

Investigação Clínica e Estudos de Desempenho de Dispositivos – Da teoria à Prática | Sessões de Formação

PERGUNTAS & RESPOSTAS

Enquadramento

Durante as sessões de formação “Investigação Clínica e Estudos de Desempenho de Dispositivos – Da Teoria à Prática”, realizadas em março e abril de 2024, foram colocadas perguntas por parte da audiência que, devido à limitação de tempo, não puderam ser respondidas pelos oradores durante as sessões de formação.

Para dar resposta a estas perguntas, as mesmas foram enviadas aos respetivos oradores e as respostas foram compiladas neste documento.

Webinar I 13 março de 2024

Regulamento Europeu 2017/745: Enquadramento legal da Investigação Clínica de Dispositivos Médicos

Dispositivos Médicos - Breve enquadramento regulamentar

Sónia Cardoso (Infarmed, I.P.)

Uma bomba doseadora integrada num medicamento destinado a inalação, e que debita uma dosagem específica é considerada um dispositivo médico de classe I com função de medição? Esse produto poderá ter outra classificação regulamentar?

O fabricante é o responsável pelo enquadramento regulamentar (qualificação) e classificação produto que pretende colocar no mercado, considerando o seu fim de destino/indicações (conforme indicadas na rotulagem, instruções de utilização e materiais promocionais). Desta forma, cabe ao fabricante fazer a correta avaliação do seu produto e o seu correto enquadramento regulamentar com base na legislação que lhe é aplicável.

O primeiro ponto a clarificar será o enquadramento regulamentar do produto, e para o efeito, recomendamos a consulta do documento [MDCG 2022-5](#), onde poderá também ser consultado um esquema resumo para auxiliar no processo de enquadramento de produtos combinados, assim como o documento [“Questions & Answers for applicants, marketing authorisation holders of medicinal products and notified bodies with respect to the implementation of the Medical Devices and In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulations \(\(EU\) 2017/745 and \(EU\) 2017/746\)”](#).

Enquadrando-se o produto como dispositivo, este exercício deverá ser complementado com a análise das regras de classificação dos dispositivos, para a qual será de interesse o documento de guidance [MDCG 2021-24](#). Neste contexto, chama-se especial atenção para:

- a secção 3.1.6: “Devices with a measuring function” do referido documento;
- as regras de aplicação, previstas no anexo VIII do Regulamento 2017/745, nomeadamente o ponto 3.5: “Caso a um mesmo dispositivo sejam aplicáveis várias regras ou, dentro da mesma regra, várias sub-regras, baseadas na sua finalidade prevista, aplicam-se a regra e a sub-regra mais rigorosas que conduzem à classificação superior”;
- a regra de classificação 20 do anexo VIII do Regulamento 2017/745, segundo a qual: “Todos os dispositivos invasivos em relação aos orifícios corporais, exceto os dispositivos invasivos de tipo cirúrgico, que se destinem à administração de medicamentos por inalação são

classificados na classe IIa, a não ser que o seu modo de ação tenha um impacto essencial na eficácia e segurança do medicamento administrado ou se destinem a tratar condições de risco de vida, caso em que são classificados na classe IIb.”

Em que quadro(s) regulamentar(es) se enquadra(m) medicamentos que necessitam de um dispositivo médico para sua aplicação. Como exemplo o muito famoso Ozempic que é considerado medicamento, mas é apresentado e aplicado com um sistema de aplicação (estilo "caneta").

Qualquer **dispositivo** que se destine a administrar um medicamento na aceção do Artigo 1.º, ponto 2, da Diretiva 2001/83/CE, rege-se pelo Regulamento (UE) 2017/745, sem prejuízo do disposto na referida diretiva e no Regulamento (CE) n.º 726/2004 no que respeita ao medicamento.

Se, contudo, o dispositivo destinado a administrar um medicamento e o medicamento forem colocados no mercado de tal forma que constituam um único produto integrado destinado a ser utilizado exclusivamente nessa combinação e que não possa ser reutilizado, esse único produto integrado é regido pela Diretiva 2001/83/CE ou pelo Regulamento (CE) n.º 726/2004, consoante o que for aplicável.

Não obstante, nesse caso, no que respeita à segurança e ao desempenho da parte do único produto integrado constituída pelo dispositivo, são aplicáveis os requisitos gerais de segurança e desempenho pertinentes estabelecidos no Anexo I do Regulamento (UE) 2017/745.

A consulta do documento [MDCG 2022-5](#), assim como do documento [“Questions & Answers for applicants, marketing authorisation holders of medicinal products and notified bodies with respect to the implementation of the Medical Devices and In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulations \(\(EU\) 2017/745 and \(EU\) 2017/746\)”](#) poderá ser uma ferramenta de interesse no processo de enquadramento de produtos combinados.

