

Investigação Clínica de Dispositivos Médicos

VIGENTE A PARTIR DE 27/12/2019

Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pelos marcos legislativo e regulatório da Agência.¹

Trata-se de instrumento regulatório não normativo, de caráter recomendatório e não vinculante, sendo, portanto, possível o uso de abordagens alternativas às proposições aqui dispostas, desde que compatíveis com os requisitos relacionados ao caso concreto. A inobservância ao conteúdo deste documento não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação.

¹[Portaria nº 1.741, de 12 de dezembro de 2018](#), que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Copyright©2018. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. A reprodução parcial ou total deste documento por qualquer meio é totalmente livre, desde que citada adequadamente a fonte. A reprodução para qualquer finalidade comercial está proibida.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	4
1. Objetivos do Guia	4
2. Contexto	4
3. Escopo.....	5
4. Definições	5
5. Princípios gerais ao considerar a necessidade de uma investigação clínica	7
6. Princípios gerais ao considerar a necessidade de uma investigação clínica	10
7. Considerações éticas para investigações clínicas.....	13
REFERÊNCIAS	14

INTRODUÇÃO

1. OBJETIVOS DO GUIA

O objetivo deste guia é fornecer informações para auxiliar na elaboração e condução de investigações clínicas para subsidiar a segurança e eficácia de dispositivos médicos. Este guia faz parte do processo de internalização do documento IMDRF MDCE WG (PD2) /N57 – *Clinical Investigation*.

2. CONTEXTO

O que é uma investigação clínica?

Uma investigação clínica é definida como qualquer investigação ou estudo sistemático em um ou mais seres humanos, realizado para avaliar a segurança, desempenho clínico e / ou eficácia de um dispositivo médico. A realização de uma investigação clínica é um processo científico que representa um método de geração de dados clínicos.

Qual é o objetivo de uma investigação clínica?

O objetivo de uma investigação clínica é avaliar a segurança, desempenho clínico e / ou eficácia de um dispositivo médico para uma indicação específica ou uso pretendido.

Como é conduzida uma investigação clínica?

De acordo com a ISO 14155: 2011 - Investigação clínica de dispositivos médicos para seres humanos - Boas práticas clínicas, que detalham os requisitos para a condução de investigações clínicas. As investigações clínicas devem levar em consideração os princípios científicos subjacentes à coleta de dados clínicos, juntamente com os padrões éticos aceitos em torno da utilização de seres humanos.

3. ESCOPO

O objetivo principal deste documento é fornecer orientação em relação a:

- quando uma investigação clínica deve ser realizada para um dispositivo médico no intuito de demonstrar conformidade com os Requisitos Essenciais de Segurança e Eficácia relevantes (Resolução RDC/ANVISA nº 56 de 06 de abril de 2001); e
- os princípios gerais da investigação clínica envolvendo dispositivos médicos.

Dada a grande diversidade de dispositivos médicos e seus riscos associados, este documento não se destina a fornecer orientação abrangente para investigações clínicas de dispositivos médicos específicos.

As orientações contidas neste documento devem ser aplicadas a dispositivos médicos que não sejam IVDs. Além disso, este documento foi elaborado principalmente para abordar o uso de investigações clínicas para dar suporte a uma submissão de registro. Alguns aspectos deste documento podem se aplicar a estudos realizados após o registro de um dispositivo médico.

4. DEFINIÇÕES

Evento adverso: qualquer ocorrência médica indesejável em pacientes / indivíduos, usuários ou outras pessoas, relacionada ou não ao dispositivo de investigação, que ocorreu no decorrer da investigação. (Nota: para usuários ou outras pessoas, esta definição é restrita a eventos relacionados a dispositivos médicos sob investigação.)

Dados clínicos: informações de segurança, desempenho clínico e / ou eficácia geradas a partir do uso clínico de um dispositivo médico.

Avaliação clínica: Um conjunto de atividades contínuas que utilizam métodos cientificamente sólidos para a avaliação e análise de dados clínicos para verificar a segurança, desempenho clínico e / ou eficácia do dispositivo médico quando usado conforme pretendido pelo fabricante.

Evidência clínica: Os dados clínicos e o relatório de avaliação clínica referentes a um dispositivo médico.

Investigação clínica: qualquer investigação ou estudo sistemático em um ou mais seres humanos, realizado para avaliar a segurança, desempenho clínico e / ou eficácia de um dispositivo médico.

