliar no delineamento da avaliação clínica de dispositivos médicos, a partir da nacionalização de documento corresponde emitido pelo IMDRF. O processo de avaliação clínica apresentado nele se constitui como instrumento aplicável para avaliação de dados clínicos de dispositivos médicos nos termos dos requisitos essenciais de segurança e eficácia de dispositivos médicos.
FDA	<i>Framework for FDA's Real-world Evidence Program</i>	Apresenta as diretrizes de incorporação do programa de utilização de Real-World Evidence pelo FDA na tomada de decisão regulatória, incluindo orientações para geração de evidências clínicas a partir desta abordagem, assim como suas relações com investigações clínicas pertinentes.

FDA	<i>Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices</i>	Esclarece como o FDA considera os dados clínicos obtidos a partir de informações de Real-World Evidence, orientando quanto aos critérios de estabelecimento de sua suficiência, ou não, determinando a possibilidade de uso destes na tomada de decisões regulatórias da FDA para dispositivos médicos.
FDA	<i>Acceptance of Clinical Data to Support Medical Device Applications and Submissions – Frequently Asked Questions</i>	Fornece recomendações para o envio de evidências, nos trâmites de regularização do dispositivo no FDA, abordando a validade dos dados clínicos provenientes de investigações clínicas, a partir dos regulamentos reconhecidos pela autoridade sanitária.
FDA	<i>Patient Engagement in the Design and Conduct of Medical Device Clinical Investigations</i>	Apresenta diretrizes para obtenção do envolvimento do paciente para obter experiência e expectativas destes, visando aprimorar o desenho e a condução de investigações clínicas de dispositivos médicos, incluindo informações de envolvimento do paciente em relação ao projeto e conduta de um dispositivo médico na investigação clínica.
FDA	<i>Procedures for Handling Post-Approval Studies Imposed by Premarket Approval Application Order</i>	Apresenta orientações para utilização de investigações clínicas pós-mercado no processo de regularização dos dispositivos médicos no FDA, incluindo recomendações relativas ao formato, conteúdo, revisão e protocolo das submissões relacionadas à investigação em questão com os dispositivos a serem regularizados.

European Commission	<i>MEDDEV 2.7/1 revision 4 June 2016 – Clinical Evaluation: a Guide for Manufacturers and Notified Bodies</i>	Propõe uma abordagem comum para avaliação clínica de dispositivos médicos, auxiliando na tratativa do tema para comprovação de segurança e eficácia dos dispositivos médicos. Apresenta princípios e definições relacionadas ao tema, além de orientar quanto à pertinência, análise, forma de apresentação de uma avaliação clínica.
European Commission	<i>MDCG 2020-13 Clinical Evaluation Assessment Report Template</i>	Apresenta uma listagem de informações mínimas requeridas para composição de um Relatório de Avaliação Clínica suficiente à demonstração de segurança e eficácia de dispositivos médicos, a partir de uma metodologia e não relativa às características específicas de produtos. Pode ser caracterizado como um modelo de documento a ser seguido pelas organizações.
IMDRF	<i>Clinical Evaluation</i>	Presta orientações sobre os princípios gerais de avaliação clínica, além de auxiliar como identificar dados clínicos relevantes a serem utilizados em uma avaliação clínica, como avaliar e integrar dados clínicos em documento que possa compilar isto, e como documentar uma avaliação clínica em um relatório de avaliação clínica.
IMDRF	<i>Clinical Evidence – Key Definitions and Concepts</i>	Apresenta os conceitos de avaliação clínica e evidência clínica, correlacionando a partir de dados clínicos, servindo de orientação a agentes envolvidos na geração, compilação e revisão de evidências clínicas suficientes para apoiar as decisões de comercialização de dispositivos médicos.

IMDRF	<i>Clinical Investigation</i>	Orienta sobre quando uma investigação clínica deve ser realizada para um dispositivo médico, assim como compila os princípios gerais da investigação clínica envolvendo dispositivos médicos.
IMDRF	<i>Post-Market Clinical Follow-Up Studies</i>	Orienta sobre a concepção, implementação e uso apropriado dos estudos investigacionais de pós-mercado, incluindo a determinação de aplicação destes estudos, a partir da determinação de objetivos para estes, formas para o desenho e implementação dos estudos, e sugestões para utilização das informações provenientes.
IMDRF	<i>Software as a Medical Device (SaMD): Clinical Evaluation</i>	Descreve uma abordagem convergente para o planeamento do processo de avaliação clínica de um Software as Medical Device – SaMD, apresentando exemplificação de conceitos aplicáveis ao tema e que podem, também, serem generalizados a dispositivos médicos como um todo.
ISO	ISO 13485:2016 <i>Medical devices – Quality Management Systems – Requirements for Regulatory Purpose</i>	Especifica requisitos para um sistema de gestão da qualidade em que uma organização precisa demonstrar sua capacidade de fornecer dispositivos médicos e serviços relacionados que atendam consistentemente aos requisitos regulamentares do cliente e aplicáveis, incluindo demonstração clínica deste atendimento.
ISO	ISO 14155:2020 <i>Clinical Investigation of Medical Devices for Human</i>	Aborda, sob viés da padronização, as boas práticas clínicas para o projeto, condução, registro e relatório de investigações clínicas realizadas em seres humanos para avaliar o desempenho clínico ou eficácia e segurança de

	<i>Subjects — Good Clinical Practice</i>	dispositivos médicos, incluindo aquelas realizadas pós-mercado. Também, apresenta definições e tipificações aplicáveis ao tema.
ISO	ISO 14971:2020 <i>Medical Devices — Application of Risk Management to Medical Devices</i>	Estabelece uma metodologia para tratativas visando o estabelecimento de processos para gerenciamento de riscos associados com produtos para saúde, a partir de sua concepção até sua etapa de descontinuação, abordando também os temas relacionados às tratativas clínicas pertinentes.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

6.1.2 Artigos

Os resultados das buscas estão sumarizados nas tabelas 4 e 5 a seguir. Para resultados superiores a 1000 na primeira rodada de buscas, foi realizada uma nova rodada, acrescentando descritores '*Regularization*' e '*Innovation*', para buscas internacionais, ou 'Regularização' e 'Inovação' para buscas em português.

Os artigos considerados pertinentes, a partir da avaliação do autor, foram devidamente referenciados na revisão bibliográfica e estão indexados ao final deste trabalho.

Tabela 4 – Resultados da busca por artigos, 1ª rodada

	<i>Medical Device</i> AND <i>Clinical</i> <i>Evaluation</i>	<i>Medical Device</i> AND <i>Clinical</i> <i>Evidence</i>	Dispositivos Médicos OR Produtos Médicos OR Produtos para Saúde AND Avaliação Clínica	Dispositivos Médicos OR Produtos Médicos OR Produtos para Saúde AND Evidência Clínica
PubMed/MedLine	86 resultados	68 resultados	Sem resultados	Sem resultados
LILACS	11 resultados	1 resultado	5 resultados	1 resultado
SciElo	Sem resultados	Sem resultados	1 resultado	Sem resultados
Periodicos CAPES	2770 resultados	2055 resultados	909 resultados	909 resultados

Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

Tabela 5 – Resultados da busca por artigos, 2ª rodada

	<i>Medical Device</i> AND <i>Clinical</i> <i>Evaluation</i> AND <i>Regularization</i> AND <i>Innovation</i>	<i>Medical Device</i> AND <i>Clinical</i> <i>Evidence</i> AND <i>Regularization</i> AND <i>Innovation</i>	Dispositivos Médicos OR Produtos Médicos OR Produtos para Saúde AND Avaliação Clínica AND Regularização AND Inovação	Dispositivos Médicos OR Produtos Médicos OR Produtos para Saúde AND Evidência Clínica AND Regularização AND Inovação
Periodicos CAPES	415 resultados	210 resultados	143 resultados	109 resultados

Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

6.2 Modelo Documental

O modelo documental construído assumiu personalidade de guia, a partir das referências bibliográficas obtidas nas buscas bibliográficas realizadas.

Em sua parte inicial, apresenta um fluxo decisório para se determinar a pertinência, ou não, da regularização do produto como dispositivo médico junto à ANVISA, a partir da função pretendida ao produto e da tecnologia de funcionamento do mesmo para que esta exerça a função pretendida. Esta parte é muito útil àqueles que buscam identificar se o produto em questão é considerado produto médico.

Após, assumindo a demanda pela regularização do mesmo junto à ANVISA, também utilizando um fluxo de processo decisório, há o encaminhamento do enquadramento sanitário do produto, para determinação de sua regra de classificação e posterior classe de risco do produto, de acordo com os requisitos da ANVISA RDC 185:2001. Esta ferramenta é fundamental para delineamento do tipo de processo de regularização do produto junto à ANVISA, assim como encaminhará o tipo de evidências clínicas demandas para sua regularização e posterior comercialização no mercado brasileiro.

A partir da classe de risco e do tipo de processo de regularização, então, apresentado como um fluxo, conjugando as informações da etapa anterior com uma análise crítica de inovação clínica pertinente, o modelo documental orienta quais são as evidências clínicas ou quais serão os trâmites relacionados a este tema, demandados para regularização do produto na ANVISA.

Por fim, então, utilizando os recursos de checklist, são apresentados os itens críticos a serem avaliados quando da submissão ou manutenção das evidências clínicas, a partir de cada tipo de processo de regularização e das formas diversas de apresentação destas informações.

7 RELATÓRIO DE PRODUTO DA DISSERTAÇÃO

7.1 TÍTULO

Manual para determinação de pertinência, análise crítica e preparo de informações de evidências clínicas para submissão em processos ou petições pertinentes à regularização de dispositivos médicos no mercado brasileiro junto à ANVISA.

7.2 DESCRIÇÃO

A proposta de manual para tratativa das evidências clínicas no contexto da regularização de dispositivos médicos é estruturada para integração ao Sistema de Gestão da Qualidade de organizações, importadoras ou fabricantes destes produtos.

