

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



**DA TEORIA  
À PRÁTICA**

SESSÕES DE  
FORMAÇÃO

Uma iniciativa

**AICIB** Associação de  
Instituições de  
Ensino Superior  
de Medicina

Em parceria com

**NOVA**  
MEDICAL SCHOOL

**Infarmed**  
Autoridade Nacional de Segurança Alimentar e Medicinal

**CEIC**  
Comissão Executiva de Inovação em Saúde

**apomed**  
Associação Portuguesa  
de Estudos de  
Segurança Médica  
tecnologias para a saúde

# Estudo de Desempenho de Dispositivos Médicos para diagnóstico *in vitro* – Garantia na adoção dos princípios éticos

Fátima Vaz, MD, MSc

Comissão Executiva CEIC

Desde 2014 que os estudos de DM, então designados como sendo de intervenção, passaram a submetidos para avaliação à CEIC, permanecendo os restantes a ser avaliados pelas CE dos centros de estudo.

Atualmente o enquadramento regulamentar da investigação com dispositivos médicos inclui:

O Regulamento UE nº 2017/745 (artigos 62/74.2) (MDR)

O Regulamento UE nº 2017/746 (artigos 58/70.2)(IVDR)

O Regulamento UE nº 2014/536 (CTR)

- Com o MDR todas as investigações clínicas de DM que encaixem na definição prevista neste são avaliados pela CEIC
- Com o IVDR, além da avaliação dos estudos de desempenho dos dispositivos de diagnóstico in vitro, há situações de avaliação paralela ou sequencial de Dispositivo associado a um ensaio clínico (regulado pelo CTR)

**O IVDR pretende promover a transparência sobre a informação acerca dos dispositivos de diagnóstico in vitro**

**O IVDR utiliza classifica os testes in vitro em 4 categorias (Artigo 47), da A (baixo risco) á D (risco mais alto)**

**Portal EUDAMED-** submissão e gestão de avaliação e investigação clínica, segurança, vigilância e fiscalização do mercado

***O unique device identifier (UDI) pretende promover a rastreabilidade na pós-comercialização***



# Definições (Artigo 2)

- inclui os “*companion diagnostics*” e *software*

- dispositivos para teste “*near-patient*” (definição 6) – são utilizados por profissionais de saúde mas fora do ambiente laboratorial

- “*Companion diagnostics*” (definição 7) - requeridos para a utilização eficaz e segura do produto médico correspondente

“*information society services*” - os dispositivos de teste disponíveis através da internet devem estar de acordo com o IVDR quando disponibilizados na UE

- (10) Deverá esclarecer-se que todos os testes que fornecem informação sobre a predisposição para uma condição médica ou uma doença, como os testes genéticos, e os testes que fornecem informação destinada a prever a resposta ou reações a um tratamento, como os testes de seleção da terapêutica (*companion diagnostics*), constituem dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*.
- (11) Os testes de seleção da terapêutica (*companion diagnostics*) são essenciais para definir a elegibilidade dos doentes para o tratamento específico com um medicamento através da determinação quantitativa ou qualitativa de marcadores específicos que identifiquem os participantes com maior risco de desenvolver uma reação adversa ao medicamento em questão, ou que identifiquem doentes da população para a qual o produto terapêutico foi adequadamente estudado, e considerado seguro e eficaz. Esse biomarcador ou biomarcadores podem estar presentes em participantes saudáveis e/ou em doentes.
- (12) Não são considerados testes de seleção da terapêutica (*companion diagnostics*) os dispositivos utilizados com vista à monitorização de tratamentos com um medicamento a fim de assegurar que a concentração de substâncias relevantes no corpo humano se situa dentro dos limites do intervalo terapêutico.
- (13) O requisito de reduzir tanto quanto possível os riscos deverá ser cumprido tendo em conta o estado atual dos conhecimentos geralmente reconhecido no domínio da medicina.
- (14) Os aspetos de segurança tratados na Diretiva 2014/30/UE do Parlamento Europeu e do Conselho <sup>(1)</sup> fazem parte integrante dos requisitos gerais de segurança e desempenho estabelecidos no presente regulamento para os dispositivos. Por consequência, o presente regulamento deverá ser considerado uma *lex specialis* relativamente a essa diretiva.
- (15) O presente regulamento deverá incluir requisitos relativos à conceção e ao fabrico de dispositivos que emitam radiação ionizante, sem afetar a aplicação da Diretiva 2013/59/Euratom do Conselho <sup>(2)</sup>, que persegue outros objetivos.
- (16) O presente regulamento deverá incluir requisitos relativos às características de segurança e desempenho dos dispositivos, desenvolvidos de forma a evitar acidentes de trabalho, incluindo a proteção contra as radiações.



