

**NOTA TÉCNICA Nº 5/2022/SEI/CPPRO/GGTPS/DIRE3/ANVISA**

Processo nº 25351.922541/2022-55

Atualização editorial da NOTA TÉCNICA Nº 004/2016/GGTPS/DIREG/ANVISA, que tem como objetivo informar e orientar sobre os requisitos para determinar a necessidade de investigações clínicas com dispositivos médicos e as diretrizes de apresentação de dados clínicos relativos à segurança e eficácia de dispositivos médicos para fins de registro e notificação na Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde.

1. Relatório:

A necessidade de investigações clínicas robustas para complementar a avaliação clínica de um dispositivo médico é requisito técnico previsto em itens específicos das normativas pertinentes ao registro e notificação de dispositivos médicos (RDC 185/2001, RDC 56/2001, RDC 40/2015). O seu não atendimento pode acarretar o indeferimento ou não anuência de petições no âmbito de materiais de uso em saúde e equipamentos. A presente Nota Técnica tem como objetivo orientar quanto as diretrizes técnicas concernentes à necessidade de realização ou submissão de investigações clínicas com dispositivos médicos nos processos de registros ou notificações de materiais de uso em saúde e equipamentos, sua inserção no processo de avaliação clínica de dispositivos médicos e o formato para apresentação dessas informações à GGTPS.

2. Análise

A Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde apresenta ao setor regulado informações sobre a necessidade de apresentação de investigações clínicas (ensaios clínicos) para fins de registro e notificação de materiais e equipamentos de uso em saúde.

A RDC 56/2001, que estabelece a necessidade do cumprimento de requisitos essenciais de segurança e eficácia de produtos para saúde (aqui designados também como “dispositivos médicos”), determina que, particularmente para produtos para saúde das classes de risco III ou IV, estes requisitos devem se fundamentar em dados clínicos, da seguinte forma:

“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.”

Já a RDC 40/2015, que define os requisitos de notificação de produtos médicos, estabelece em seu Art. 4º, §1º que:

“Por motivos técnicos, de forma a comprovar a segurança e eficácia do produto, em razão de potencial risco à saúde pública ou ainda para produtos considerados estratégicos para o Ministério da Saúde, a Anvisa poderá determinar a apresentação de documentos e informações adicionais.”

Considerando que, de acordo com a legislação vigente, os produtos para saúde devem apresentar comprovação de segurança e eficácia, será solicitada a apresentação dos resultados de investigações clínicas (ensaios clínicos) conduzidas especificamente com o produto a ser registrado ou com notificação a ser anuída por esta Gerência como forma de comprovação de sua segurança e eficácia, nas seguintes situações:

I- Dispositivos médicos inovadores, independentemente de sua classe de risco (inovação em desenho, matéria-prima, indicação de uso, entre outros);

II- 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 peticionado. Exemplos: stents e balões farmacológicos, plataformas absorvíveis, próteses discais, dispositivos interespinhosos, dispositivos de fixação para osteossíntese de coluna não rígidos, materiais implantáveis em ortopedia com parâmetros diferenciados dos previstos em norma técnica aplicável, marcapassos e desfibriladores cardíacos implantáveis, dentre outros.

Nestes casos, será apresentado no momento da solicitação de registro ou notificação os relatórios dos estudos clínicos realizados especificamente com o produto alvo da submissão que forneçam evidência científica válida e suficiente para averiguação e confirmação da sua segurança e eficácia. Devido à variedade de produtos para saúde existentes no mercado, diversas metodologias e desenhos de estudo podem ser utilizados para comprovação de segurança e eficácia de um dispositivo médico, devendo assim ser levadas em consideração as especificidades do produto e riscos associados ao seu uso, contemplando então investigações clínicas (ensaios clínicos) randomizadas com grupo controle, estudos de braço único ou até mesmo séries de estudos de caso consistentes e bem documentados. A metodologia selecionada deve ser apropriada para fornecer medidas válidas de segurança e desempenho clínico. O nível de evidência requerido para a aprovação do produto dependerá da sua indicação de uso, das características do dispositivo médico, seu grau de inovação, dentre outros aspectos. Estudos de viabilidade, estudos de caso isolados e relatórios com ausência de informações que não permitam avaliação adequada não serão qualificados como evidência científica confirmatória de segurança e eficácia.