Logo, se pode descrevê-lo como uma espécie de protocolo ou guia, podendo também ser denominado como procedimento, de fácil compreensão e aplicação.

7.3 APLICABILIDADE DO PRODUTO

O produto poderá ser aplicado em organizações detentoras, ou que visam ser detentoras, da regularização de dispositivos médicos junto à ANVISA, a partir do enquadramento sanitário de possível tecnologia como tal, incluindo a determinação de sua classe de risco, e a demanda e análise crítica de avaliação clínica a ser submetida à ANVISA para regularização de seus produtos.

Também, o produto poderá ser utilizado por qualquer atuante na área da saúde ou que esteja desenvolvendo tecnologia nesta área, como pesquisadores ou empreendedores, visando entender o enquadramento e as demandas necessárias à regularização da tecnologia em desenvolvimento como um dispositivo médico.

O produto poderá ser acessado diretamente com o pesquisador ou sua empresa de consultoria, sem que haja demanda por relacionamento comercial entre as partes.

7.4 INSERÇÃO SOCIAL

A tratativa da Pesquisa Clínica, no Sistema de Gestão da Qualidade de uma organização, visando aumento da eficiência no processo de registro do produto, possibilita ganhos que se sobrepõem à própria organização detentora do registro do produto, mas que também impactam usuários/prescritores e pacientes, que a partir de aprovação mais célere da comercialização de um produto terão acesso mais rápido à tecnologia envolvida. Também, há a consequência da diminuição de custos e uma possibilidade de faturamento mais rápido pelo importador, que poderia impactar em redução de preços praticados ao mercado. Por fim, uma maior sinergia entre importador de produtos e instituições de saúde que possuam atuação com Pesquisa Clínica, podem trazer ganhos para ambos, universalizando entendimentos e aumentando possibilidades de parcerias em todo ciclo de vida do produto, de sua concepção até às atividades de vigilância pós-comercialização.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho, procurou-se esclarecer o contexto regulatório e de práticas recomendadas para submissão de evidências clínicas na regularização de dispositivos médicos na ANVISA. A partir da compilação e estruturação de referencial teórico e elaboração da proposta de modelo documental para determinação de pertinência, análise crítica e submissão destas nos processos de regularização junto à ANVISA.

É muito comum nas atividades profissionais de quem trabalha com regularização de dispositivos médicos escutar o seguinte questionamento, por parte da empresa que está submetendo seu processo de regularização à Agência: “A ANVISA irá aceitar isto como evidência clínica suficiente?” Isto se dá pela lacuna regulatória que tem como base requisitos extremamente genéricos, como aqueles apresentados na ANVISA RDC 546:2021, ou de interpretação variada, como os apresentados pela Nota Técnica 04:2016, que possibilitam inúmeras especificidades na construção de pareceres avaliativos pela agência reguladora.

Logo, a principal dificuldade encontrada no desenvolvimento deste trabalho foi a de se movimentar por uma área cinzenta dentro da regulação brasileira de dispositivos médicos. Conforme motivos apresentados neste trabalho, há uma significativa variabilidade na tipificação dos dispositivos médicos, o que ocasiona demanda por inúmeras especificidades nas evidências clínicas que possam ser suficientes à submissão da regularização dos produtos na ANVISA.

Pode-se notar, também, a manifestação desta nebulosidade regulatória a partir dos guias e conjuntos de diretrizes publicadas, que não possuem força legal de requisitos, mas acabam assumindo importância tal como. Além disso, na escassez de artigos científicos sobre o tema, ao se verificar os números absolutos das pesquisas conduzidas nas bases temáticas significativas à área da saúde. Claro que, para esta segunda abordagem, devemos considerar que estamos tratando de uma área científica recente.

Ao final deste trabalho, se pode recomendar a avaliação futura da efetividade do manual proposto, a partir de indicadores referentes à aprovação dos processos de registro dos dispositivos médicos junto à ANVISA,

especificamente sobre o prazo desta aprovação. Na mesma abordagem, se pode indicar um detalhamento do tema, tratando de forma específica a determinação de pertinência, análise crítica e preparação de submissão de evidências clínicas nos papéis de (1) fabricantes nacionais e (2) importadores de dispositivos médicos.

Também, existe a possibilidade de se disponibilizar o produto deste trabalho, a partir de adaptação gráfica, como uma espécie de aplicação digital, seja para utilização via *web*, *desktop* ou ainda para utilização em *smartphones*.

Por fim, considerando que a regulação sanitária é uma atividade dinâmica, principalmente pela provocação oriunda da inovação tecnológica efervescente de áreas como a de dispositivos médicos, há de se buscar constante atualização dos requisitos regulatórios aplicáveis, o que pode gerar atualização do conteúdo deste trabalho.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Resolução RDC Nº 185, de 22 de outubro de 2001. Aprova o Regulamento Técnico que consta no anexo desta Resolução, que trata do registro, alteração, revalidação e cancelamento do registro de produtos médicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2001.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Resolução RDC Nº 67, de 21 de Dezembro de 2009. Dispõe sobre normas de tecnovigilância aplicáveis aos detentores de registro de produtos para saúde no Brasil. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2009.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Resolução RDC Nº 40, de 26 de Agosto de 2015. Define os requisitos de notificação de produtos médicos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2015.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Nota Técnica 04 2016, Estudos Clínicos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. **Guia de Evidência Clínica de Dispositivos Médicos - Conceitos e Definições**, Guia nº 29/2019 – versão 1. Brasília, 2019a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. **Guia de Investigação Clínica de Dispositivos Médicos**, Guia nº 30/2019 – versão 1. Brasília, 2019b.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. **Avaliação Clínica de Dispositivos Médicos**, Guia nº 31/2019 – versão 2. Brasília, 2019c.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Resolução RDC Nº 270, de 28 de Fevereiro de 2019. Dispõe sobre a migração do regime de cadastro para o regime de notificação dos dispositivos médicos de classe de risco I. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2019d.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Resolução RDC Nº 340, de 6 de Março de 2020. Dispõe sobre as alterações de informações nos processos de regularização de dispositivos médicos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Resolução RDC Nº 546, de 30 de Agosto de 2021. Dispõe sobre os requisitos essenciais de segurança e eficácia aplicáveis aos produtos para saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2021a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Resolução RDC Nº 548, de 30 de Agosto de 2021. Dispõe sobre a realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos no Brasil. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2021b.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Resolução RDC Nº 551, de 30 de Agosto de 2021. Dispõe sobre a obrigatoriedade de execução e notificação de ações de campo por detentores de registro de produtos para a saúde no Brasil. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2021c.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. **Institucional**. ANVISA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/institucional>. Acesso em: 15 jan. 2022a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Resolução RDC Nº 665, de 30 de Março de 2022. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Médicos e Produtos para Diagnóstico de Uso *In Vitro*. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2022b.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS – ABIMO. **Dados Econômicos**. ABIMO, 2022. Disponível em: <https://abimo.org.br/dados-do-setor/dados-economicos>. Acesso em: 15 fev. 2022.

ALIANÇA BRASILEIRA DA INDÚSTRIA INOVADORA EM SAÚDE – ABIIS. **Dados Econômicos**. ABIIS, 2022. Disponível em: <https://abiis.org.br/abiis-dados-economicos>. Acesso em: 15 fev. 2022.

BAUER, M. W & GASKELL, G. **Pesquisa Qualitativa, com texto, imagem e som. Um manual prático**. Editora Vozes, 2º edição, 2003.

BRASIL. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, drogas, insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 1976.

BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999: Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 1999.

Erdman AG, Keefe DF, Schiestl R. Grand challenge: applying regulatory science and big data to improve medical device innovation. **IEEE Trans Biomed Eng.** 2013; 60(3):700-6. <http://dx.doi.org/10.1109/TBME.2013.2244600>. PMID:23380845.

EUROPEAN COMMISSION ENTERPRISE AND INDUSTRY DIRECTORATE GENERAL – MEDDEV. Clinical evaluation: a guide for manufacturers and notified bodies. **MEDDEV**. 2.7.1 revision 4, June 2016.

EUROPEAN COMMISSION ENTERPRISE AND INDUSTRY DIRECTORATE GENERAL – MDCG 2020-13. Clinical evaluation assessment report template - **MDCG 2020-13**, July 2020.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - FDA. **FDA Guidance: Use of real-world evidence to support regulatory decision-making for medical devices**. Maryland, 2017.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - FDA. **Framework for FDA's Real-world Evidence Program**. Maryland, 2018a.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - FDA. **Acceptance of Clinical Data to Support Medical Device Applications and Submissions - Frequently Asked Questions**. Maryland, 2018b.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - FDA. **Procedures for Handling Post-Approval Studies Imposed by Premarket Approval Application Order**. Maryland, 2021.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - FDA. **Patient Engagement in the Design and Conduct of Medical Device Clinical Investigations**. Maryland, 2022.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - FDA. **FDA Medical Devices**. FDA, 2022. Disponível em: <https://www.fda.gov/medical-devices>. Acesso em: 15 jan. 2022.

GERHARDT T E, SILVEIRA, D T (org.). **Métodos de Pesquisa**; coordenado pela Universidade Aberta do Brasil – UAB/UFRGS e pelo Curso de Graduação Tecnológica – Planejamento e Gestão para o Desenvolvimento Rural da SEAD/UFRGS. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2009.

GIL A C. **Como elaborar Projetos de Pesquisa**. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2007.

GUERRA-BRETAÑA, R. M.; FLÓREZ-RENDÓN, A. L. Impact of regulations on innovation in the field of medical devices. **Res. Biomed. Eng.**, v. 34, n. 4, p. 356-367, 2018.

HULLEY, S. B. et al. **Delineando a Pesquisa Clínica**. 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, QUALIDADE E TECNOLOGIA - INMETRO. **Institucional INMETRO**. INMETRO, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inmetro/pt-br/aceso-a-informacao/institucional>. Acesso em: 14 abr. 2022.