Pode fornecer mais informações sobre os chamados produtos combinados, nomeadamente sobre o limite em que o sistema de fecho e acondicionamento é considerado um dispositivo médico (ex.: frasco com conta-gotas incorporado).

Relativamente à questão acondicionamento primário do medicamento vs. dispositivo médico para a entrega de medicamento, vários fatores deverão ser considerados.

Este tema foi já alvo, em 2021, de um inquérito a nível europeu não existindo uma posição consensual por parte das Autoridades Competentes na área dos dispositivos médicos.

No entanto, e considerando que nesta questão terá sempre de ser considerada a também a perspetiva da área dos medicamentos, podemos destacar aspetos de interesse no exercício de demarcação:

- De acordo com o ponto 9. do Artigo 1.º do Regulamento (UE) 2017/745: *“Qualquer dispositivo que se destine a administrar um medicamento na aceção do Artigo 1.º, ponto 2, da Diretiva 2001/83/CE, é regido pelo presente regulamento, sem prejuízo do disposto na referida diretiva e no Regulamento (CE) n.º 726/2004 no que respeita ao medicamento.*

Se, contudo, o dispositivo destinado a administrar um medicamento e o medicamento forem colocados no mercado de tal forma que constituam um único produto integrado destinado a ser utilizado exclusivamente nessa combinação e que não possa ser reutilizado, esse único produto integrado é regido pela Diretiva 2001/83/CE ou pelo Regulamento (CE) n.º 726/2004, consoante o que for aplicável. Nesse caso, no que respeita à segurança e ao desempenho da parte do único

produto integrado constituída pelo dispositivo, são aplicáveis os requisitos gerais de segurança e desempenho pertinentes estabelecidos no anexo I do presente regulamento.”

- De acordo com o documento [“Questions & Answers for applicants, marketing authorisation holders of medicinal products and notified bodies with respect to the implementation of the Medical Devices and In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulations \(\(EU\) 2017/745 and \(EU\) 2017/746\)”](#), ponto 2.1.:

«The second paragraph of Article 1(9) of the MDR sets out three cumulative conditions that need to be satisfied at the moment of placing on the market:

- i. the device and the medicinal product form a single integral product when placed on the market,*
- ii. the single integral product is intended exclusively for use in the given combination,*
- iii. the single integral product is not reusable.*

Below are provided some examples.

For medicinal products meeting either one or both of the above definitions, the integral product shall be governed by Directive 2001/83/EC or Regulation (EC) No 726/2004, as applicable. However, the relevant general safety and performance requirements set out in Annex I to Regulation (EU) 2017/745 shall apply as far as the safety and performance of the device part of the integral product is concerned.

Examples of integral products which are not reusable are pre-filled syringes, pre-filled pens, nebulisers pre-charged with a specific medicinal product, nasal and oromucosal sprays, patches for transdermal drug delivery, pre-filled inhalers and co-packaged pre-filled syringe with solvent (e.g. water for injections) used for administration of the reconstituted medicinal product.

In certain cases, the following components would be assessed by competent authorities in accordance with the requirements of:

- a container closure system e.g. eye drops nozzle without measuring function, syringe for reconstitution (without purpose for administration of the medicinal product) or syringe without measuring function specifically intended to transfer into an IV bag or*
- excipients used in the manufacture of the finished medicinal product e.g. in some implants and some transdermal patches (using passive diffusion),*

Note: the above examples are provided as a guide, however some devices could be classified differently due to additional features and functionality. If in doubt over the qualification of your product as a medicinal product, device or iDDC, it is recommended that you consult a national competent authority.” »

Como nota final, salientar que:

O fabricante é o responsável pelo adequado enquadramento regulamentar (qualificação) do seu produto, considerando o seu fim de destino/indicações (conforme indicadas na rotulagem, instruções de utilização e materiais promocionais).

Qual o enquadramento regulamentar de um polímero biodegradável obtido através de impressão 3D que serve de suporte para entrega direcionada de um API?

Qualquer dispositivo que se destine a administrar um medicamento na aceção do Artigo 1.º, ponto 2, da Diretiva 2001/83/CE, rege-se pelo Regulamento (UE) 2017/745, sem prejuízo do disposto na referida diretiva e no Regulamento (CE) n.º 726/2004 no que respeita ao medicamento.

Se, contudo, o dispositivo destinado a administrar um medicamento e o medicamento forem colocados no mercado de tal forma que constituam um único produto integrado destinado a ser utilizado exclusivamente nessa combinação e que não possa ser reutilizado, esse único produto integrado é regido pela Diretiva 2001/83/CE ou pelo Regulamento (CE) n.º 726/2004, consoante o que for aplicável.

