

**INVESTIGAÇÃO
CLÍNICA E ESTUDOS
DE DESEMPENHO
DE DISPOSITIVOS**

**DA TEORIA
À PRÁTICA**

SESSÕES DE
FORMAÇÃO



Uma iniciativa
AICIB

NOVA
MEDICAL SCHOOL

Infarmed
Autoridade Nacional de Medicamentos
e Produtos de Saúde

ceic
Centro de Estudos e Investigação Científica

apormed
tecnologia para a saúde

Webinar I

***Regulamento Europeu (UE) 2017/745:
Enquadramento legal da Investigação Clínica
de Dispositivos Médicos (DM)***

**INVESTIGAÇÃO
CLÍNICA E ESTUDOS
DE DESEMPENHO
DE DISPOSITIVOS**



**DA TEORIA
À PRÁTICA**

SESSÕES DE
FORMAÇÃO

Uma iniciativa
AICIB



Em parceria com

Webinar I

**NOVO QUADRO LEGAL EUROPEU - IMPACTO NA AVALIAÇÃO CLÍNICA E
INVESTIGAÇÃO CLÍNICA**

LÍLIA LOUZEIRO
INFARMED, I.P.

Objetivos

- CONHECER OS PRINCIPAIS REQUISITOS INTRODUZIDOS PELO REGULAMENTO (UE) 2017/745
- COMPREENDER O CONCEITO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA COMO SUPORTE À DEMONSTRAÇÃO DE CONFORMIDADE
- COMPREENDER OS CONCEITOS DE DADOS CLÍNICOS, EVIDÊNCIA CLÍNICA E BENEFÍCIO CLÍNICO
- COMPREENDER A INTER-RELAÇÃO ENTRE O SISTEMA DE GESTÃO DE RISCO E A AVALIAÇÃO CLÍNICA
- COMPREENDER A RELEVÂNCIA DOS ESTUDOS DE ACOMPANHAMENTO CLÍNICO PÓS-COMERCIALIZAÇÃO

Quadro Regulamentar

Dispositivos Médicos

Diretiva 90/385/CEE – DMIA
Diretiva 93/42/CEE – DM

Diretiva 2007/47/CE

Decreto-Lei Nº 145/2009
Lei n.º 21/2014



Regulamento (EU)
2017/745

26
maio
2021

Regulamento (UE) 2017/745

Reforço e introdução de novos requisitos

Designação e monitorização dos Organismos Notificados

Avaliação da Conformidade,
Avaliação clínica pré e pós mercado e Investigação Clínica

Rastreabilidade

Fiscalização do mercado

Transparência e comunicação

Coordenação e Cooperação



Regulamento (UE) 2017/745

Reforço e introdução de novos requisitos



Regulamento (UE) 2017/745

Reforço e introdução de novos requisitos



● Diretiva 93/42/CEE

- 1 artigo
Artigo 15º : Investigação clínica
- Anexo X: Avaliação clínica



● Regulamento (UE) 2017/745

- Capítulo VI: Avaliação Clínica e Investigação Clínica.
(artigo 61º - artigo 82º)
- Anexo XIV: Avaliação Clínica e Acompanhamento Clínico Pós Comercialização
- Anexo XV: Investigação Clínica

Definições

- 44) «Avaliação clínica», um processo sistemático e planeado para gerar, recolher, analisar e avaliar continuamente os dados clínicos relativos a um dispositivo a fim de verificar a sua segurança e desempenho, incluindo os benefícios clínicos, quando usado como previsto pelo fabricante;
- 45) «Investigação clínica», uma investigação sistemática com um ou vários participantes humanos, realizada para avaliar a segurança e o desempenho de um dispositivo;
- 46) «Dispositivo experimental», um dispositivo sujeito a avaliação no âmbito de uma investigação clínica;
- 47) «Plano de investigação clínica», um documento que descreva a fundamentação, os objetivos, a conceção, a metodologia, o controlo, os aspetos estatísticos, a organização e a realização de uma investigação clínica;
- 48) «Dados clínicos», as informações relativas à segurança ou ao desempenho que são geradas pela utilização de um dispositivo e que provêm das seguintes fontes:
 - investigações clínicas do dispositivo em questão,
 - investigações clínicas ou outros estudos, constantes da literatura científica, de um dispositivo cuja equivalência com o dispositivo em causa possa ser demonstrada,
 - relatórios publicados em literatura científica validada pelos pares sobre outras experiências clínicas com o dispositivo em causa ou com um dispositivo cuja equivalência com o dispositivo em causa possa ser demonstrada,
 - informação clinicamente relevante proveniente da monitorização pós-comercialização, nomeadamente o acompanhamento clínico pós-comercialização.
- 49) «Promotor», uma pessoa, empresa, instituto ou organismo responsável pelo início, gestão e criação de mecanismos de financiamento da investigação clínica;
- 50) «Participante», uma pessoa que participe numa investigação clínica;