INTERNATIONAL MEDICAL DEVICE REGULATORS FORUM – IMDRF. **Software as a Medical Device (SaMD): Clinical Evaluation**. Australia, 2017.

INTERNATIONAL MEDICAL DEVICE REGULATORS FORUM – IMDRF. **Clinical Evaluation**. Australia, 2019a.

INTERNATIONAL MEDICAL DEVICE REGULATORS FORUM – IMDRF. **Clinical Evidence – Key Definitions and Concepts**. Australia, 2019b.

INTERNATIONAL MEDICAL DEVICE REGULATORS FORUM – IMDRF. **Clinical Investigation**. Australia, 2019c.

INTERNATIONAL MEDICAL DEVICE REGULATORS FORUM – IMDRF. **Post-Market Clinical Follow-Up Studies**. Australia, 2021.

INTERNATIONAL MEDICAL DEVICE REGULATORS FORUM – IMDRF. **IMDRF About us**. IMDRF, 2022. Disponível em: <https://www.imdrf.org/about>. Acesso em: 15 jan. 2022.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION – ISO. **ISO 13485:2016 Quality Management Systems**. Genebra, 2016.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION – ISO. **ISO 14971:2019 Risk Management to Medical Devices**. Genebra, 2019.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION – ISO. **ISO 14155:2020**. Genebra, 2020.

KPMG INTERNATIONAL COOPERATIVE. **Medical devices 2030** - Making a power play to avoid the commodity trap: Thriving on disruption series. China, 2018.

NASCIMENTO, A. F. Análise do impacto da avaliação clínica no registro sanitário de dispositivos médicos de alto risco. **Vigil. Sanit. Debate**, v. 7, n. 2, p. 37-45, 2019.

ORIANA, C. *et al.* De innovatione: The concept of innovation for medical technologies and its implications for healthcare policy-making. **Health Policy and Technology**, v. 5, n. 1, p. 47-64, 2016.

SOUZA, M. C. D. **Regulação sanitária de produtos para a saúde no Brasil e no Reino Unido: o caso dos equipamentos eletromédicos**. 2007. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2007. 290 p. Disponível em: <http://www.repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/10412>. Acesso em: 22 out. 2021.

TARRICONE, R.; BOSCOLO, P. R.; ARMENI, P. What type of clinical evidence is needed to assess medical devices? **Eur Respir Rev.**, v. 25, n. 141, p. 259-65, 2016.

WHO. **WHO global model regulatory framework for medical devices including *in vitro* diagnostic medical devices**. Geneva: WHO, 2017.

ANEXOS**ANEXO A – Aprovação do CEP****Aprovação do CEP****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: PROPOSTA DE MODELO PARA TRATATIVAS DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS NA
REGULARIZAÇÃO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS JUNTO À ANVISA

Pesquisador: Elizabeth Obino Cime Lima

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 51291821.1.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.030.039

Continuação do Parecer: 5.030.039

Recomendações:

Nada a recomendar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pendência emitida para o projeto no parecer 4.989.458 foi respondida pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 27/09/2021. Não apresenta novas pendências.

Continuação do Parecer: 5.030.039

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 09 de Outubro de 2021

Assinado por:
Têmis Maria Félix
(Coordenador(a))

ANEXO B – Aprovação do AGHUse Pesquisa



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Grupo de Pesquisa e Pós Graduação

Comissão Científica

Projeto 2021/0323

Título PROPOSTA DE MODELO PARA TRATATIVAS DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS NA REGULARIZAÇÃO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS JUNTO À ANVISA

Pesquisador ELIZABETH OBINO CIRNE LIMA

Equipe de Pesquisa:

ANDERSON DANIEL PELLEZ
FARIAS

JORGE ALMEIDA GUIMARÃES

NICOLE ANDREA CORBELLINI
HE...

Data de 15/10/2021

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)



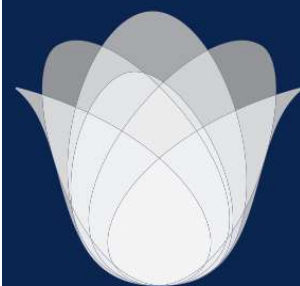
Assinado digitalmente por:
PATRICIA ASHTON PROLLA

Grupo de Pesquisa e Pós-graduação
20/10/2021 18:10:22

www.hspg.com.br

impresso no sistema AGHUse-Pesquisa por CRISTIAN FIDALGO CABRAL em 15/10/2021 17:42:14

ANEXO C – Versão Final do Produto



**Manual para
Determinação de Pertinência,
Análise Crítica e Preparo de
Evidências Clínicas em
Processos de Regularização de
Dispositivos Médicos**

Revisão A

Objetivos deste Manual

1. Determinar a pertinência de regularização do produto como Dispositivo Médico na ANVISA
2. Determinar o enquadramento sanitário do Dispositivo Médico – e sua rota de regularização na ANVISA
3. Determinar quais evidências clínicas são necessárias para regularização do Dispositivo Médico na ANVISA

Índice do Manual

Seção 1: Fundamentos.....	3
Seção 2: É necessário regularizar o produto como Dispositivo Médico na ANVISA?.....	6
Seção 3: Qual o Enquadramento Sanitário do Dispositivo Médico? Qual será sua Rota Regulatória?.....	9
Seção 4: Quais são as Evidências Clínicas para Dispositivos Médicos Notificados?.....	17
Seção 5: Quais são as Evidências Clínicas para Dispositivos Médicos Registrados?.....	21

Controle de Revisões

Revisão A | 13/04/2022: Emissão.

Responsável pela Emissão

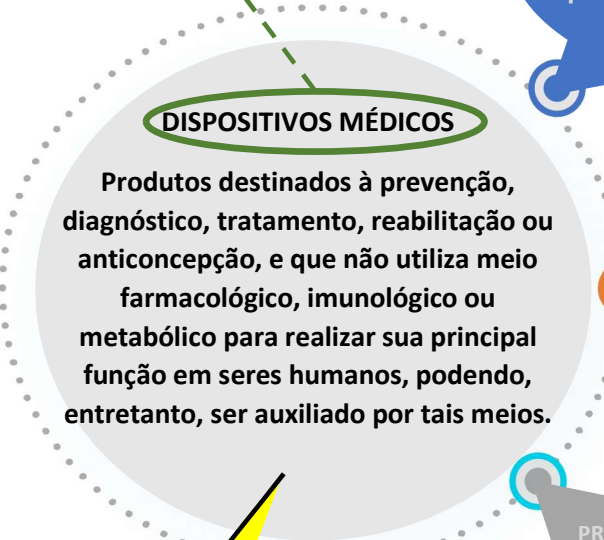
Anderson Farias

SEÇÃO 1



Fundamentos

Também conhecidos como
PRODUTOS PARA SAÚDE
PRODUTOS MÉDICOS
CORRELATOS



DISPOSITIVOS MÉDICOS

Produtos destinados à prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção, e que não utiliza meio farmacológico, imunológico ou metabólico para realizar sua principal função em seres humanos, podendo, entretanto, ser auxiliado por tais meios.

EQUIPAMENTOS

Dispositivos que sua operação dependa de uma fonte de energia elétrica ou de qualquer outra fonte de energia e que age convertendo esta energia.

MATERIAIS

Dispositivos que sua operação não depende de fonte de energia elétrica ou qualquer outra fonte de potência distinta da gerada pelo corpo humano ou gravidade ou que funcionem pela conversão desta energia.

PRODUTOS PARA DIAGNÓSTICO IN VITRO

Reagentes, calibradores, padrões, controles, coletores de amostra, materiais e instrumentos para análise in vitro de amostras derivadas do corpo humano, para prover informações com propósitos de diagnóstico, monitoramento, triagem ou para determinar a compatibilidade com potenciais receptores de sangue, tecidos e órgãos.

Estes produtos não fazem parte do escopo deste Manual.