De forma geral, o desenvolvimento clínico de um produto para saúde inovador pode ser dividido nas seguintes fases: piloto e pivotal. O propósito da fase piloto, ou de viabilidade, a qual se inicia com o primeiro uso clínico do produto, é estabelecer a segurança do produto, os parâmetros iniciais de eficácia e auxiliar no desenvolvimento do estudo pivotal subsequente. O estudo clínico pivotal, por sua vez, confirma que o produto é seguro e eficaz para a população de uso para o qual é indicado. Estudos pivotais são usualmente estudos experimentais bem controlados utilizando grupo controle ou parcialmente controlados. Serão solicitadas investigações clínicas pivotais com características metodológicas confirmatórias de segurança e eficácia para fins de obtenção de registro e anuência da notificação de produtos para saúde inovadores. Estudos de natureza metodológica não pivotal podem ser aceitos em determinados casos dependendo da

especificidade do produto, conforme esclarecido anteriormente (exemplo: produtos para a saúde indicados para tratamento de uma condição clínica rara).

As investigações clínicas apresentadas incluirão a(s) condição(ões) clínica(s) e população para a(s) qual(is) o dispositivo médico é indicado. A duração ideal da investigação clínica será aquela adequada para avaliação da eficácia esperada para o produto bem como da ocorrência de eventos e efeitos adversos agudos e tardios. É fundamental a utilização de desfechos robustos, de preferência desfechos clínicos ou combinação de desfechos clínicos e substitutos ou de imagem. O desenho do estudo deve contar com metodologia que permita que os achados observados sejam diretamente relacionados à performance do produto testado. Será apresentado o racional para determinação do tamanho amostral do estudo (número de participantes) a ser obtido através de fundamentos estatísticos e ser adequado à fase de desenvolvimento clínico do produto.

Os resultados da(s) investigação(ões) clínica(s) a serem apresentados a esta Gerência incluem o formato de relatório, assim como as publicações em revistas científicas relativas a essas investigações clínicas, caso já estejam disponibilizados na literatura científica. Na documentação, recomenda-se que sejam apresentadas as seguintes informações, quando aplicáveis:

- Objetivos da pesquisa;
- Descrição do desenho do estudo;
- Critérios de inclusão e exclusão;
- Hipóteses do estudo;
- Definição dos desfechos primários e secundários (desfechos tanto de segurança quanto eficácia);
- Critérios para sucesso do estudo;
- Alocação do erro tipo I (alfa) para as hipóteses avaliadas;
- Erro tipo II;
- Demonstração do plano de análise estatística;
- Racional para determinação do tamanho amostral;
- Métodos estatísticos utilizados;
- Apresentação dos resultados e avaliação dos dados;
- Plano de avaliação de segurança e eficácia para população ITT (intenção de tratar) ou PP (“per protocol”);
- Caso utilizado cegamento, qual o método;
- Avaliação de eventos adversos e
- Conclusão e considerações acerca das limitações do estudo.

Destaca-se que cada investigação clínica possui características específicas, portanto, alguns tópicos elencados acima podem não ser aplicáveis a determinados desenhos de estudo. Nestes casos, é importante que a empresa apresente justificativa acerca da ausência de alguma(s) das diretrizes metodológicas supracitadas. Os itens indicados não esgotam todos os atributos e informações que podem ser solicitados referentes a uma investigação clínica. Assim, a empresa/ patrocinador/ instituição de pesquisa possui autonomia para reportar a pesquisa de acordo com seus padrões, no entanto serão solicitadas mais informações sempre que for necessário melhor detalhamento ou dos dados clínicos apresentados.

Importante salientar que mesmo as investigações clínicas com características metodológicas adequadas e conduzidas com o rigor científico necessário podem não fornecer resultados suficientes para demonstração de segurança e eficácia. Será avaliada tanto a metodologia do estudo quanto seus resultados. Nestes casos, estudos adicionais podem ser necessários.