## PROCESSO

1. Entrada dossier Infarmed → envia documentação CEIC: Validação INFARMED, I.P. e CEIC de acordo com áreas de responsabilidade:
  2. Comunicação: CEIC → INFARMED, I.P. → Requerente → envio elementos/ esclarecimentos → Infarmed → CEIC → Análise informação Infarmed e CEIC → Comunicação CEIC ao Infarmed.
- ✓ Notificação Conformidade de submissão: INFARMED, I.P. → Requerente

1. Avaliação independente INFARMED, I.P. – CEIC nas áreas de responsabilidade.

A CEIC comunica ao INFARMED, I.P a conclusão da avaliação ou as questões não esclarecidas, a remeter ao promotor;

2. O INFARMED, I.P notifica o promotor das questões não esclarecidas;

Terminada a avaliação do processo:

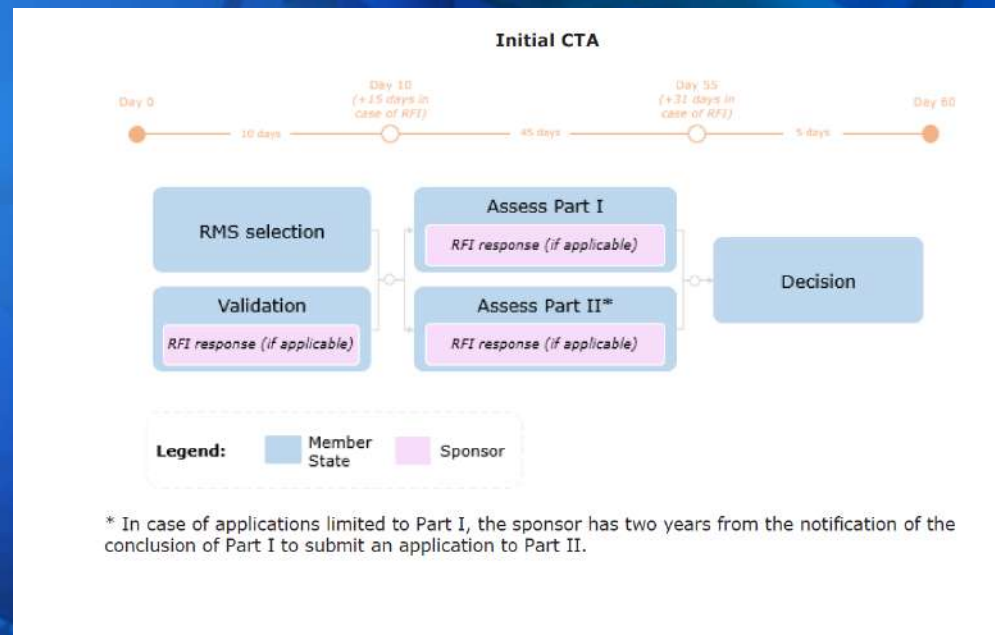
- ✓ Comunicação da decisão de PT cabe ao INFARMED, I.P;
- ✓ Decisão única de PT: Decisão negativa da CEIC ou do INFARMED, I.P. → decisão de indeferimento

# DECISÃO NACIONAL ÚNICA

## Prazos IVDR

Artigo (746/2017)		dias	dias
71.º	Alterações substanciais DIVs	Validação 10	Avaliação 38
66.º p7 b)	Estudos Desempenho DIV	10	45