CLASSIFICAÇÃO QUANTO AO RISCO

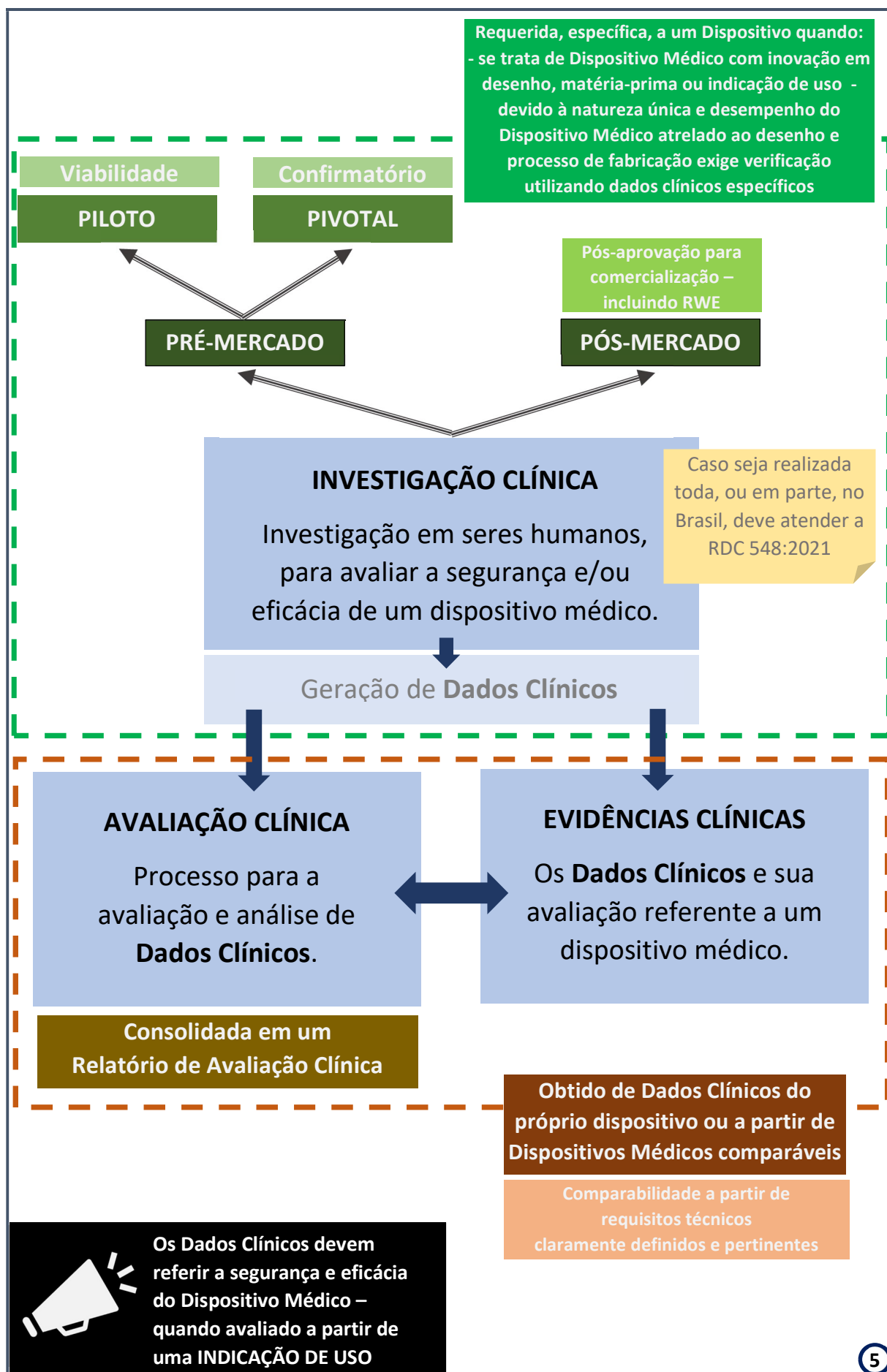


CLASSE IV
ALTÍSSIMO RISCO

CLASSE III
ALTO RISCO

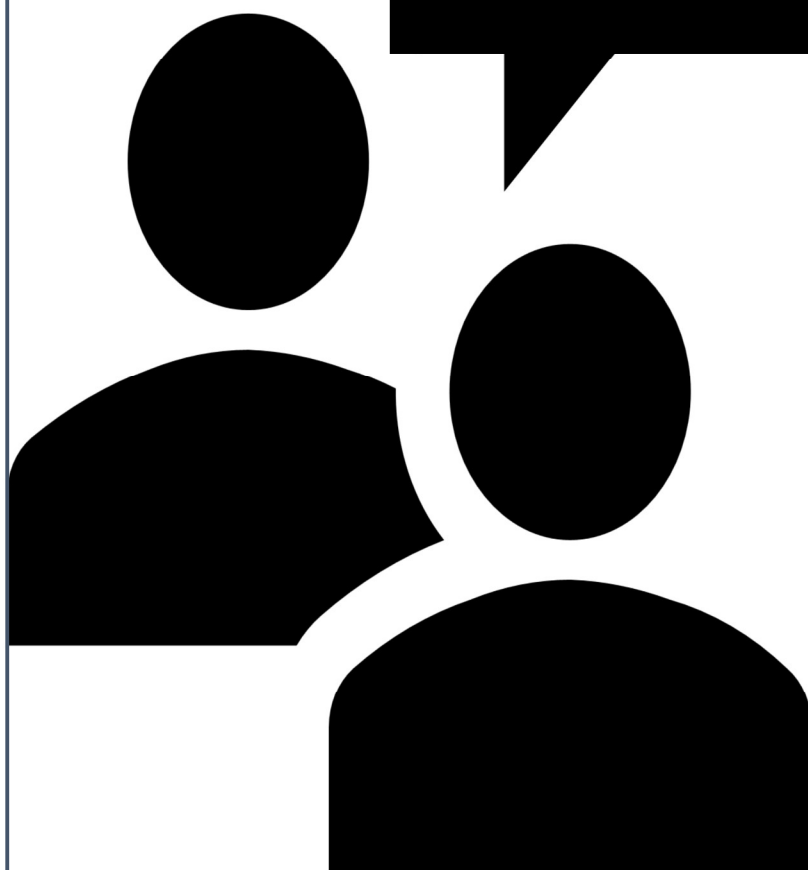
CLASSE II
MÉDIO RISCO

CLASSE I
BAIXO RISCO

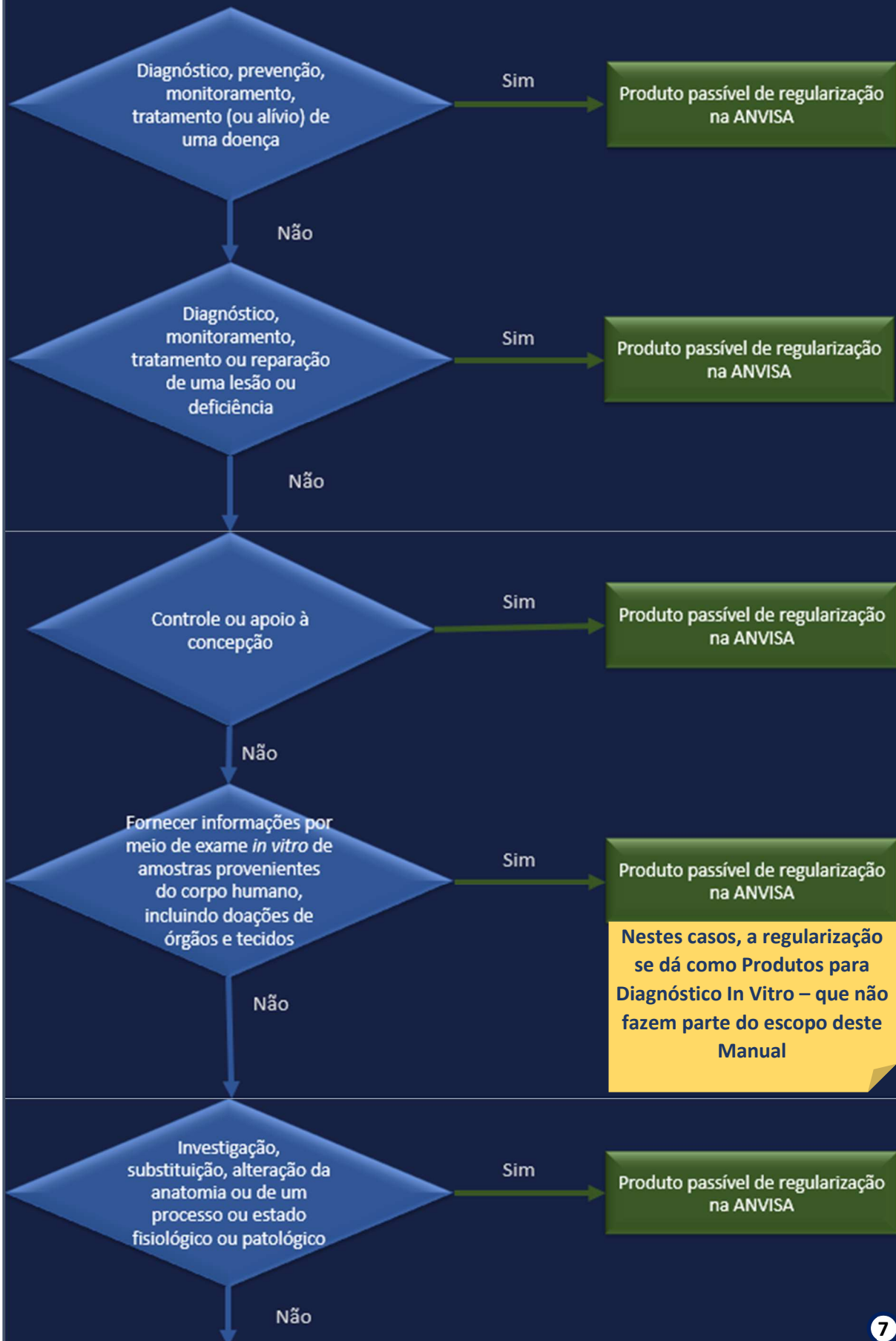


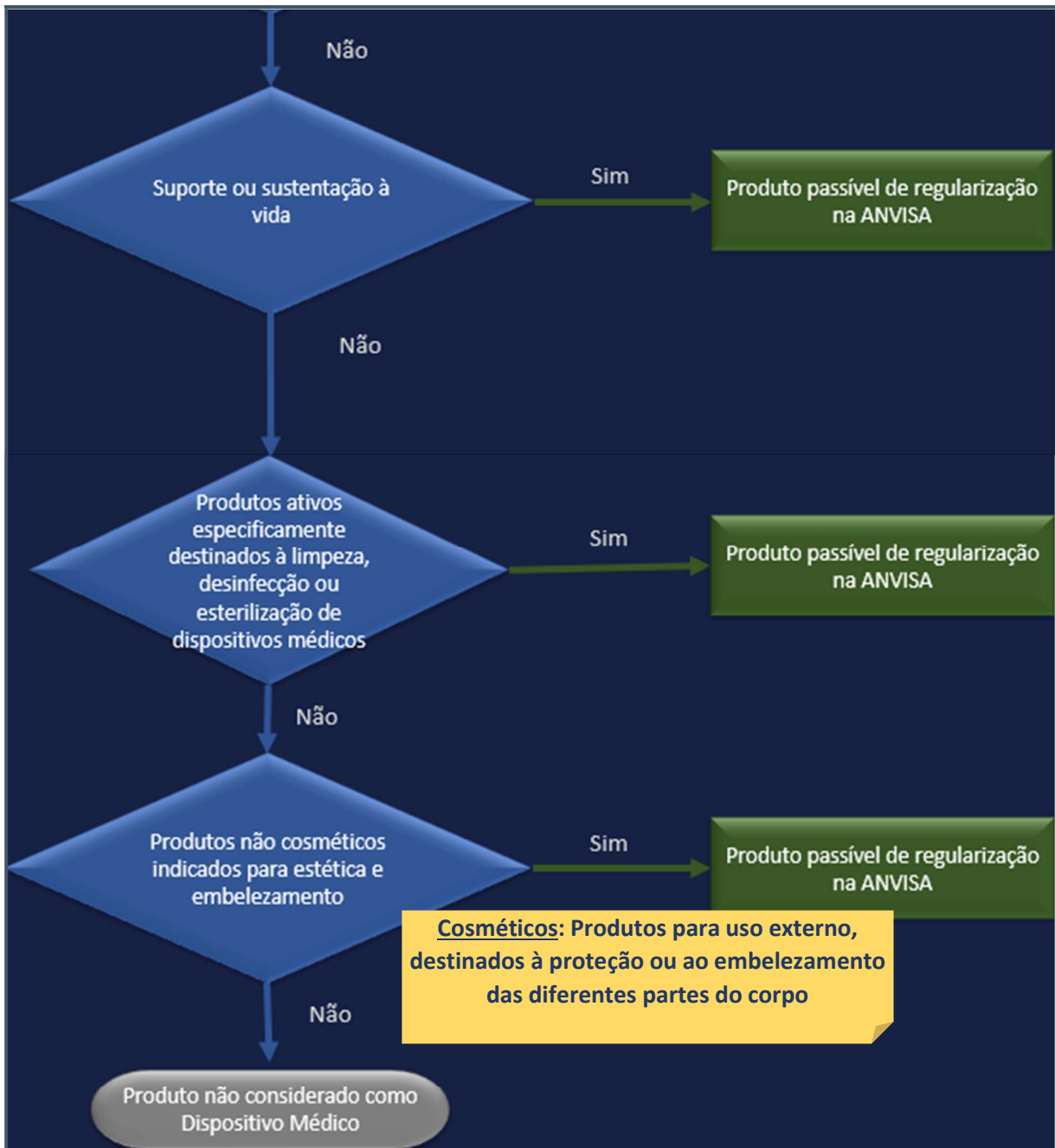
SEÇÃO 2

**É necessário regularizar
o produto como
Dispositivo Médico na