Usualmente, os dados clínicos obtidos a partir de investigações clínicas com o dispositivo médico a ser regularizado pela Anvisa compõem a avaliação clínica do produto em questão, em conjunto com dados gerados a partir de pesquisa bibliográfica e dados gerados através de experiência clínica. O relatório de avaliação clínica, por sua vez, também figura como documento técnico de projeto a ser apresentado nas petições de registro de materiais de uso em saúde e equipamentos. Para melhor orientar sobre o formato e diretrizes para a construção da avaliação clínica e seu relatório, evidência clínica e investigação clínica de dispositivos médicos, recomenda-se fortemente a adoção dos guias abaixo emitidos pela Anvisa:

- **Guia de Evidência Clínica de Dispositivos Médicos Conceitos e Definições – Guia nº 29/2019 – versão 1**

(link.: http://www.so.com.br/legislacao_anvisa/2019/GUIA_29_2019_Guia_de_Evidencia_Clinica_de_Dispositivos_Medicos.pdf)

- **Guia de Investigação Clínica de Dispositivos Médicos - Guia nº 30/2019 – versão 1**

(link.: http://www.so.com.br/legislacao_anvisa/2019/GUIA_30_2019_Guia_de_Investigacao_Clinica_de_Dispositivos_Medicos.pdf)

- **Avaliação Clínica de Dispositivos Médicos – Guia nº 31/2020 -versão 2**

(link.:

http://www.so.com.br/legislacao_anvisa/2020/Guia%20Anvisa%20-%20Avalia%C3%A7%C3%A3o%20Cl%C3%ADnica%20de%20Dispositivos%20M%C3%A9dicos%20-%202023-07-2020.pdf).

Por fim, as investigações clínicas a serem apresentadas a esta Gerência devem cumprir com os preceitos éticos e de Boas Práticas Clínicas (ISO 14155:2020). Especificamente para as investigações clínicas conduzidas no Brasil, estas devem estar de acordo com a RDC 548/2021 ou normas que a antecederam. Cabe salientar que todas as investigações clínicas envolvendo dispositivos médicos conduzidas no Brasil e que se destinam a subsidiar o futuro registro ou notificação de um dispositivo médico devem apresentar o COMUNICADO ESPECIAL (no caso de investigações clínicas conduzidas com dispositivos médicos de classe de risco III ou IV) ou o COMUNICADO ESPECIAL ESPECÍFICO (investigações clínicas conduzidas com dispositivos médicos de classe de risco I ou II) da Anvisa autorizando a realização da investigação clínica. Assim, identificando-se uma investigação clínica com essas características, a ausência dos “comunicados” no dossiê de registro poderá ensejar uma exigência técnica ou a invalidação dos dados para fins de registro ou notificação.

3. Conclusão

Considerando o disposto nas recomendações expostas na presente Nota Técnica, a GGTPS espera dirimir as dúvidas relativas ao processo de construção da avaliação clínica de dispositivos médicos para fins de regularização sanitária e oferecer instrumentos necessários para os desenvolvedores de dispositivos médicos adequarem seus projetos às melhores práticas regulatórias.

REFERÊNCIAS:

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC N°. 56, de 06 de abril de 2001 – Estabelece os requisitos essenciais de segurança e eficácia aplicáveis aos produtos para saúde, referidos no Regulamento Técnico anexo a esta Resolução. Diário Oficial da União, de 10 de abril de 2001
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC N°. 185, de 22 de outubro de 2001. Registro, alteração, revalidação e cancelamento do registro de produtos médicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa. Alterada por Resolução RDC N°.207, de 17 de novembro de 2006. Diário Oficial da União, Republicada em 6 de novembro de 2001.
3. Global Harmonization Task Force (GHTF) Clinical Evaluation. SG5-N2R8:2007. [Acesso em 03 out 2016]. Disponível em <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg5/technical-docs/ghtf-sg5-n2r8-2007-clinical-evaluation-070501.pdf>
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC N°. 548, de 30 de agosto de 2021– Dispõe sobre a realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos no Brasil. Diário Oficial da União, de 31 de agosto de 2021
5. CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised Trial [Acesso em 08 dez 2016]. Disponível em <http://www.consort-statement.org/media/default/downloads/consort%202010%20checklist.pdf>
6. Kaplan et al. Medical Device Development: From Prototype to Regulatory Approval. . 2004;109:3068-3072



Documento assinado eletronicamente por **Leandro Rodrigues Pereira, Gerente-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde**, em 22/08/2022, às 13:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2016735** e o código CRC **BD5A3968**.