

Perguntas e Respostas

Métodos Alternativos ao Uso de Animais e sua Aceitação Regulatória no âmbito de Dispositivos Médicos - Webinar com a Gerência de Tecnologia de Materiais de Uso em Saúde (Webinar realizado 15/09/2022)

Pergunta 1: Que órgão ficará responsável por fiscalizar se as partes (ex. indústrias, laboratórios de serviços laboratoriais etc) estão seguindo as normas estabelecidas pela RDC 35/2015 e RN 54/2022?

Resposta: Este webinar se destinou apenas a apresentar a aplicabilidade dos métodos alternativos reconhecidos pelo Concea no contexto de avaliação pré-clínica de dispositivos médicos, não compreendendo aspectos relacionados à fiscalização.

Pergunta 2: A Anvisa possui lista de laboratórios aprovados para realizações destas análises?

Resposta: Considerando que as metodologias de testes abordadas no webinar “Métodos Alternativos ao Uso de Animais e sua Aceitação Regulatória no âmbito de Dispositivos Médicos” aplicam-se tipicamente às etapas de projeto, pesquisa e desenvolvimento de dispositivos médicos e não a análises de controle de qualidade de produtos sujeitos à Vigilância Sanitária, a Anvisa não dispõe de lista de laboratórios aprovados para condução deste tipo de ensaio/análise.

Pergunta 3: A utilização de Organ-on-a-chip como meio de realizar avaliação biológica poderá ser considerada como uma forma segura? Se sim, existe uma legislação para isso?

Resposta: De forma geral, o uso do modelo *organ-on-a-chip* ainda não se mostra uma realidade na avaliação de segurança biológica de dispositivos médicos para fins regulatórios. Metodologias reconhecidas para este fim encontram-se previstas na série de normas ISO 10993, que também incluem, sob seu escopo, algumas metodologias alternativas ao uso de animais. Ademais, alguns métodos alternativos atualmente aceitos, também se encontram dispostos nas Farmacopeias brasileira e europeia, tendo seu uso amplamente reconhecido e disseminado. Nesses termos, recomendamos que a escolha de metodologias alternativas de teste para fins de avaliação de segurança biológica de dispositivos médicos seja pautada por sua aceitabilidade regulatória, hoje manifestada na apresentação deste Webinar, cujo conteúdo encontra-se disponível para consulta no Portal da Anvisa.

Pergunta 4: Qual é a exigência quanto ao status BPL do laboratório que está executando os ensaios?

Resposta: Não existe previsão legal quanto a obrigatoriedade de realização de ensaios dedicados à avaliação de segurança biológica em laboratórios habilitados ou certificados em Boas Práticas de Laboratório (BPL). Entretanto, é recomendável que os referidos ensaios sejam realizados em um contexto de Boas Práticas de Laboratório uma vez que os dados obtidos a

partir desses estudos estarão sujeitos à análise desta Anvisa, que poderá a qualquer tempo, frente à identificação de falhas na condução dos ensaios ou suspeita de integridade de dados, solicitar esclarecimentos ou manifestar-se pela não aceitação motivada dos resultados apresentados.

Pergunta 5: E quanto a ISO 10993-23:2021 que já inclui irritação dérmica?

Resposta: Sobre o desfecho de irritação dérmica, algumas considerações foram realizadas sobre as metodologias de teste alternativas aplicáveis à avaliação de segurança biológica de dispositivos médicos, tendo sido dada especial ênfase ao modelo de epiderme humana reconstruída (RhE), expressamente prevista pela norma técnica ISO 10993-23:2021 (*Biological Evaluation of Medical Devices — Part 23: Tests for irritation*). Trata-se de teste substitutivo destinado à detecção de irritantes classificados na categoria 2 (irritante) e na categoria 1 (corrosão dérmica) da *United Nations Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals (UN GHS)*. Ele foi considerado como sendo igualmente sensível à detecção de irritação quando comparado ao teste de *patch* realizado em humanos e ao teste intracutâneo realizado em coelhos.

Enquanto teste alternativo *in vitro*, foi validado para avaliação de irritação tecidual e dérmica por meio de metodologia adaptada (maior tempo de exposição) para detecção de irritantes químicos (a baixas concentrações) presentes em extrato de dispositivos médicos (a princípio constituídos por materiais poliméricos comumente utilizados na fabricação de dispositivos médicos, tais como: PVC e silicone). Contudo, faz-se oportuno ressaltar que o método RhE previsto pela ISO 10993-23:2021 possui limitações que precisam ser conhecidas e observadas, dentre as quais pontuam-se as seguintes: a) as respostas de irritação em outros tecidos/localizações, geralmente, não são previstas pelo modelo RhE, embora outros modelos *in vitro* estejam disponíveis se qualificados para uso com dispositivos médicos (modelos epiteliais de mucosa ou olhos); b) não aplicável a aerossóis; c) não aplicável à avaliação de irritação por contato direto de materiais sólidos; d) apresentações em géis, líquidos, pastas e particulados podem ser adequadas para esse sistema de teste, se devidamente validadas para tal; e) esse modelo não permite a classificação de substâncias químicas na categoria 3 (irritantes suaves) da UN GHS. Conforme asseverado pela ISO 10993-23, apenas resultados obtidos a partir de tecidos qualificados podem ser aceitos para predição confiável de efeitos de irritação.