ANVISA?**



O produto tem um dos seguintes propósitos médicos específicos?



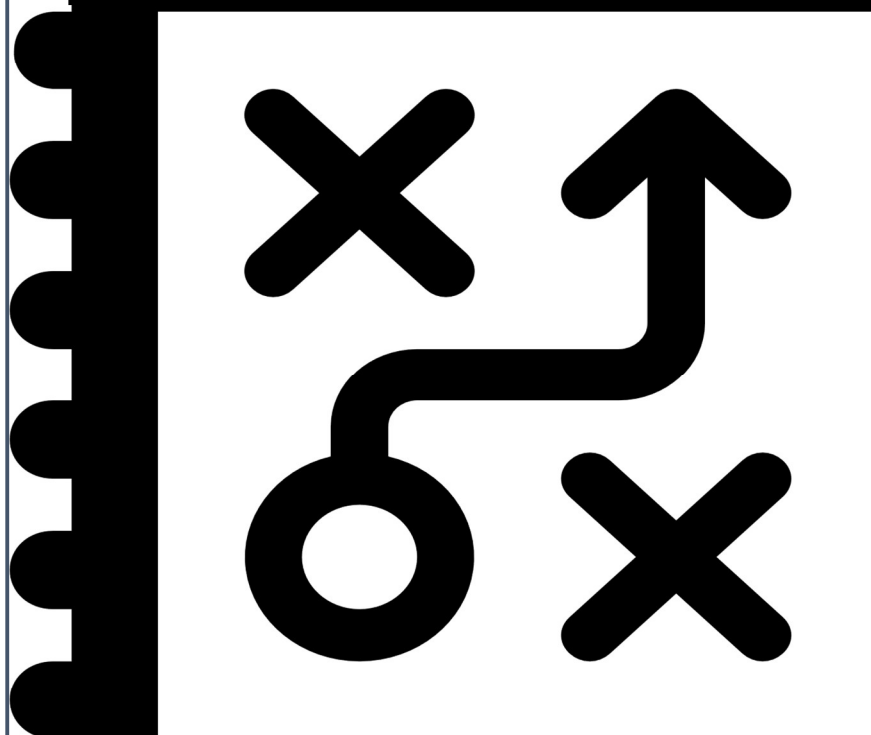


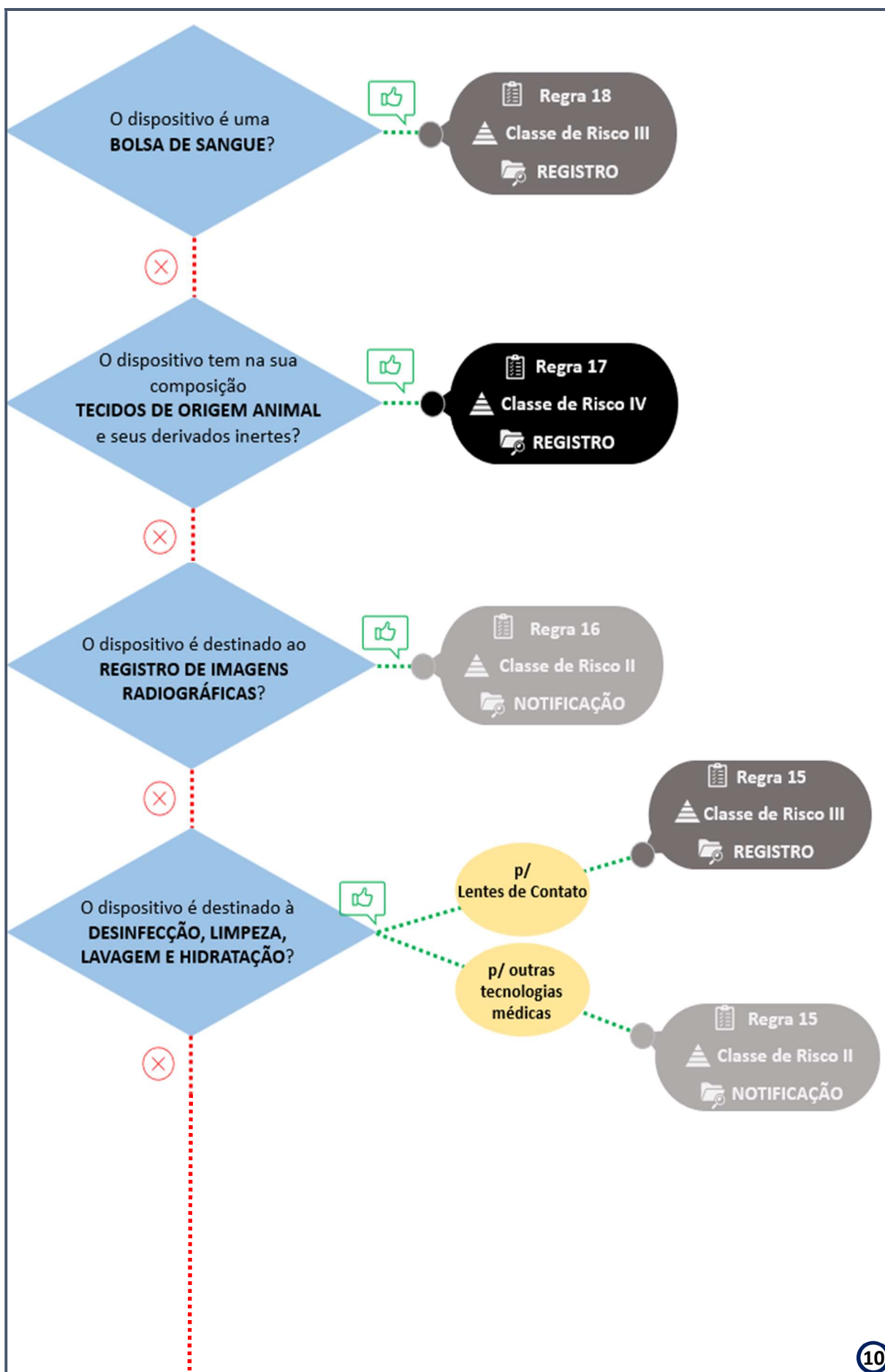
É uma boa prática buscar a listagem disponibilizada pela ANVISA de Produtos que não são passíveis de regularização como Dispositivos Médicos – que poderá complementar a análise realizada