Definições

- 51) «Evidência clínica», os dados clínicos e os resultados da avaliação clínica respeitantes a um dispositivo, em quantidade e de qualidade suficientes para permitir uma avaliação qualificada da segurança do dispositivo e da sua capacidade para alcançar o benefício ou benefícios clínicos pretendidos quando usado tal como previsto pelo fabricante;
- 52) «Desempenho clínico», a capacidade de um dispositivo para, em resultado dos eventuais efeitos médicos diretos ou indiretos decorrentes das suas características técnicas ou funcionais, incluindo as de diagnóstico, alcançar a sua finalidade prevista tal como reivindicada pelo fabricante, produzindo assim um benefício clínico para os doentes, quando usado tal como previsto pelo fabricante;
- 53) «Benefício clínico», o impacto positivo de um dispositivo na saúde de uma pessoa, expresso em termos de resultados clínicos significativos, mensuráveis e relevantes para o doente, incluindo resultados relacionados com o diagnóstico ou com um impacto positivo na gestão dos doentes ou na saúde pública;
- 54) «Investigador», uma pessoa responsável pela realização de uma investigação clínica num centro de investigação clínica;
- 55) «Consentimento esclarecido», a expressão livre e voluntária, por parte do participante, da sua vontade de participar numa dada investigação clínica, depois de ter sido informado de todos os aspetos da investigação clínica que sejam relevantes para a sua decisão de participar; tratando-se de um menor ou de um participante incapaz, a autorização ou anuência do seu representante legalmente autorizado relativamente à sua inclusão na investigação clínica;
- 56) «Comissão de ética», um organismo independente estabelecido num Estado-Membro, nos termos do direito desse Estado-Membro, com competência para emitir pareceres para efeitos do presente regulamento, tendo em consideração o ponto de vista de leigos, em particular de doentes ou organizações de doentes;
- 57) «Acontecimento adverso», qualquer manifestação clínica desfavorável, doença inesperada ou lesão ou quaisquer sinais clínicos desfavoráveis, incluindo resultados de análises anormais, em participantes, utilizadores ou outras pessoas, no contexto de uma investigação clínica, mesmo que não estejam relacionados com o dispositivo experimental;

Regulamento (UE) 2017/745

Impacto na Investigação Clínica



ÂMBITO



RIGOR, DETALHE, CONSISTÊNCIA, RECONHECIMENTO,
HARMONIZAÇÃO



SEGURANÇA



EFICIÊNCIA



TRANSPARÊNCIA



GARANTIA NA ADOÇÃO DOS
PRINCÍPIOS ÉTICOS



ÂMBITO

- APLICAÇÃO ÀS INVESTIGAÇÕES CLÍNICAS COM E SEM FINS REGULAMENTARES
- DEFINIÇÃO DE PROMOTOR

Inclui não só os estudos promovidos pelos fabricantes como também estudos de iniciativa do investigador, etc.

*(63) No intuito de assegurar um elevado nível de segurança e de desempenho, a demonstração da conformidade com os requisitos gerais de segurança e desempenho estabelecidos no presente regulamento deverá basear-se em dados clínicos que, para os dispositivos da classe III e para os dispositivos implantáveis, deverão ter origem, regra geral, em investigações clínicas realizadas sob a responsabilidade de um promotor. **Tanto o fabricante como outra pessoa singular ou coletiva deverão poder ser o promotor que assume a responsabilidade pela investigação clínica.***



ÂMBITO

• REFORÇO DOS REQUISITOS DO ACOMPANHAMENTO PÓS COMERCIALIZAÇÃO

Os fabricantes deverão desempenhar um **papel ativo durante a fase de pós-comercialização**, reunindo de forma sistemática e ativa informações decorrentes da experiência adquirida com os seus dispositivos após a respetiva comercialização

Os fabricantes **deverão estabelecer um sistema abrangente de monitorização pós-comercialização**, criado no âmbito do respetivo sistema de gestão da qualidade e baseado num plano de monitorização pós-comercialização.