Não obstante, nesse caso, no que respeita à segurança e ao desempenho da parte do único produto integrado constituída pelo dispositivo, são aplicáveis os requisitos gerais de segurança e desempenho pertinentes estabelecidos no Anexo I do Regulamento (UE) 2017/745.

Novo quadro legal europeu - Impacto na avaliação clínica e investigação clínica

Lília Louzeiro (Infarmed, I.P.)

O disposto no Regulamento Europeu (UE) 2017/745 relativo a estudos pré e pós comercialização é aplicável a estudos observacionais? Ou nesse tipo de estudos continua a aplicar-se a lei da investigação clínica?

Sempre que o estudo clínico corresponder a «*uma investigação sistemática com um ou vários participantes humanos, realizada para avaliar a segurança e o desempenho de um dispositivo*» estará no âmbito de aplicação do Regulamento (UE) 2017/745.

Outros estudos que não tenham como objetivo avaliar a segurança e ou o desempenho de dispositivos, terão enquadramento na lei da investigação clínica Lei n.º 21/2014.

No caso dos dispositivos médicos que sejam destinados a ser usados por leigos, como devemos proceder à avaliação clínica?

A avaliação clínica de dispositivos médicos deverá ser sempre realizada com um nível de evidência clínica adequado às características do dispositivo e à sua finalidade prevista. No caso de um dispositivo que tem a especificidade de se destinar a ser utilizado por leigos, é essencial garantir que o mesmo foi concebido por forma a ter um desempenho adequado à sua finalidade prevista. Para além disso, deve ser avaliada a facilidade de utilização e a clareza das informações e instruções fornecidas pelo fabricante, assegurando que os utilizadores previstos, considerando as suas condições clínicas e físicas, as compreendem e têm a capacidade de as aplicar corretamente.

Podem confirmar se só os DM de Classe II e III necessitam de estudos clínicos. Esta nova regulamentação não obriga a estudo clínicos para todas as classes de DM, incluindo a Classe I?

A avaliação clínica é um processo em que são recolhidos, analisados e avaliados dados clínicos relativos a um determinado dispositivo, com o intuito de verificar a sua segurança e desempenho, assim como os benefícios clínicos quando usado como previsto pelo fabricante.

A avaliação clínica deverá ser realizada para todos os dispositivos independentemente da classe, no entanto existem várias maneiras de obter dados clínicos, nomeadamente através de avaliação crítica da literatura científica relevante disponível, investigação clínica ou outros estudos de um dispositivo equivalente do ponto de vista técnico, biológico e clínico ou investigação clínica do próprio dispositivo.

No caso de dispositivos implantáveis e dispositivos da classe III é obrigatório proceder à realização de investigação clínica para obtenção de marcação CE, exceto em determinadas situações devidamente estabelecidas nos pontos 4 a 6 do artigo 61º do Regulamento (UE) 2017/745. Para os restantes dispositivos dependerá da quantidade e qualidade dos dados clínicos obtidos por outras fontes, sendo que é o fabricante quem especifica e justifica o nível de evidência clínica necessário para demonstrar a conformidade com os requisitos gerais de segurança e desempenho pertinentes, sendo que este nível de evidência clínica deve ser adequado às características do dispositivo e à sua finalidade prevista.

Quando deve ser elaborado e qual a periodicidade de atualização do PMCF?

O plano de acompanhamento clínico pós-comercialização deve ser elaborado antes do dispositivo ser colocado no mercado, uma vez que é parte integrante da documentação técnica necessária à obtenção de marcação CE. Como o próprio nome indica constitui um plano de trabalhos a serem posteriormente desenvolvidos quando o dispositivo obtiver a marcação CE.

Relativamente à periodicidade da sua atualização, o Regulamento (UE) 2017/745 não especifica uma frequência exata, no entanto a mesma deverá ocorrer de forma periódica e proporcional ao risco associado ao dispositivo, ou sempre que surgirem novos dados, por exemplo provenientes do sistema de monitorização pós-mercado.

Investigação Clínica de Dispositivos Médicos

Cátia Faria (Infarmed, I.P.)

Existem Dispositivos Médicos Classe III que não são implantáveis?

Sim, existem dispositivos médicos de classe III que não são implantáveis. Embora muitos deles o sejam, esta classificação não se limita apenas a dispositivos implantáveis. A classificação dos dispositivos médicos é baseada no risco associado ao seu uso, sendo que a classe III inclui dispositivos de alto risco que são considerados críticos para a manutenção da vida ou que apresentam um risco potencial significativo para o doente, mas nem todos são necessariamente implantáveis.