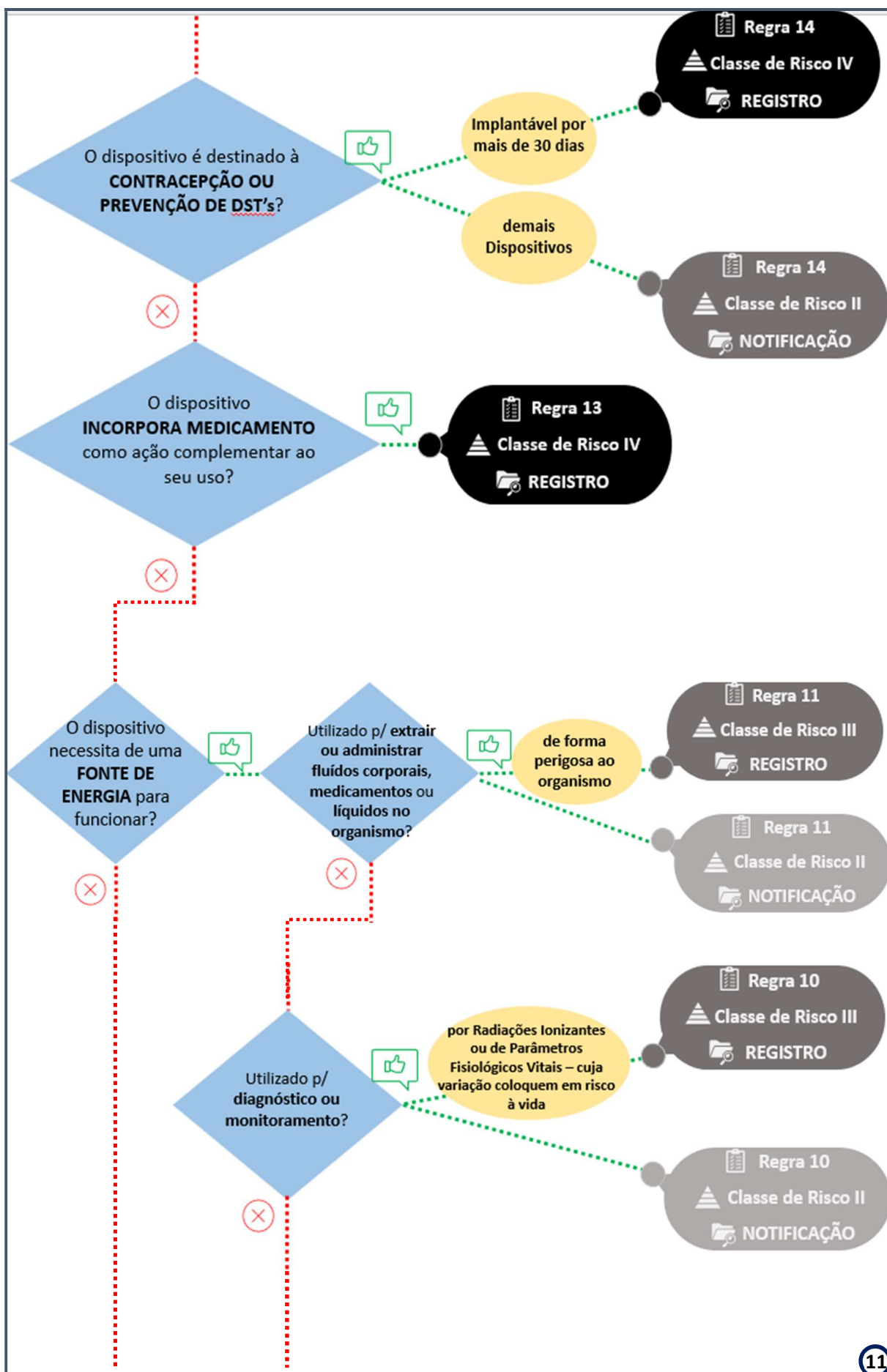
<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/produtos-para-saude/produtos-nao-regulados>

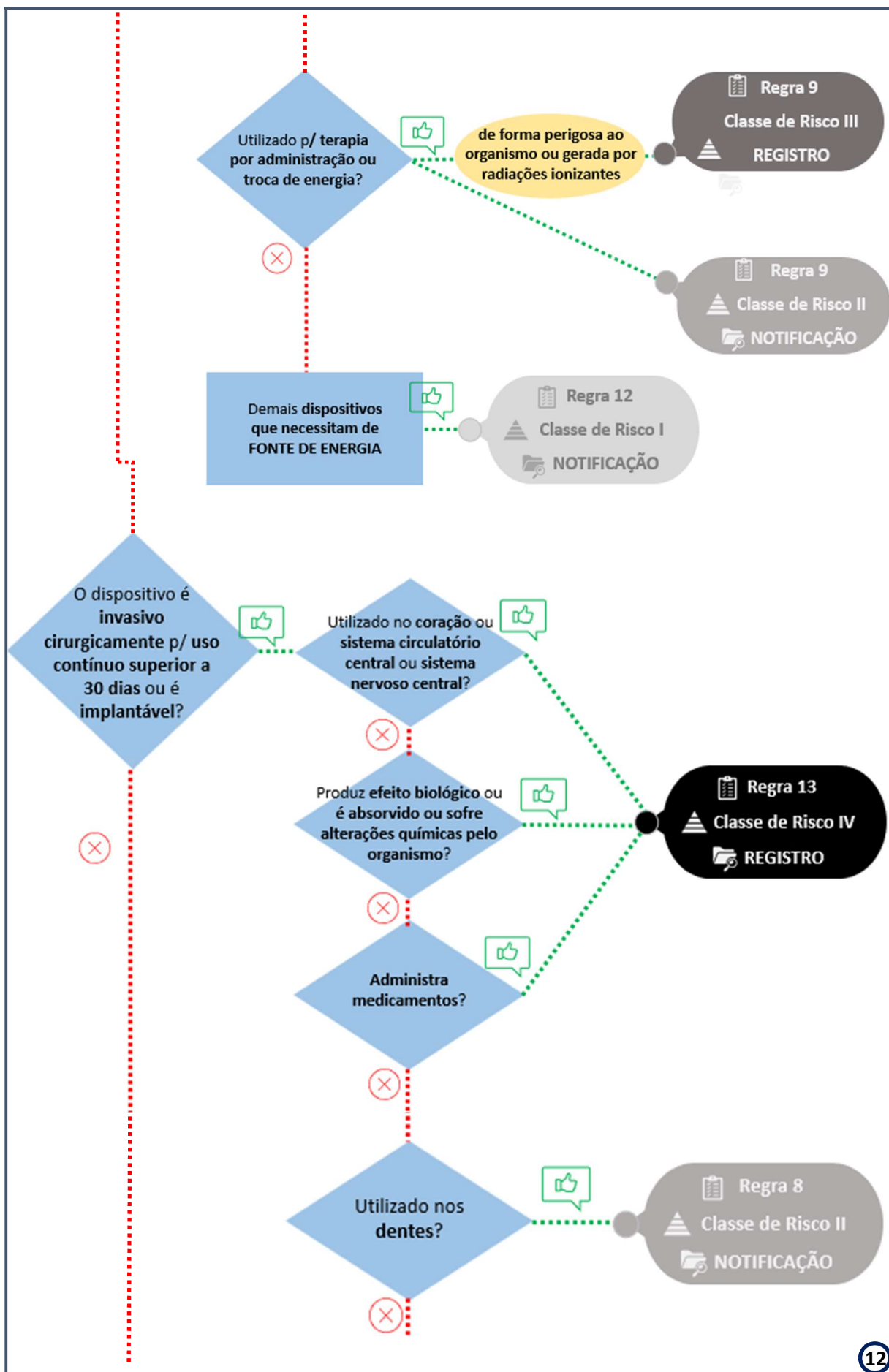
**Qual o
Enquadramento Sanitário
do Dispositivo Médico?**