Os dados e informações relevantes reunidos através da monitorização pós-comercialização, bem como os ensinamentos tirados das ações preventivas e/ou corretivas aplicadas, deverão ser utilizados para **atualizar qualquer parte relevante da documentação técnica**, como a referente à **avaliação dos riscos e à avaliação clínica**, devendo igualmente servir o objetivo da transparência.

Caso se pretenda realizar uma investigação clínica de um dispositivo que já ostente a marcação CE «investigação de ACPC» o promotor notifica os Estados-Membros em causa, pelo menos 30 dias antes do início da investigação.



RIGOR, DETALHE, CONSISTÊNCIA, RECONHECIMENTO, HARMONIZAÇÃO

- MAIOR DETALHE E CLARIFICAÇÃO ATRAVÉS DA INCLUSÃO DE PARTES DA NORMA DAS BPCs E DE GUIDANCE NO TEXTO LEGAL
- ESPECIFICAÇÕES COMUNS
- ALINHAMENTO COM O REGULAMENTO DOS ENSAIOS CLÍNICOS COM MEDICAMENTOS
- INVESTIGAÇÃO CLÍNICA OBRIGATÓRIA PARA DM DE CLASSE III E DM IMPLANTÁVEIS (COM AS EXCEÇÕES PREVISTAS NO REGULAMENTO)



SEGURANÇA

Artigo 5.º

Colocação no mercado e entrada em serviço

1. Os dispositivos só podem ser colocados no mercado ou entrar em serviço se cumprirem o disposto no presente regulamento, quando devidamente fornecidos e corretamente instalados, mantidos e utilizados de acordo com a finalidade prevista.
2. Cada dispositivo deve cumprir os requisitos gerais de segurança e desempenho estabelecidos no anexo I, que lhe são aplicáveis atendendo à sua finalidade prevista.
3. A demonstração da conformidade com os requisitos gerais de segurança e desempenho inclui uma avaliação clínica, nos termos do artigo 61.º.



SEGURANÇA

44) «**Avaliação clínica**», um processo sistemático e planeado para gerar, recolher, analisar e avaliar continuamente os dados clínicos relativos a um dispositivo a fim de verificar a sua segurança e desempenho, incluindo os benefícios clínicos, quando usado como previsto pelo fabricante;



SEGURANÇA





Avaliação Clínica

Plano de
avaliação
clínica

Avaliar e
analisar todos
os dados
clínicos
relevantes

Documentar os
resultados da
avaliação
clínica

Atualizar a
avaliação
clínica e
documentação
associada



SEGURANÇA

No caso de todos os dispositivos da classe III e dos dispositivos ativos da classe IIb destinados à administração e/ou eliminação de medicamentos, o fabricante pode, antes da sua avaliação clínica e/ou investigação clínica, consultar um **painel de peritos** com o objetivo de **avaliar a estratégia de desenvolvimento clínico** prevista pelo fabricante e propostas de investigações clínicas.



O fabricante tem devidamente em consideração as opiniões expressas pelo painel de peritos. Essa consideração é documentada no **relatório de avaliação clínica**