Para mais informação e exemplos poderão consultar a [guidance MDCG 2021-24](#), disponível no site da Comissão Europeia.

Para a obtenção da marcação CE é sempre necessária investigação clínica?

A realização de investigação clínica para obtenção de marcação CE é obrigatória no caso de dispositivos implantáveis e dispositivos da classe III, exceto em determinadas situações devidamente estabelecidas nos pontos 4 a 6, do artigo 61º do Regulamento (UE) 2017/745.

Para os restantes dispositivos, a necessidade de efetuar ou não investigações clínicas será uma decisão do fabricante que depende da quantidade e qualidade dos dados clínicos obtidos por outras fontes.

A norma ISO é obrigatória? O seu cumprimento é exigido nos termos do Regulamento? Aplica-se a todo o tipo de investigações clínicas?

A norma ISO 14155 (Investigação clínica de dispositivos médicos para seres humanos — Boas práticas clínicas) não é de carácter obrigatório, no entanto o cumprimento dos princípios dispostos nesta norma por parte dos promotores facilitará o cumprimento dos requisitos do Regulamento.

A norma referida é aplicável a qualquer dispositivo de qualquer classe de risco e a investigações clínicas em qualquer estado de desenvolvimento clínico do dispositivo.

Um produto de urinanálises será classificado Classe I ou IIa?

A classificação de um dispositivo deverá ser feita caso-a-caso e com base no máximo de informação disponível sobre o dispositivo em causa.

O fabricante é o responsável pelo enquadramento regulamentar (qualificação) e classificação do produto que pretende colocar no mercado, considerando o seu fim de destino/indicações (conforme indicadas na rotulagem, instruções de utilização e materiais promocionais). Desta forma, cabe ao fabricante fazer a correta avaliação do seu produto e o seu correto enquadramento regulamentar com base na legislação que lhe é aplicável.

Para mais informação e exemplos poderão consultar a [guidance MDCG 2021-24](#) e [MDCG 2020-16](#), disponíveis no site da Comissão Europeia.

Existe alguma perspetiva temporal para a operacionalização oficial da EUDAMED?

A EUDAMED será constituída por 6 módulos. Atualmente, já existem três módulos disponíveis. Perspetiva-se que os restantes módulos sejam disponibilizados até ao final de 2027, e esteja considerada completa a sua operacionalização em 2029.

Pode acompanhar a evolução desta matéria na página da Comissão Europeia [em Eudamed - Overview](#).

Webinar II 20 março de 2024

Submissão de uma Investigação Clínica de Dispositivo Médico ao Estado-Membro

Planeamento, submissão e acompanhamento de uma Investigação Clínica de DM

Cátia Faria (Infarmed, I.P.)

Para as investigações clínicas com dispositivos médicos e para os estudos de desempenho de dispositivos médicos para diagnóstico in vitro, clarifique quais os documentos específicos do local que são necessários incluir no dossier de submissão.

A documentação a incluir no dossier de submissão de uma investigação clínica encontra-se descrita no Capítulo II do Anexo XV do Regulamento (UE) 2017/745. Na ausência da EUDAMED, o *Medical Device Coordination Group* disponibilizou a [guidance MDCG 2021-08](#), para dar suporte aos procedimentos de investigação clínica do Regulamento (UE) 2017/745.

Adicionalmente, com o objetivo de apoiar os promotores sobre os principais documentos/critérios e também a organizar a informação de submissão em Portugal, o INFARMED, I.P. e a CEIC publicaram o guia [DOCUMENTAÇÃO PARA SUBMISSÃO - Investigações clínicas de dispositivos ao abrigo do Regulamento \(UE\) 2017/745 - INFARMED, I.P.-CEIC](#), que poderão encontrar no site [RNEC](#).

A documentação a incluir no dossier de submissão de um estudo de desempenho encontra-se detalhada no Anexo XIII (2) (3) e no Anexo XIV do Regulamento (UE) 2017/746. Na ausência da EUDAMED, o *Medical Device Coordination Group* disponibilizou a [guidance MDCG 2022-19](#), para dar suporte aos procedimentos de estudos de desempenho do Regulamento (UE) 2017/746.

Ao nível nacional, guias de suporte e orientação nestes procedimentos estão ainda em desenvolvimento.

Quando uma aprovação, por parte das autoridades, ultrapassa os prazos previstos na lei, que informação é dada ao promotor?

Na fase de validação de um pedido, em situações em que um Estado-Membro não notifique o promotor sobre o âmbito e a completude do dossier de investigação clínica, a data de validação do pedido corresponderá ao último dia dos prazos estabelecidos nos números 1, 3 e 4 do Artigo 70.º do Regulamento (UE) 2017/745.