## Prazos CTIS\*





# Avaliação Ética



### **Requisitos gerais respeitantes aos estudos de desempenho**

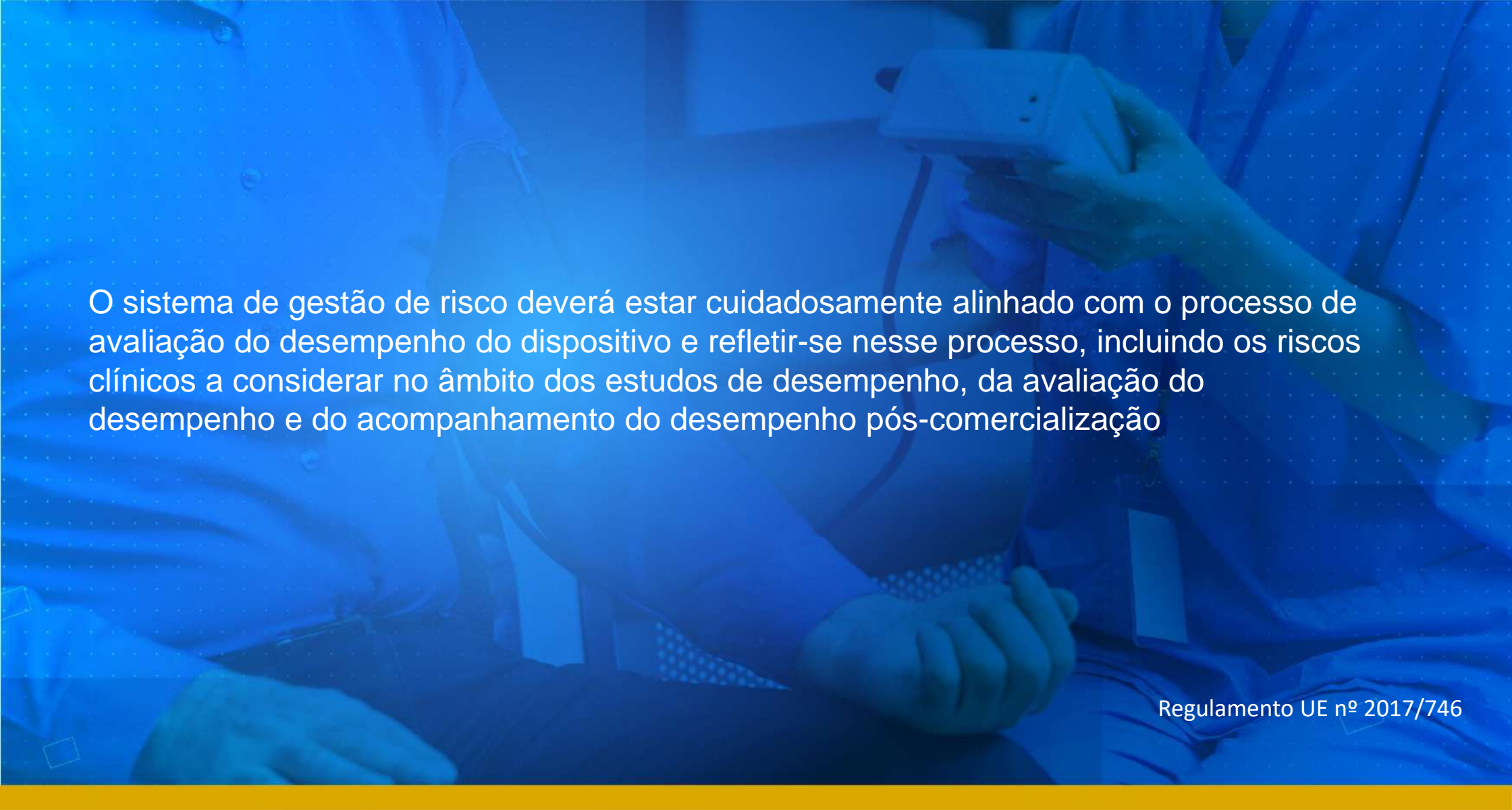
1. O fabricante assegura que um dispositivo para estudo de desempenho cumpre os requisitos gerais de segurança e desempenho que constam do anexo I, exceto no que respeita aos aspetos abrangidos pelo estudo de desempenho, e que, relativamente a esses aspetos, foram tomadas todas as precauções para proteger a saúde e segurança dos doentes, dos utilizadores e de outras pessoas.
2. Se for caso disso, os estudos de desempenho são efetuados em circunstâncias semelhantes às condições normais de utilização do dispositivo.
3. Os estudos de desempenho são concebidos e realizados de modo a assegurar que os direitos, a segurança, a dignidade e o bem-estar dos participantes nesses estudos são protegidos e prevalecem sobre quaisquer outros interesses e que os dados produzidos são cientificamente válidos, fiáveis e robustos.

Os estudos de desempenho, incluindo os estudos de desempenho que utilizam o remanescente das amostras anteriormente testadas, são realizados em conformidade com a legislação aplicável em matéria de proteção de dados.