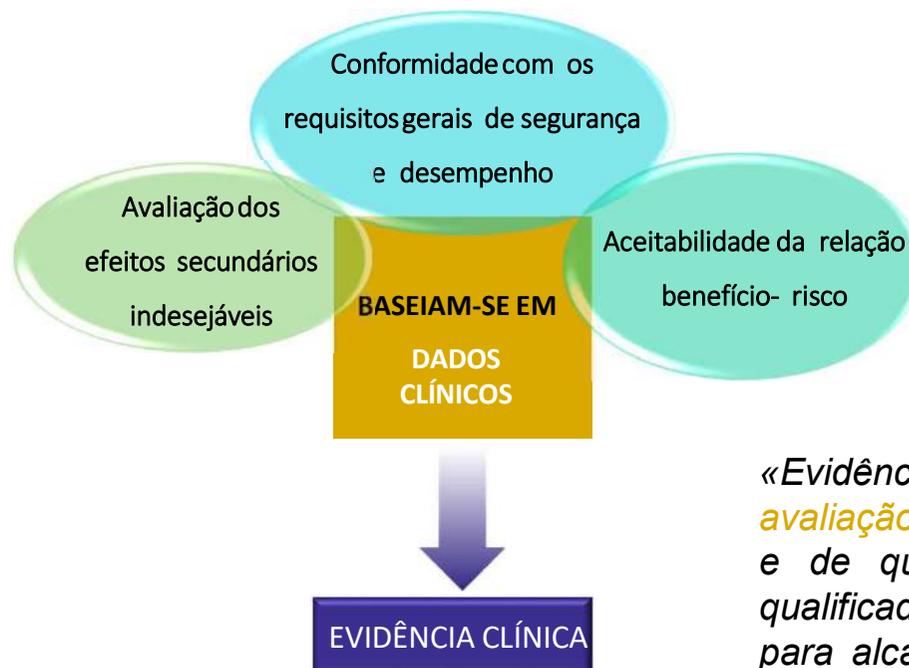


SEGURANÇA

Avaliação Clínica



Evidência Clínica



«Evidência clínica», os **dados clínicos** e os resultados da **avaliação clínica** respeitantes a um dispositivo, em quantidade e de qualidade suficientes para permitir uma avaliação qualificada da segurança do dispositivo e da sua capacidade para alcançar o benefício ou **benefícios clínicos** pretendidos quando usado tal como previsto pelo fabricante;



SEGURANÇA

Relatório de Avaliação Clínica CER – *Clinical Evaluation Report*



Os resultados da avaliação clínica e a evidência clínica em que a avaliação clínica se baseia devem ser documentados num **relatório de avaliação clínica** que sirva de base à avaliação da conformidade do dispositivo.



SEGURANÇA

Ref. Acta(2010)047772 - 20/09/2016

EUROPEAN COMMISSION
DG Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs
Consumer, Environmental and Health Technologies
Health technology and Cosmetics

MEDDEV 2.7/1 revision 4
June 2016

GUIDELINES ON MEDICAL DEVICES

CLINICAL EVALUATION:
A GUIDE FOR MANUFACTURERS AND NOTIFIED BODIES
UNDER DIRECTIVES 93/42/EEC and 90/385/EEC

Notes

The present Guidelines are part of a set of Guidelines relating to questions of application of EC-Directives on medical Devices. They are legally not binding. The Guidelines have been carefully drafted through a process of intensive consultation of the various interested parties (competent authorities, Commission services, industry, other interested parties) during which intermediate drafts were circulated and comments were taken up in the document. Therefore, this document reflects positions taken by representatives of interest parties in the medical devices sector. These guidelines incorporate changes introduced by Directive 2007/47/EC amending Council Directive 90/385/EEC and Council Directive 93/42/EEC.

MEDDEV 2.7/1 revision 4

page 1 of 65

A9. Clinical evaluation report - proposed table of contents, examples of contents

Examples of contents that are shown in the table are for illustration. The contents of the clinical evaluation report will vary according to the nature and history of the device under evaluation.

Table of contents	Example of contents
1. Summary	Executive summary, summary for external purposes. This section should summarise the determination of the benefit/risk profile in the intended target groups and medical indications, and the demonstration of acceptability of that profile based on the state of the art in the medical fields concerned.
2. Scope of the clinical evaluation	See Section 7 and Appendix A3. Identification of devices covered by this clinical evaluation report, products, models, sizes, software versions, accessories, their
3. Clinical background, current knowledge, state of the art	See Sections 8-10 and Appendices A4-A5. Identification of medical fields concerned/ relevant medical conditions. Brief summary and justification of the literature search strategy applied for retrieval of information on current knowledge/ the state of the art, including sources used, search questions, search terms, selection criteria applied to the output of the search, quality
4. Device under evaluation	
4.1. Type of evaluation	Whether the clinical evaluation is based on - scientific literature currently available, and/or - clinical investigations made or - whether demonstration of conformity with essential requirements
4.6. Analysis of the clinical data	
4.6.1. Requirement on safety (MDD ER1 / AIMDD ER1)	See Section 10 and Appendix A7.1. Summary of conformity assessment with requirement on safety (MDD ER1 / AIMDD ER1). Analysis whether there are special design features that pose special safety concerns (e.g. presence of medicinal, human or animal components) that were identified in the device risk management documentation and that required evaluation from a



