



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA  
Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para a Saúde - GGTPS

**NOTA TÉCNICA N° 004/2016/GGTPS/DIREG/ANVISA**  
**(Nova redação em 08/12/2016)**

**Objeto:** Requisitos para determinar a necessidade de ensaios clínicos e diretrizes de apresentação de dados relativos à segurança e eficácia para fins de registro e cadastro de produtos para a saúde na Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde.

A Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde apresenta ao setor regulado informações sobre a necessidade de apresentação de ensaios clínicos para fins de registro e cadastro 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, 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 do cadastro 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 então que, de acordo com a legislação vigente, os produtos para saúde devem apresentar segurança e eficácia comprovadas, será solicitada a apresentação de ensaio clínico específico com o produto a ser registrado ou cadastrado por esta Gerência como forma de comprovação de sua segurança e eficácia, nas seguintes situações:

- I- Produtos para a saúde inovadores, independente de sua classe de risco (inovação em desenho, matéria-prima, indicação de uso entre outros);
- II- Produtos para a saúde 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, deve ser apresentado no momento da solicitação de registro ou cadastro os relatórios dos estudos clínicos que forneçam evidência científica válida e suficiente para averiguação e confirmação da segurança e eficácia realizados especificamente com o produto alvo da submissão. 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 estudos clínicos randomizados 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, 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 a saúde é 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 também auxiliar no desenvolvimento do estudo pivotal subsequente. O estudo 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 solicitados estudos clínicos pivotais com características metodológicas confirmatórias de segurança e eficácia para fins de obtenção de registro e cadastro. 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).

Os ensaios clínicos devem contemplar a(s) condição(ões) clínica(s) e população para a(s) qual(is) o dispositivo médico é indicado. A duração do estudo clínico deve ser adequada para avaliação da eficácia esperada para o produto bem como da ocorrência de eventos e efeitos adversos agudos e tardios. Devem ser utilizados desfechos robustos, de preferência desfechos clínicos ou combinação de desfechos clínicos e substitutos ou de imagem, e o desenho do estudo deve possuir metodologia que permita que os achados observados sejam diretamente relacionados à performance do produto testado. Deve ser demonstrado o racional

para determinação do tamanho amostral do estudo (número de participantes), que deve ser obtido através de fundamentos estatísticos e ser adequado à fase de desenvolvimento clínico do produto.

Os resultados do(s) ensaio(s) clínico(s) devem ser apresentados a esta Gerência na forma de relatório, assim como as publicações em revistas científicas relativas a tais ensaios, 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 estudo clínico possui características específicas, portanto, alguns tópicos elencados acima podem não ser aplicáveis a determinados desenhos de estudo, nestes casos, a empresa deve apresentar 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 um estudo clínico. 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 estudos 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.

Por fim, os estudos apresentados a esta Gerência devem cumprir com os preceitos éticos e de Boas Práticas Clínicas. Especificamente para os ensaios clínicos conduzidos no Brasil, estes devem estar de acordo com a RDC 10/2015 ou normas que a antecederam. Cabe salientar que todos os ensaios clínicos envolvendo dispositivos médicos conduzidos no Brasil e

que se destinam a subsidiar o futuro registro ou cadastro de um produto para a saúde devem apresentar o COMUNICADO ESPECIAL (ensaios clínicos conduzidos com produtos para saúde de classe de risco III ou IV) ou o COMUNICADO ESPECIAL ESPECÍFICO (ensaios clínicos conduzidos com produtos para saúde de classe de risco I ou II) da Anvisa autorizando a realização do ensaio clínico. Assim, identificando-se um ensaio clínico 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 cadastro.

Brasília, 08 de dezembro de 2016.

Gerência de Tecnologia de Produtos para a Saúde GGTPS/DIREG/ANVISA

## REFERÊNCIAS:

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC Nº. 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 Nº. 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 Nº.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 Nº. 10, de 20 de fevereiro de 2015 – Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos no Brasil. Diário Oficial da União, de 03 de março de 2015
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. *Circulation*. 2004;109:3068-3072