### **Requisitos adicionais para determinados estudos de desempenho**

1. Qualquer estudo de desempenho:
  - a) Em que a recolha cirúrgica invasiva de amostras seja realizada exclusivamente para efeitos do estudo de desempenho;
  - b) Que consista num estudo com intervenção de desempenho clínico, na aceção do artigo 2.º, ponto 46; ou
  - c) Cujas realização implique procedimentos invasivos adicionais ou outros riscos para os participantes nos estudos,além de cumprir os requisitos estabelecidos no artigo 57.º e no anexo XIII, é concebido, autorizado, realizado, registado e notificado em conformidade com o disposto no presente artigo e nos artigos 59.º a 77.º e no anexo XIV.
2. Os estudos de desempenho que impliquem testes de seleção da terapêutica (*companion diagnostics*) estão sujeitos aos mesmos requisitos que os estudos de desempenho enumerados no n.º 1. Tal não se aplica aos estudos de desempenho que impliquem testes de seleção da terapêutica (*companion diagnostics*) utilizando apenas o remanescente das amostras anteriormente testadas. Todavia, a autoridade competente é notificada destes estudos.
3. Os estudos de desempenho são objeto de uma avaliação científica e ética. A avaliação ética é efetuada por uma comissão de ética de acordo com o direito nacional. Os Estados-Membros garantem que os procedimentos de avaliação pelas comissões de ética são compatíveis com os procedimentos previstos no presente regulamento para a avaliação do pedido de autorização de um estudo de desempenho. Na avaliação ética participa, pelo menos, um leigo.



A photograph of medical professionals in a clinical setting, overlaid with a blue semi-transparent filter. The image shows several people in white coats, with one person in the foreground holding a small white device. The background is slightly blurred, focusing attention on the foreground activity.

O sistema de gestão de risco deverá estar cuidadosamente alinhado com o processo de avaliação do desempenho do dispositivo e refletir-se nesse processo, incluindo os riscos clínicos a considerar no âmbito dos estudos de desempenho, da avaliação do desempenho e do acompanhamento do desempenho pós-comercialização



# **Interface entre os Regulamentos dos EC, dos DM e dos dispositivos para diagnóstico *in vitro***

**Na UE existem requerimentos legais para a autorização de ensaios clínicos com produtos médicos, investigação com dispositivos médicos e estudos de desempenho de diagnóstico *in vitro* (CTR, MDR e IVDR)**

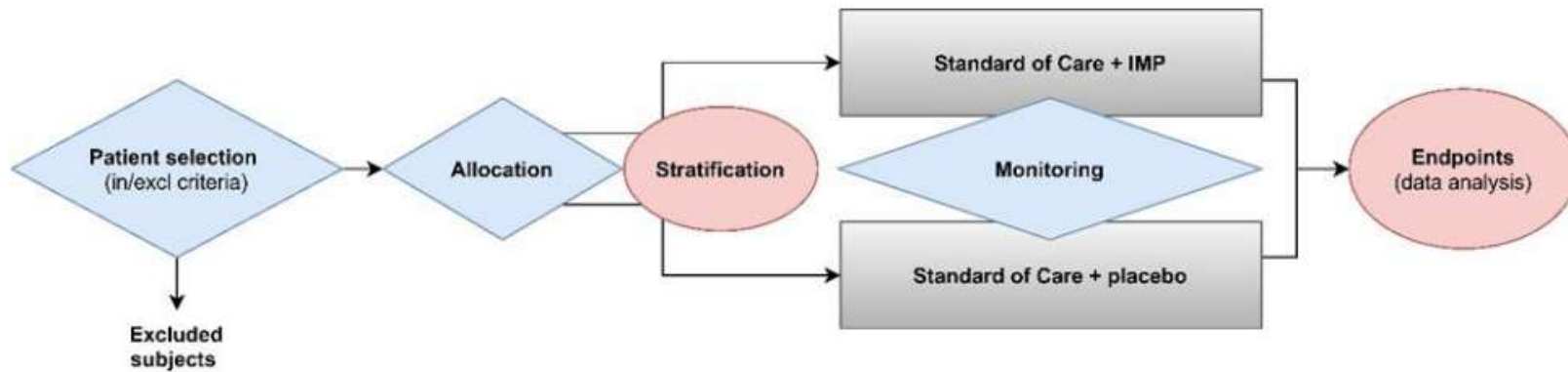
**Na prática, estes regulamentos podem ter de ser aplicados em conjunto no desenvolvimento de tratamentos inovadores que combinam produtos médicos, dispositivos médicos ou diagnósticos *in vitro***

# Estudos Combinados

**Neste contexto, estudos combinados, são estudos que envolvem:**

**Um ensaio clínico de um produto médico, em paralelo com um estudo de desempenho de um diagnóstico in vitro**

**Um ensaio clínico de um produto médico em paralelo com a investigação clínica de um dispositivo médico**



**Fig. 1** Simplified examples of use of assays on human samples in a clinical trial. Assays marked in blue (diamonds) are considered to be assays which will likely be considered IVDs as they are used for medical management decisions of trial subjects within the trial. The processes in yellow pink (ellipses) are considered to likely not to impact the medical management of the trial subjects and therefore would not have a medical purpose in the trial.