A fase de avaliação que corresponde a um máximo de 65 dias, é contado a partir da data de validação, sendo que este prazo é suspenso entre o primeiro pedido de informação complementar, que se afigure necessário, e a resposta à última questão colocada (número 6 do artigo 70.º).

Em Portugal, tem sido prática proceder às notificações, e manter os promotores informados do momento em que estão reunidas, ou não, as condições para dar início a uma investigação clínica, independentemente da classe de risco do dispositivo.

Numa Investigação Clínica de um dispositivo classe III implantável é necessário disponibilizar o *implant card*?

Sim, é necessário disponibilizar o cartão de implante numa Investigação Clínica de um dispositivo classe III implantável. A informação relativa ao cartão de implante faz parte dos dados que comprovam o cumprimento dos requisitos relativos às informações fornecidas com o dispositivo (Anexo I secção 23) pelo que devem ser apresentadas no protocolo e junto com as instruções de utilização, no dossier de submissão.

Relativamente à submissão de estudos pós mercado (dispositivos com marcação CE), deverão ser todos submetidos ao Estado Membro para avaliação/notificação? Qual a diferença entre processos de ACPC e estudos observacionais para recolha de dados de segurança e eficácia (real world evidence).

Sempre que o estudo clínico corresponder a «*uma investigação sistemática com um ou vários participantes humanos, realizada para avaliar a segurança e o desempenho de um dispositivo*» estará no âmbito de aplicação do Regulamento (UE) 2017/745.

Se a realização de uma investigação clínica de um dispositivo que já ostente marcação CE, com o objetivo de aprofundar a sua avaliação dentro do âmbito de aplicação da sua finalidade prevista, implicar submeter os participantes a procedimentos adicionais aos realizados normalmente e estes forem invasivos ou penosos para o participante, aplica-se o artigo 74.º do Regulamento (UE) 2017/745, pelo que é necessário notificar o Estado-Membro, pelo menos 30 dias antes do início da investigação.

Não existindo procedimentos adicionais, são investigações clínicas cujos requisitos estão definidos no Artigo 82.º do Regulamento (UE) 2017/745 e no quadro legal nacional, sendo que em Portugal, se espera igualmente a sua notificação e a investigação clínica não pode ser iniciada sem o parecer da comissão de ética competente, que nesse caso é a CEIC.

Na situação de uma investigação clínica de um dispositivo com marcação CE que avalie aspetos de segurança e desempenho fora do âmbito da aplicação da sua finalidade prevista aplica-se o artigo 62.º do Regulamento (UE) 2017/745.

Outros estudos que não tenham como objetivo avaliar a segurança e ou o desempenho de dispositivos, estarão fora do âmbito do Regulamento (UE) 2017/745, mas terão enquadramento na lei da investigação clínica Lei n.º 21/2014.

No caso de aumento em mais de 10% no valor dos pagamentos do promotor ao local de investigação é necessário fazer alteração substancial como surge na nota referente aos ensaios clínicos?

O promotor é a entidade «responsável pelo início, gestão e criação de mecanismos de financiamento da investigação clínica», na submissão do dossier inicial da investigação clínica são incluídos os dados que demonstram a capacitação do promotor face a estas responsabilidades, nomeadamente na informação sobre a adequação dos centros de investigação e mecanismos de financiamento e adequação das equipas de investigação, entre outros. Esses elementos são avaliados, e integram os pressupostos para a decisão proferida. Ao serem alterados estes pressupostos, deverá ser submetida uma alteração substancial nos termos do Artigo 75.º do Regulamento (UE) 2017745.

Investigação clínica de Dispositivos Médicos – Garantia na adoção dos princípios éticos

Raquel Silva (CEIC)

Numa Instituição Pública, o uso de programas de Inteligência Artificial, por parte de uma empresa privada, tendo a finalidade de criar protocolos de Orientação Clínica, que no futuro serão vendidos, por essa empresa privada a outras Instituições de Saúde, quais são os trâmites legais e os requisitos para o fazer? Basta ter a autorização da Comissão de Ética Local, ou é preciso ter autorização da CEIC?

Se o programa de IA for considerado um DM (parece ser) a investigação clínica com esse DM é avaliada pela CEIC. Os requisitos de submissão estão presentes no REGULAMENTO (UE) 2017/745 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO. No site do RNEC e da CEIC pode encontrar a Lista de Verificação conjunta CEIC- Infarmed publicada no site da CEIC no link:

<https://www.ceic.pt/documentos-submissao>

Tratando-se da utilização de ferramentas de inteligência artificial no contexto da prática clínica, que não investigação clínica, esta deve cumprir com o Regulamento Europeu de Investigação Artificial que tendo sido já aprovado a nível europeu deve estar para publicação brevemente.