SEGURANÇA



ATUALIZAÇÃO DA
DOCUMENTAÇÃO TÉCNICA



SISTEMA DE
GESTÃO DO RISCO



AVALIAÇÃO CLÍNICA

Ao longo do ciclo de vida do dispositivo os sistemas têm de manter-se dinâmicos e interdependentes



SEGURANÇA

Evidência clínica

+

Dados não clínicos

Anexo / RDM

Devem permitir ao fabricante demonstrar a conformidade do dispositivo com os requisitos gerais de segurança e desempenho e



Devem fazer parte da **documentação técnica** do dispositivo em causa.

Tanto os dados favoráveis como os desfavoráveis tomados em consideração na avaliação clínica devem ser incluídos na documentação técnica.

ACPC – Acompanhamento clínico pós-comercialização (do inglês PMCF – Post Market Clinical Follow-up)



Investigações de **ACPC** são uma das várias opções disponíveis no programa de monitorização no pós-comercialização que contribuem para o processo de gestão do risco.



Investigação de ACPC indicada nas seguintes situações:

- DMs inovadores;
- Após aprovação de um nova indicação/finalidade;
- DMs de classe de risco elevada;
- Questões sem resposta quanto à segurança e desempenho a longo termo;
- Riscos identificados na literatura ou outra fonte de dados relativos a DMs semelhantes colocados no mercado;
- Sensibilidade da população alvo;
- Quando a marcação CE foi baseada em equivalência, etc

QUIZZ



A AVALIAÇÃO CLÍNICA É O PROCESSO CONDUZIDO PELO FABRICANTE COM O OBJETIVO DE CONFIRMAR A SEGURANÇA DO DISPOSITIVO MÉDICO ?

- SIM

- NÃO

QUIZZ



PARA REALIZAR O ACOMPANHAMENTO CLÍNICO PÓS-COMERCIALIZAÇÃO O FABRICANTE DO DIPOSITIVO MÉDICO É OBRIGADO A CONDUZIR INVESTIGAÇÕES CLÍNICAS PÓS-MERCADO ?

- SIM

- NÃO



EFICIÊNCIA

ESTABELECIMENTO DE CALENDÁRIO PARA PROCESSO DE AVALIAÇÃO.

AÇÃO DA AUTORIDADE COMPETENTE	PRAZO	EXTENSÃO DO PRAZO (DEFINIDO PELO EM)
Verificação do âmbito de aplicação e se o dossiê do pedido está completo.	10 dias	+ 5 dias
Apreciação da resposta a pedido de elementos decorrente do ponto anterior.	5 dias	+ 5 dias
Avaliação científica da Investigação Clínica - autorização	45 dias	+ 20 dias
Classe I e não invasivos classes IIa e IIb – imediatamente após a data de validação (salvaguardando o parecer de ética positivo)		





EFICIÊNCIA

SISTEMA ELETRÓNICO RELATIVO A INVESTIGAÇÕES CLÍNICAS



- Número único de identificação da Investigação Clínica
- Apresentação dos pedidos ou notificações relativos a Investigações Clínicas
- Intercâmbio de informação entre Estados-Membros e entre estes e a Comissão



EFICIÊNCIA

COORDENAÇÃO EUROPEIA

PROCEDIMENTO DE AVALIAÇÃO COORDENADA PARA AS INVESTIGAÇÕES

Um único pedido submetido no sistema eletrónico a todos os EM onde a investigação clínica se vai realizar. Um Estado-Membro coordenador proposto pelo promotor.

Uma avaliação coordenada pelos EM – um EM atua como EM coordenador.

O procedimento ser aplicado até 27 de maio de 2028 - processo voluntário. Após 7 anos de experiência o processo poderá ser obrigatório.