Por oportuno, informa-se que apenas dois modelos de epiderme humana reconstruída foram validados para uso no campo de avaliação de segurança biológica de dispositivos médicos, conforme previsto pela ISO 10993-23. Assim, apenas poderão ser utilizados para avaliação do desfecho de Irritação dérmica e tecidual no contexto de dispositivos médicos, segundo o método de teste OECD 439, os modelos de epiderme humana reconstruída devidamente validados. Para que os outros modelos descritos (e, portanto, reconhecidos) no protocolo OECD 439 possam ser usados no teste de irritação dérmica e tecidual aplicado a dispositivos médicos, esses deverão ser validados.

Portanto, o método de teste OECD 439 (modelo de epiderme humana reconstruída) se trata de método substitutivo ao teste *in vivo* realizado em coelhos para avaliação de irritação

dérmica desde que conduzido nos termos do disposto pela norma técnica ISO 10993-23:2021, respeitando as limitações anteriormente consideradas.

Pergunta 6: A ANVISA recusará dossiês toxicológicos não-conformes, por exemplo, que usaram, sem justificativa técnica, métodos animais para irritação e corrosão dérmica, e não o guia OECD 439 reconhecido pelo CONCEA?

Resposta: Os ensaios de biocompatibilidade baseados em metodologias convencionais que tenham sido conduzidos em território nacional em período anterior à vigência das Resoluções Normativas (RN) nº 18/2014, 31/2016 e 45/2019 poderão ser aceitos para fins de avaliação de segurança biológica de dispositivos médicos.

Contudo, a partir da vigência das metodologias alternativas ao uso de animais reconhecidas pelo Conceca e aceitas pela Anvisa, essas deverão ser priorizadas sempre que possível, observando-se para tanto sua abrangência, escopo, aplicabilidade e suficiência para avaliação do desfecho biológico objeto de interesse.

Assim, caso exista metodologia alternativa reconhecida pelo Conceca aplicável à avaliação do desfecho biológico objeto de interesse, essa deverá ser considerada (desde que devidamente validada para dispositivos médicos). No entanto, é importante ressaltar que determinados ensaios não possuem caráter confirmatório (substituição completa), podendo ser utilizados para fins de triagem, como parte de uma estratégia integrada de testes ou como testes complementares às metodologias *in vivo* previstas para avaliação de determinado desfecho (ex. Teste LAL). Além disso, cada metodologia possui limitações no que se refere ao tipo de amostra para a qual foi validada. Nesse sentido, algumas metodologias convencionais poderão ser aplicáveis e necessárias à demonstração de segurança biológica de um dado dispositivo médico.

Uma avaliação caso a caso determinará a aceitabilidade de ensaios *in vivo* que tenham sido conduzidos após a vigência das Resoluções Normativas (RN) nº 18/2014, 31/2016 e 45/2019. Preferencialmente, a empresa deve, de antemão, apresentar justificativa para a condução dos métodos convencionais quando da existência de métodos alternativos ao uso de animais reconhecidos pelo Conceca e aceitos pela Anvisa.

Pergunta 7: Podemos utilizar esse tipo de testes alternativos para compor a avaliação clínica ou somente para biocompatibilidade?

Resposta: Os métodos alternativos referenciados neste webinar se destinam apenas à demonstração de segurança biológica de um dado dispositivo médico. Eventualmente, os resultados desses ensaios poderão ser mencionados no relatório de avaliação clínica, enquanto informação pré-clínica complementar à demonstração de segurança do produto, não substituindo assim a avaliação clínica requerida para comprovação de segurança e eficácia clínica do dispositivo objeto de interesse, a ser necessariamente atestada por meio de estudo clínico específico ou revisão de literatura – a depender da natureza do produto/tecnologia ou indicação a ele atribuída.

Pergunta 8: O que dizer dos dispositivos médicos importados que não cumprem aos métodos alternativos de uso animal e precisam ter regularização ANVISA?

Resposta: Estudos *in vivo* conduzidos no exterior poderão ser aceitos para fins de avaliação de segurança biológica de dispositivos médicos. Destaca-se que, conforme estabelecido pela norma ISO 10993-1, referência técnica internacional para avaliação de segurança biológica de dispositivos médicos, a avaliação biológica desses produtos deve ocorrer dentro de um processo de gerenciamento de risco. Essa avaliação, apresentada sob a forma de relatório, pode inclusive evidenciar a não necessidade de condução de testes ou apontar para a condução de ensaios específicos, a depender de riscos biológicos eventualmente identificados na literatura disponível, considerando o uso pretendido do dispositivo médico e as informações químicas e físicas associadas ao produto e seu processo de fabricação.