Webinar III 27 março de 2024

Regulamento Europeu 2017/746: Enquadramento legal dos Estudos de Desempenho de Dispositivos Médicos para Diagnóstico *in vitro*

Novo quadro legal europeu - Impacto na avaliação de desempenho e estudos de desempenho

Lília Louzeiro (Infarmed, I.P.)

Em estudos combinados (ensaio clínico + DIV) a submissão do estudo de desempenho é feita no RNEC? Continua a haver isenção de Taxa?

Independentemente do estudo de desempenho decorrer, ou não, simultaneamente a um ensaio clínico, deve cumprir os requisitos estabelecidos no Artigo 57.º do Regulamento (UE) 2017/746, adicionalmente, quando em qualquer estudo de desempenho, se verifique, pelo menos uma, das condições do Artigo 58.º, número 1 ou 2, além dos requisitos gerais, esse estudo deverá ser concebido, autorizado, realizado, registado e notificado em conformidade com o disposto nos Artigos 58.º a 77.º e nos Anexos XIII e XIV do Regulamento (UE) 2017/746.

Nessa situação, o pedido de realização do estudo de desempenho (Artigo 66.º), ou a notificação do estudo de desempenho (Artigo 70.º) deve ser submetido a cada um dos Estados-Membro onde o estudo decorra (i.e., em cada um dos Estados-Membros onde exista recolha de amostra, ou alguma atividade de ensaio).

Em Portugal, o pedido/notificação deve ser efetuado, através do INFARMED, I.P. (ponto de contacto do Estado-Membro, para efeitos de aplicação do Regulamento (UE) 2017/746) através do email

clinicalstudies.devices@infarmed.pt. O INFARMED, I.P. e a Comissão de ética para a Investigação Clínica (CEIC) articular-se-ão para efeitos de validação e avaliação científica e ética do estudo.

O documento enquadrador que visa a execução em território nacional de aspetos não cobertos pelo Regulamento (UE) 2017/746, nestas matérias de estudos de desempenho, encontra-se em procedimento legislativo. Até à sua publicação, os pedidos/notificações relativos aos estudos de desempenho, em Portugal estão isentos do pagamento de taxa.

Estudos de Desempenho de Dispositivos Médicos para diagnóstico *in vitro*

Cátia Faria (Infarmed, I.P.)

Estudos combinados (RDIV + Ensaio Clínico): É aplicável solicitar número EU para estudo de performance do DIV associado ao ensaio clínico?

Num estudo combinado em que decorre em simultâneo um ensaio clínico, no âmbito do Regulamento (UE) 536/2014, e um estudo de desempenho, no âmbito do Regulamento (UE) 2017/746, é necessário garantir o cumprimento dos requisitos de ambos os Regulamentos.

O Regulamento (UE) 2017/746 prevê que aquando a submissão do pedido (Artigo 66.º) seja gerado um número único de identificação do estudo de desempenho válido em toda a União, o PS-ID.

Na ausência do EUDAMED, o número de identificação único e exclusivo da União para um estudo de desempenho PS-ID, a ser usado para todas as comunicações relevantes em relação a esse estudo de desempenho, corresponderá ao CIV-ID gerado por uma Autoridade Competente, através da Eudamed2, para esse estudo de desempenho.

A nível da conformidade com os regimes conexos, como a proteção de dados e o recente I.A Act, que também pode implicar submissões para certificações CE dos dispositivos com recurso à I.A de alto risco, como é que se tem pensado a harmonização das simetrias e assimetrias de requisitos para a colocação no mercado, considerando mais esta novidade?

Independentemente da tecnologia principal do dispositivo médico, os produtos que sejam dispositivos médicos ou dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*, devem estar em conformidade com o Regulamento (UE) 2017/745, ou o Regulamento (UE) 2017/746 respetivamente, aplicando-se os requisitos gerais de segurança e desempenho previstos nos seus Anexo I. Também no caso de investigações clínicas ou estudos de desempenho, o Capítulo VI dos regulamentos deverá ser cumprido pelo promotor e/ou fabricante.

É habitual que os dispositivos cruzem mais que uma legislação específica, aplicando-se-lhes outros regulamentos ou disposições legalmente previstas nos termos da União. Quando aplicável, o regulamento da inteligência artificial, não afetará a regulamentação dos dispositivos médicos.