TRANSPARÊNCIA

RSDC - RESUMO DA SEGURANÇA E DO DESEMPENHO CLÍNICO DO DISPOSITIVO MÉDICO SSCP - *SUMMARY OF SAFETY AND CLINICAL PERFORMANCE*

- Resumo da segurança e do desempenho clínico inclui resumo de avaliação clínica e informação sobre acompanhamento pós comercialização
- O RSDC e sumário do relatório de investigação clínica, disponíveis ao público





GARANTIA NA ADOÇÃO DOS PRINCÍPIOS ÉTICOS

- Parecer da Comissão de Ética
- Intervenção de leigos na apreciação ética, inspiração no *clinical trials regulation*
- Documento para obtenção do Consentimento Esclarecido
- Compensação por danos
- Medidas para garantia da privacidade e da proteção dos dados
- Investigação clínica:
 - Com participantes incapazes;
 - Com menores [inclusão do menor no processo de decisão]
 - Com grávidas ou lactantes
 - Em situação de emergência
- Medidas adicionais de carácter nacional (ex: serviço militar, reclusos, etc.)

7 ARTIGOS

REFERÊNCIAS

-  [Regulamento \(UE\) 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de abril de 2017](#), relativo aos dispositivos médicos
-  Lei n.º 21/2014, de 16 de abril
-  Decreto-Lei 145/2009, de 17 de junho
-  ISO 14155 – Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice
-  ISO 14971 - Medical devices – application of risk management to medical devices

[Guidance - MDCG endorsed documents and other guidance - European Commission \(europa.eu\)](#)

PAGE CONTENTS

- Annex XVI products
- Borderline and Classification
- Class I Devices
- Clinical investigation and evaluation**
- COVID-19
- Custom-Made Devices
- EUDAMED
- European Medical Device Nomenclature (EMDN)
- Implant cards
- In-house devices
- Authorised Representatives, Importers, Distributors
- In Vitro Diagnostic medical devices (IVD)
- New technologies
- Notified bodies
- Person responsible for regulatory compliance (PRRC)
- Post-Market Surveillance and Vigilance (PMSV)
- Standards
- Unique Device Identifier (UDI)
- Other topics
- Other guidance documents

Clinical investigation and evaluation

Reference	Title	Publication
MDCG 2023-7 	Guidance on exemptions from the requirements to perform clinical investigations pursuant to Article 61(4)-(6) MDR and on 'sufficient levels of access' to data needed to justify claims of equivalence	December 2023
2023/C 163/06 	Commission Guidance on the content and structure of the summary of the clinical investigation report	May 2023
MDCG 2021-28 	Substantial modification of clinical investigation under Medical Device Regulation	December 2021
MDCG 2021-20 	Instructions for generating CIV4D for MDR Clinical Investigations	July 2021
MDCG 2021-8 	Clinical investigation application/notification documents	May 2021
MDCG 2021-6 - Rev 1 	Regulation (EU) 2017/745 – Questions & Answers regarding clinical investigation	December 2023
MDCG 2020-13 - Word version	Clinical evaluation assessment report template	July 2020
MDCG 2020-10/1 Rev.1 	Guidance on safety reporting in clinical investigations Appendix: Clinical investigation summary safety report form	October 2022 October 2022
MDCG 2020-10/2 Rev.1 		
MDCG 2020-8 	Guidance on PMCF evaluation report template	April 2020
MDCG 2020-7 	Guidance on PMCF plan template	April 2020
MDCG 2020-6 	Guidance on sufficient clinical evidence for legacy devices Background note on the relationship between MDCG 2020-6 and MEDDEV 2.7/1 rev.4 on clinical evaluation	April 2020
MDCG 2020-5 	Guidance on clinical evaluation – Equivalence	April 2020
MDCG 2019-9 - Rev.1 	Summary of safety and clinical performance	March 2022

MUITO OBRIGADA

INVESTIGAÇÃO
CLÍNICA E ESTUDOS
DE DESEMPENHO
DE DISPOSITIVOS

DA TEORIA
À PRÁTICA
SESSÕES DE
FORMAÇÃO



UNIVERSIDADE
LISBOA
ALICIB

NOVA
MEDICAL SCHOOL

Infarmed

CEIC

apormed



PERGUNTAS

**INVESTIGAÇÃO
CLÍNICA E ESTUDOS
DE DESEMPENHO
DE DISPOSITIVOS**

**DA TEORIA
À PRÁTICA**
SESSÕES DE
FORMAÇÃO



UNIVERSIDADE
AICIB

NOVA
MEDICAL SCHOOL

Infarmed

ceic

apormed