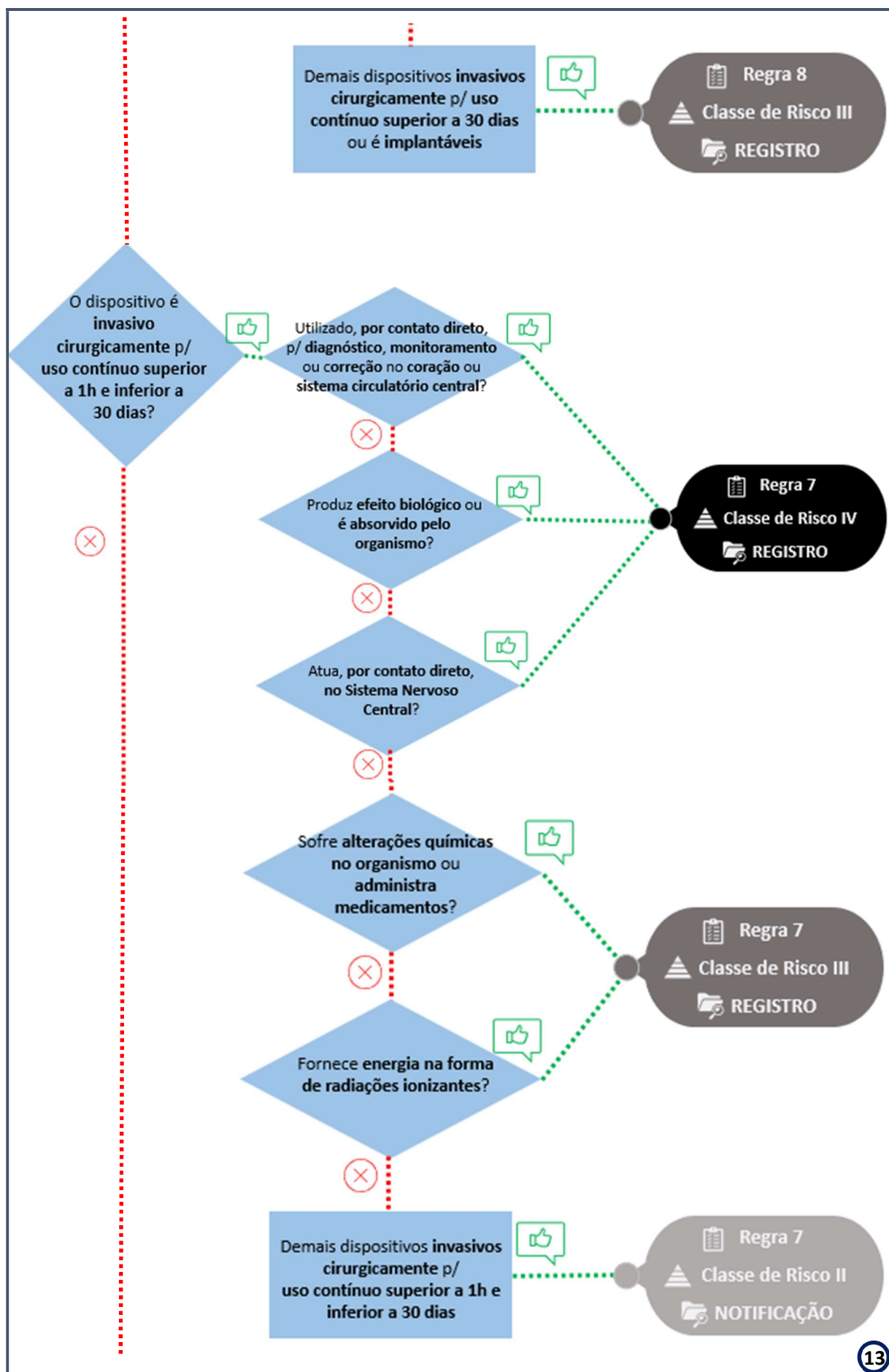
**Qual será sua
Rota Regulatória?**

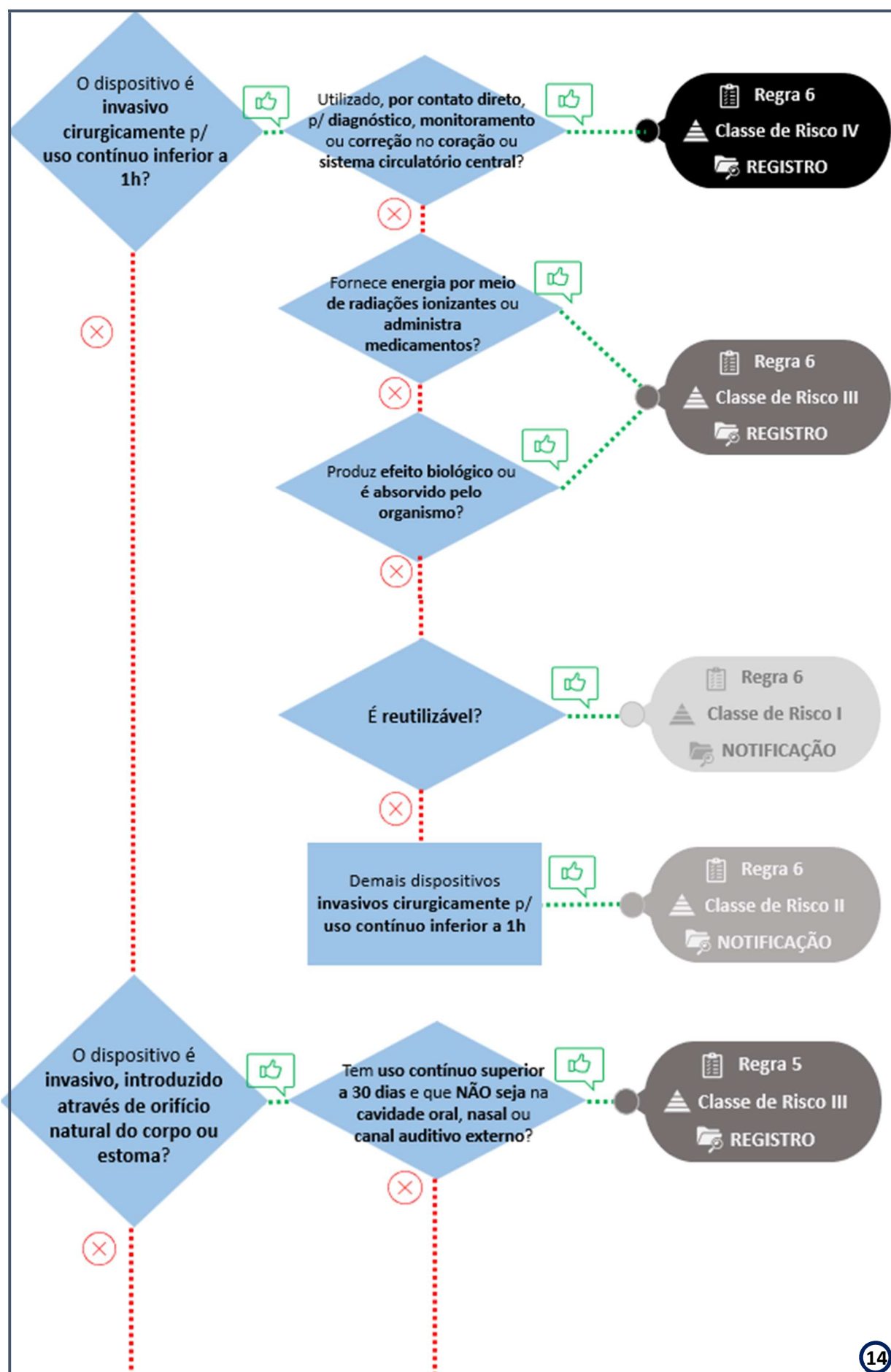


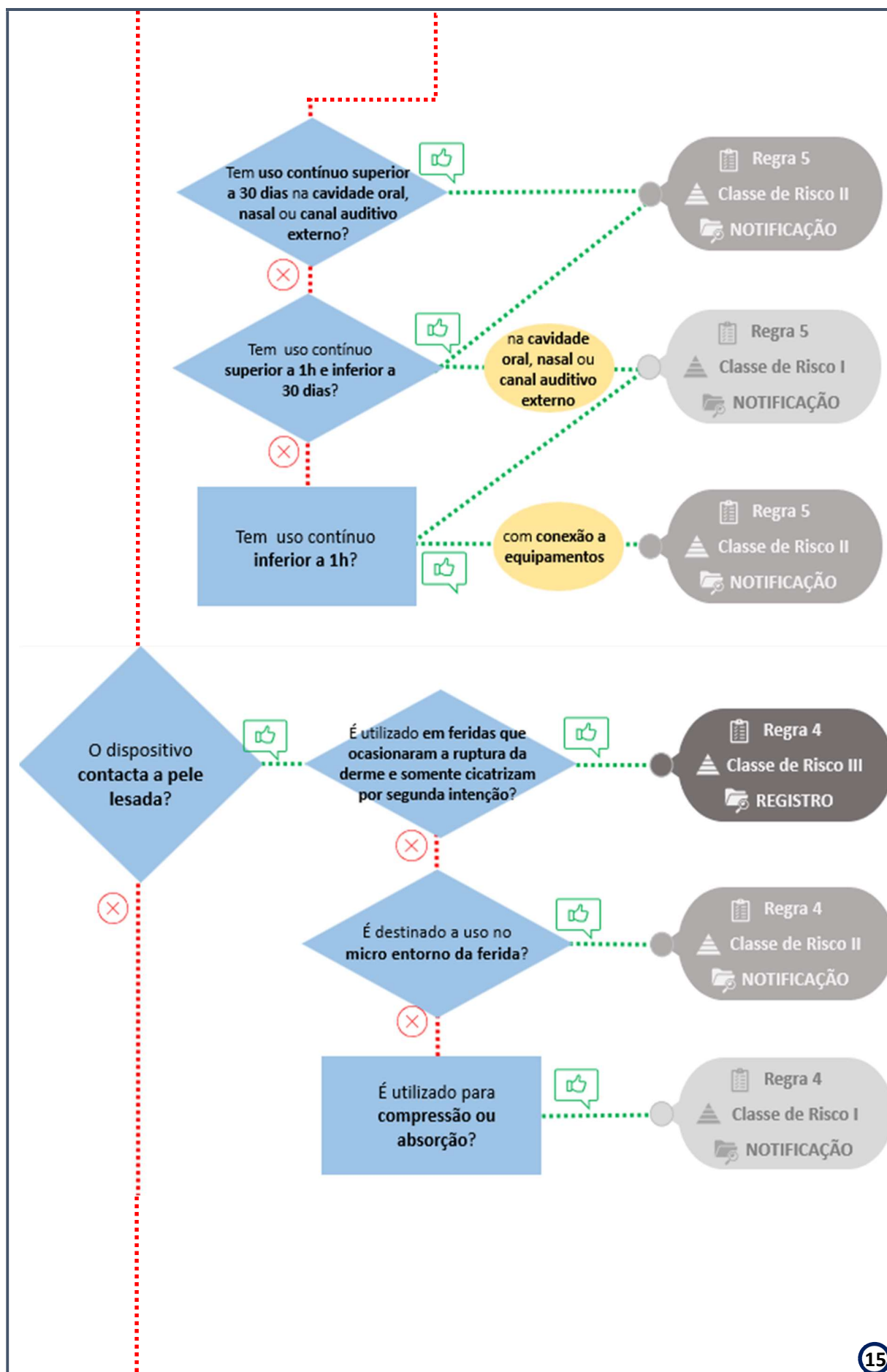


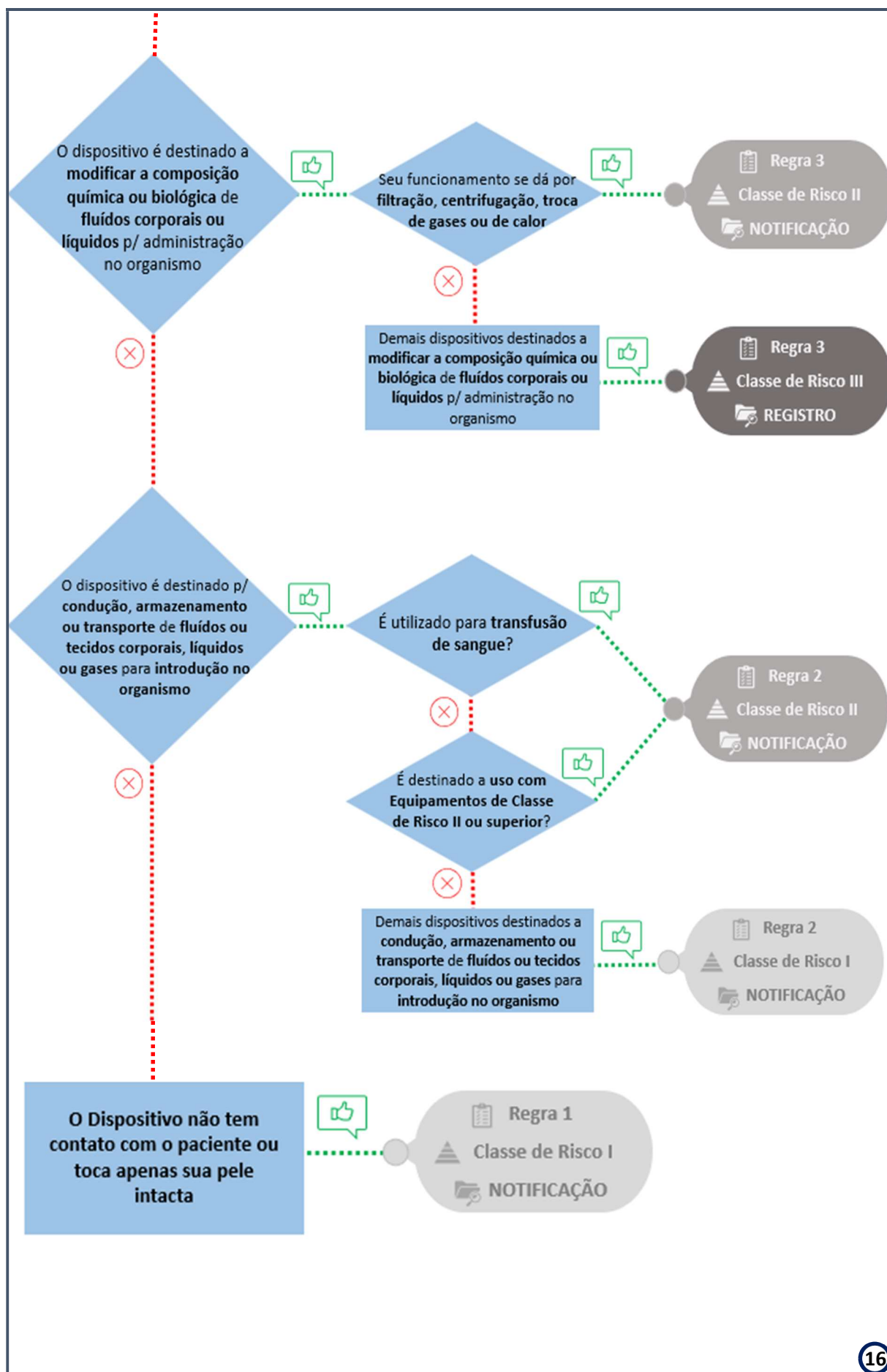












SEÇÃO 4



**Quais são as
Evidências Clínicas para
Dispositivo Médicos
Notificados?**



ROTEIRO PARA ANÁLISE CRÍTICA DE LITERATURA CLÍNICA RELEVANTE



Quais bases científicas foram utilizadas? ●

Quais os critérios para seleção das bases científicas? ●

Quais os descritores utilizados? ●

Qual a estratégia para busca? ●

Estas refletem o uso pretendido do Dispositivo?



Quais as condições clínicas foram consideradas? ●

Os Dispositivos comercialmente disponíveis estão abarcados?



Quais dispositivos médicos foram considerados? ●

Quais os racionais para comparabilidade dos dispositivos médicos? ●

Está determinada abrangência de modelos, variações e componentes? ●

Quais critérios de elegibilidade das publicações? ●

Quais critérios de exclusão das publicações? ●

Qual periodicidade de atualização da revisão? ●

Isto é refletido no processo de Gerenciamento de Riscos do Dispositivo?



Qual resultado da avaliação de 'Risco x Benefício'? ●

ROTEIRO PARA ANÁLISE CRÍTICA DE EVIDÊNCIA CLÍNICA



Qual o delineamento do estudo? ●

Qual a intervenção estudada? ●

Qual a população do estudo? Quais critérios de inclusão e exclusão? ●

Qual o desfecho primário avaliado? ●

Quais os desfechos secundários considerados? ●

São considerados possíveis vieses? ●

Quais as limitações do estudo? ●

Qual a significância estatística dos resultados? ●

Qual resultado da avaliação 'Risco x Benefício' da intervenção? ●

Estas características estão devidamente consideradas nas Instruções de Uso?



O dispositivo médico está claramente referenciado? ●

Está determinada abrangência de modelos, variações e componentes? ●