Nesta fase, existem muitas questões relacionadas com a interação entre o MDR/IVDR e o AIA, por isso a Comissão e as Autoridades Competentes estão a trabalhar conjuntamente nos vários grupos do MDCG com prioridade nessas questões. O site da Comissão Europeia deve ser consultado para

obter informações oficiais. Contudo importa ter em conta que o AIA foi projetado para não haver duplicações de requisitos, i.e., os dois regulamentos devem vir a ser vistos como diplomas complementares.

Webinar IV 03 abril de 2024

Submissão de um Estudo de Desempenho de Dispositivo Médico para Diagnóstico *in vitro* ao Estado-Membro

Planeamento, submissão e acompanhamento de um Estudo de Desempenho de DIV

Cátia Faria (Infarmed, I.P.)

Os Estudos de desempenho de Dispositivos Médicos não têm lugar a pagamento de taxa por não existir portaria ainda? Seja para dispositivos com ou sem marcação CE, e com ou sem intervenção? Não é então aplicável a PORTARIA nº 63/2015, DE 5 DE MARÇO das taxas sobre estudos clínicos?

Confirmamos que a Portaria n.º 63/2015 não se aplica a estudos de desempenho de dispositivos para diagnóstico *in vitro* definido no Regulamento (UE) 2017/746.

Adicionalmente, documento enquadrador que visa a execução em território nacional de aspetos não cobertos pelo Regulamento (UE) 2017/746, nestas matérias de estudos de desempenho, encontra-se em procedimento legislativo.

Até à sua publicação, os pedidos/notificações relativos aos estudos de desempenho, em Portugal estão isentos do pagamento de taxa.

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

Fátima Vaz (CEIC)

Qual o diploma regulamentar que obriga a uma avaliação ética posterior por uma comissão de ética independente no caso de investigação futura? Essa obrigação só se aplica à utilização de amostras remanescentes ou também à utilização de dados codificados?

De acordo com a lei 21/2024 de 16 de abril refere que qualquer estudo carece de avaliação pré-comissão de ética.

CAPÍTULO IV

Dos estudos clínicos

Artigo 16.º

Parecer

1 — A realização de estudos clínicos é obrigatoriamente precedida de parecer favorável da CEC, a emitir no prazo de 30 dias, sem o qual o estudo não pode ser realizado.

A obrigação aplica-se a qualquer estudo que envolva amostras ou dados.

No que diz respeito a violações graves do protocolo ou legislação, por favor, existe uma obrigação de reportar essas violações ao INFARMED e à CEIC da mesma forma que é feito para os ensaios clínicos?

As ICH-GCP embora desenvolvidas particularmente no contexto dos ensaios clínicos com medicamentos, constitui uma orientação de BPC aplicáveis, com as respetivas adaptações, a todas as investigações clínicas com humanos. Esta é uma tendência que já ocorre a nível Europeu; Adicionalmente a Revisão #3 das ICH-GCP já prevê medidas para outros estudos clínicos que não ensaios clínicos.

Assim, a resposta seria, em termos de BPC, SIM. Devem ser reportadas os desvios graves ao protocolo a quem avaliou o estudo.

Webinar VII 24 abril de 2024

Introdução à Monitorização e Auditorias no âmbito de Investigação Clínica e Estudos de Desempenho”

Monitorização de Estudos Clínicos com dispositivos médicos

Lúcia Domingues ((NOVA CRU| NMS)

Quais são os requisitos para a Verificação Remota de Dados em Portugal, especialmente do ponto de vista da proteção dos dados dos sujeitos. *

A monitorização remota pode ser feita utilizando vídeo com recurso por exemplo a um computador (desde que a confidencialidade e a privacidade dos sistemas sejam asseguradas, os sistemas sejam autorizados pelos centros de ensaio e os dados sejam desidentificados) ou enviando os dados desidentificados por email, utilizando vias seguras. Após as atividades de monitorização estas deverão ser destruídas. Finalmente, o acesso remoto direto aos sistemas informáticos de registos dos doentes dos centros não é permitido.

*Questão respondida pela CEIC

Pode explicar o conceito de "Software Audit Trail" e a sua importância na monitorização de estudos clínicos? Quais são as implicações práticas para os monitores e as equipas de investigação?