# **Avaliação ética**

## **Considerar**

- valor social e clinico**
- validade cientifica**
- promover avaliações independentes**
- respeito na divulgação, tanto pelos potenciais participantes, como pelos participantes recrutados**

# Avaliação Ética

## Potenciais Participantes

- seleção/recrutamento justo
- relação risco-benefício favorável
- participação voluntária
- **processo** de consentimento informado
  - privacidade
  - garantia da autonomia
  - reavaliação da relação benefício-risco (dinâmico)

## Aplicação do Princípio à Investigação



**a autonomia** é o respeito pelo direito à autodeterminação

-participação livre, sair do EC ou estudo deve ser tao fácil como foi consentir no mesmo

**a beneficência-** o dever de fazer “o bem”

-minimizar risco

**não maleficência-** o dever de “não fazer o mal”

-prioridade aos interesses e bem estar dos indivíduos

**justiça-** tratar todas as pessoas de forma igual e equitativa

-divulgação, acesso e desistência transparentes e corretas



# ***Bad science is bad ethics***

**Evitar futilidade e prejuízo para os indivíduos e a sociedade**

**- um estudo deve ser desenhado para responder a uma questão específica**

**-a resposta deve ter valor suficiente para incluir participantes no estudo e o risco destes deve ser proporcional**

**-os interesses do individuo prevalecem sobre os da sociedade**

**-quem deve o estudo incluir?**

**- de acordo com o objetivo científico, o estudo deve incluir participantes selecionados de acordo com a minimização de risco para os mesmos e potencial de obter conhecimento**

**-a inclusao de participantes deve ter em consideração os objetivos científicos do estudo e não a vulnerabilidade ou privilégio.**

**-excluir grupos de individuos do acesso a investigação (crianças, por exemplo) deve ser justificado**

**- o ganho de valor social da investigação obrigada a que o conhecimento gerado (sejam resultados positivos ou negativos) sejam divulgados**

# Processo Consentimento Informado

-**PROCESSO** não assinatura

-Casos especiais

-estudos combinados

-ensaios em crianças, demências e outros indivíduos com limitação ou sem capacidade de consentir



**Respeito** pelos participantes potenciais e efetivos em Investigação

Investigação futura

Amostras remanescentes



## Conclusões

Mudança do contexto regulamentar criou:  
desafios operacionais e estruturais:

- Nacionais
- Europeus

desafios de avaliação

- prazos
- estudos combinados
- complexidade da documentação para o doente
- como garantir o processo de consentimento informado que assegure a afirmação da autonomia do(a) potencial participante, desde ao longo de toda a participação?



<https://www.ceic.pt/>  
[ceic@ceic.pt](mailto:ceic@ceic.pt)  
[Fatima.vaz@infarmed.pt](mailto:Fatima.vaz@infarmed.pt)

# Quando é que um teste utilizando amostras humanas se qualifica como dispositivo *in vitro*, no âmbito de um ensaio clínico?

Sempre que o teste *in vitro* esteja a ser utilizado com um objetivo médico (*purpose*), tal como definido no artigo 2 do IVDR.

Não aplicável para as amostras reanescientes



# Quando é que um teste utilizando amostras humanas se qualifica como dispositivo *in vitro*, no âmbito de um ensaio clínico?

Sempre que o teste *in vitro* esteja a ser utilizado com um objetivo médico (*purpose*), tal como definido no artigo 2 do IVDR. (V)

Não aplicável para as amostras reanescentes (F)

## **Quais são os exemplos de testes, utilizados em EC que são IVD?**

- **Testes relacionados com decisões médicas (seleção, alocação a diferentes tratamentos no ensaio)**
- **Testes aplicados a todos os doentes, independentemente do tratamento alocado ou gestão médica, sendo a análise de impacto feita retrospectivamente**

## Quais são os exemplos de testes, utilizados em EC que são IVD?

- Testes relacionados com decisões médicas (seleção, alocação a diferentes tratamentos no ensaio) **(V)**
- Testes aplicados a todos os doentes, independentemente do tratamento alocado ou gestão médica, sendo a análise de impacto feita retrospectivamente **(F)**