As condições de fornecimento impactam e foram consideradas? ●



São aquelas de Rotulagem e Instruções de Uso?

Há um seguimento previsto – e como está relacionado à documentação? ●

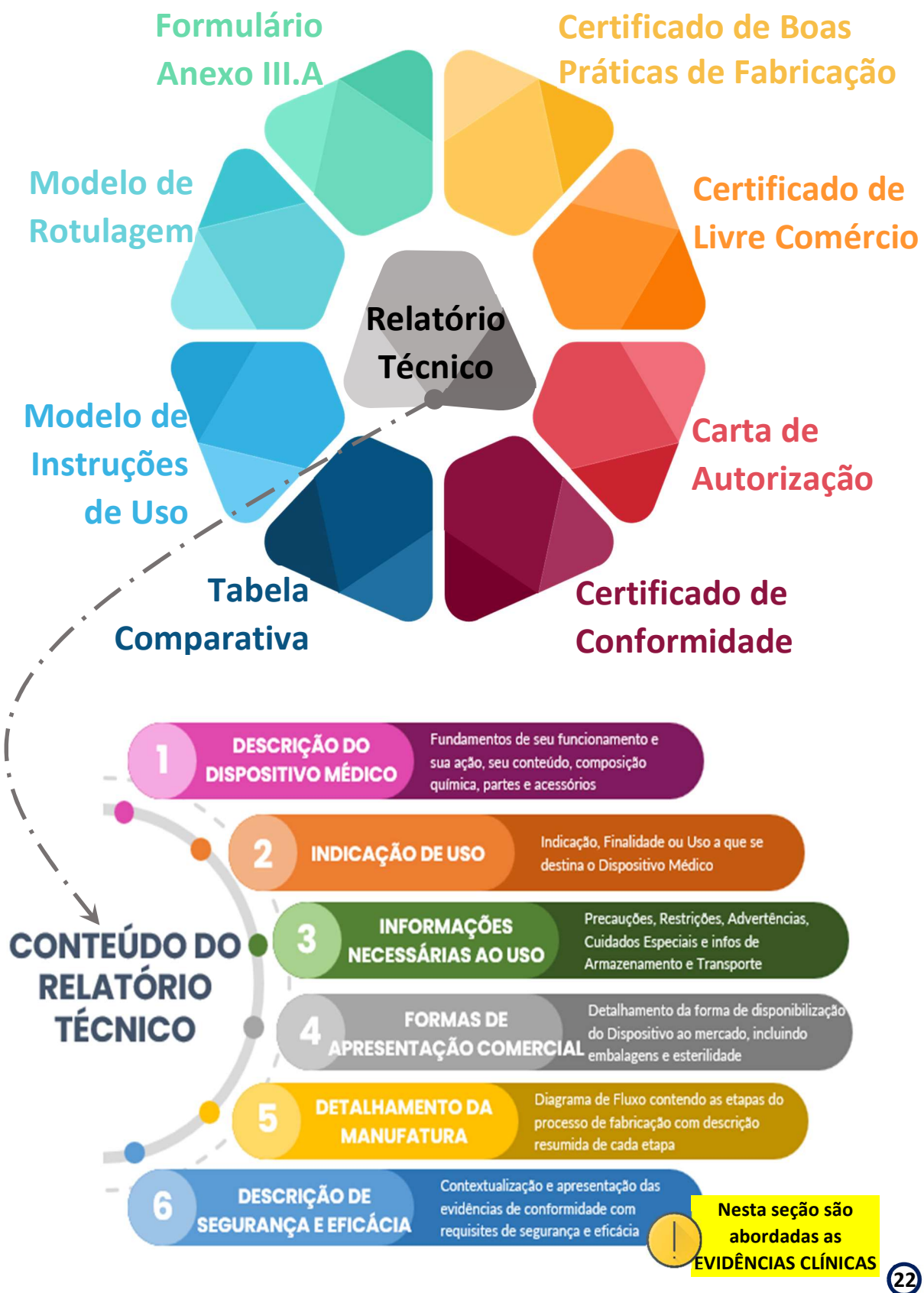


Está previsto no Gerenciamento de Riscos? Há Plano de Acompanhamento Pós-comercialização?



**Quais são as
Evidências Clínicas para
Dispositivo Médicos
Registrados?**

DOCUMENTAÇÃO DE SUBMISSÃO PARA PROCESSO DE REGISTRO DE DISPOSITIVO MÉDICO





PONTOS CRÍTICOS NA APRESENTAÇÃO DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS NO RELATÓRIO TÉCNICO

1

CONSTÂNCIA DAS INFORMAÇÕES

Relacionamento entre as diversas interfaces no Relatório Técnico – e na submissão com as Evidências Clínicas



2

PERTINÊNCIA DAS INFORMAÇÕES

As Evidências Clínicas se constituem suficientes para demonstração de segurança e eficácia do Dispositivo

Qual o delineamento do estudo?

Qual a intervenção estudada?

Qual a população do estudo? Quais critérios de inclusão e exclusão?

Qual o desfecho primário avaliado?

Quais os desfechos secundários considerados?

São considerados possíveis vieses?

Quais as limitações do estudo?

Qual a significância estatística dos resultados?

Qual resultado da avaliação 'Risco x Benefício' da intervenção?

O dispositivo médico está claramente referenciado?

Está determinada abrangência de modelos, variações e componentes?

As condições de fornecimento impactam e foram consideradas?

Há um seguimento previsto – e como está relacionado à documentação?

3

CONTEXTUALIZAÇÃO DAS INFORMAÇÕES

Conteúdo textual a ser elaborado para indexar as evidências clínicas na Seção 6 do Relatório Técnico

Poderá ser um ou um conjunto de métodos empregados – mesmo que este conjunto esteja compilado num Relatório de Avaliação Clínica



Esta conclusão deverá estar claramente expressa ao final do conteúdo textual elaborado