Software Audit Trail é um registo datado e marcado com a hora (*timestamped*) e identidade eletrónica do utilizador associados a operações realizadas no software. Esta característica dos softwares documenta todos os parâmetros relacionados com a rastreabilidade dos mesmos, como, por exemplo, acessos, histórico e detalhes de uma ação, evento, execução de um controlo, entrada, alteração e remoção de dados. Quase qualquer tipo de atividade ou processo de trabalho pode ser capturado em *Audit Trail*, quer seja automatizado ou manual. Este conceito é transversal a várias áreas, mas no contexto específico de investigações clínicas e estudos de desempenho o tema e objetivo gerais da componente de *Software Audit Trail* é rastrear uma sequência de eventos e ações em ordem cronológica. No acelerado ambiente atual de Tecnologias Informáticas, em termos de Gestão de Risco, visualizar e analisar, dentro do devido contexto, a informação obtida em sede de *Audit Trail* é fundamental para assegurar o cumprimento dos direitos e bem-estar dos participantes e a qualidade e integridade dos dados, aspetos críticos para a monitorização dos estudos.

Esta componente já existe, por exemplo, a nível do Processo Eletrónico do Doente, mais conhecido por Diário Clínico Eletrónico. Neste é possível verificar o profissional de saúde que inseriu os dados no registo eletrónico do doente, a data e hora da inserção e quaisquer alterações que tenham sido efetuadas ao mesmo. Atualmente, com a evolução galopante das tecnologias informáticas, tanto os dispositivos médicos como os dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*, possuem, frequentemente, para além da componente física (*hardware*), uma componente digital (*software*). Esta componente levanta vários desafios a nível da monitorização das investigações clínicas e dos estudos de desempenho, dado que a maioria dos métodos tradicionais de monitorização são insuficientes para assegurar uma monitorização eficaz destas novas tecnologias. Para tal, a maior parte destes dispositivos, requer o desenvolvimento de Planos de Monitorização desenhados à medida da tecnologia que se pretende estudar, empregando a metodologia de *Risk-Based Monitoring* sem descuidar a monitorização efetiva dos softwares envolvidos e da validação dos seus outputs. Este plano deverá sempre incluir uma componente de monitorização da informação obtida em sede de *Audit Trail*.

Assim, torna-se necessário, não só para os monitores, mas também para os restantes *stakeholders*, a capacitação no conceito de *Audit Trail* e novos métodos de recolha, inserção e monitorização de dados.

O centro de recrutamento é o mesmo local da colheita da amostra? E como se faz a monitorização quando a colheita é feita pelo próprio participante em casa?

O centro de recrutamento é, por norma, o local onde o doente é recrutado e os procedimentos do estudo ocorrem. No entanto, devido à evolução que tem sido verificada neste campo, e dependendo das características do dispositivo em estudo e do objetivo do mesmo, algumas atividades do estudo poderão ser realizadas fora do local de recrutamento. É de vital importância que isto esteja refletido, e devidamente justificado, no Plano de Investigação Clínica/Estudo de Desempenho e aprovado pelas Autoridades Competentes.

No caso específico mencionado, se o Protocolo prevê a colheita de algum tipo de amostra no domicílio, pelo próprio participante, também deverão estar previstas as condições em que tal deverá ocorrer e quais os métodos de controlo e verificação a aplicar a esse caso específico. O Plano de Monitorização deve, também, estar adaptado a esta situação. Dado que a amostra seria recolhida fora do centro de recrutamento, como exemplo de medida a aplicar, poderíamos ter um *Log* no centro de recrutamento, para que, quando o participante entregasse a amostra no centro, fossem avaliados os parâmetros considerados críticos para a qualidade e validade da amostra.

O monitor pode ser subcontratado pelo promotor?

Sim. Esta é a via usual e a que acontece na grande maioria dos estudos. Importa recordar que a responsabilidade máxima por garantir o cumprimento dos direitos e o bem-estar dos participantes e a integridade e qualidade dos dados é do Promotor da Investigação Clínica/Estudo de Desempenho. Apesar de o Promotor subcontratar, frequentemente, a monitorização do

estudo, embora possa utilizar para o efeito monitores *in-house*, isso não o isenta das responsabilidades conferidas em ambos os Regulamentos.

O promotor é responsável por contratar um auditor para auditar a investigação clínica ou estudo de desempenho?

Não existe obrigatoriedade de o Promotor auditar a Investigação Clínica/Estudo de Desempenho, embora o possa fazer. É preciso ter vários fatores em consideração em relação a este tópico. A necessidade de efetuar Auditorias está intimamente ligada a diversos fatores, incluindo, mas não limitado a Sistemas de Gestão da Qualidade e de Risco implementados, perfil de qualidade do centro de recrutamento e informação contida nos relatórios de monitorização entregues pelo monitor do estudo. Caso o Promotor determine um perfil elevado de risco, poderá efetuar uma Auditoria ao estudo, quer seja centro de recrutamento, ou outros subcontratantes, como por exemplo a CRO, para avaliar o estado de *compliance* da Investigação Clínica/Estudo de Desempenho, a efetividade de ações corretivas e preventivas, ou outros parâmetros considerados críticos.