Plano de Investigação Clínica: Documento que declara a justificativa, objetivos, desenho e análises pré-especificadas, metodologia, monitoramento, conduta e geração de dados da investigação clínica.

Desempenho clínico: a capacidade de um dispositivo médico em atingir seu objetivo clínico pretendido, conforme alegado pelo fabricante.

Avaliação da conformidade: O exame sistemático das evidências geradas e dos procedimentos realizados pelo fabricante, sob os requisitos estabelecidos pela Autoridade Reguladora, para determinar se um dispositivo médico é seguro e apresenta o desempenho pretendido pelo fabricante e, portanto, está em conformidade com os Requisitos Essenciais de Segurança e Eficácia para produtos para a saúde.

Efetividade: A capacidade de um dispositivo médico em obter resultados clinicamente significativos no uso pretendido, conforme alegado pelo fabricante.

Desfecho: um indicador usado para fornecer evidências de segurança, desempenho clínico e / ou eficácia em uma investigação clínica (ISO 14155: 2011, modificada).

Investigação clínica multirregional: uma investigação clínica realizada em mais de uma região sob um único protocolo.

Região: uma região geográfica, país ou região reguladora.

Região reguladora: uma região composta de jurisdições às quais se aplicam conjuntos comuns de requisitos regulatórios.

Risco residual: Risco remanescente após a tomada de medidas de controle de riscos (ISO 14971: 2007).

Gerenciamento de Riscos: Aplicação sistemática de políticas, procedimentos e práticas de gerenciamento às tarefas de análise, avaliação, controle e monitoramento de riscos (ISO 14971).

Segurança: Aceitabilidade dos riscos comparados aos benefícios ao utilizar o dispositivo médico de acordo com as especificações do fabricante.

5. PRINCÍPIOS GERAIS AO CONSIDERAR A NECESSIDADE DE UMA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

Quando uma investigação clínica deve ser realizada?

As investigações clínicas são necessárias para fornecer dados que não se encontram disponíveis através de outras fontes (como literatura ou ensaios não clínicos) necessárias para demonstrar a conformidade com os Requisitos Essenciais relevantes (incluindo segurança, desempenho clínico e aceitabilidade do benefício / risco associado ao seu uso). Quando uma investigação clínica é realizada, os dados obtidos são usados no processo de avaliação clínica e fazem parte da evidência clínica do dispositivo médico (consulte o guia de Avaliação Clínica de dispositivos médicos).

Ao considerar a necessidade de uma investigação clínica, deve-se considerar se existem novas questões de segurança, desempenho clínico e / ou eficácia para um dispositivo médico específico ou seu uso pretendido que precisa ser tratado em uma investigação clínica. Geralmente, é mais provável que essas perguntas sejam geradas para dispositivos médicos de alto risco e / ou novos.

Para tecnologias consagradas, podem não ser necessários os dados de investigação clínica que são necessários para novas tecnologias. Os dados clínicos disponíveis na forma de, por exemplo, literatura publicada, relatórios de experiência clínica, relatórios pós-mercado e dados de eventos adversos podem, em princípio, ser adequados para estabelecer a segurança, o desempenho clínico e / ou a eficácia do tratamento médico/dispositivo, desde que novos riscos não tenham sido identificados e que os usos / propósitos pretendidos não tenham sido alterados.

Quais são as principais considerações para esclarecer a necessidade de investigações clínicas?

1. Identificação dos Requisitos Essenciais relevantes do ponto de vista clínico (por exemplo, especificações de segurança, desempenho clínico, aceitabilidade do benefício / risco) para o dispositivo médico e seu (s) uso (s) / objetivo (s) pretendido (consulte Resolução RDC/ANVISA nº 56 de 06 de abril de 2001);

2. Realizar atividades de gerenciamento de riscos (ISO 14971: 2007), como uma análise de risco, ajudará a identificar os dados clínicos necessários para lidar com riscos residuais e aspectos do desempenho clínico não completamente resolvidos pelas informações disponíveis (por exemplo, soluções de projeto, avaliação não clínica e técnicas / materiais , conformidade com as normas relevantes, especificações técnicas/rotulagem). As medidas de controle de risco incluem segurança inerente ao projeto, medidas de proteção no próprio dispositivo médico ou no processo de

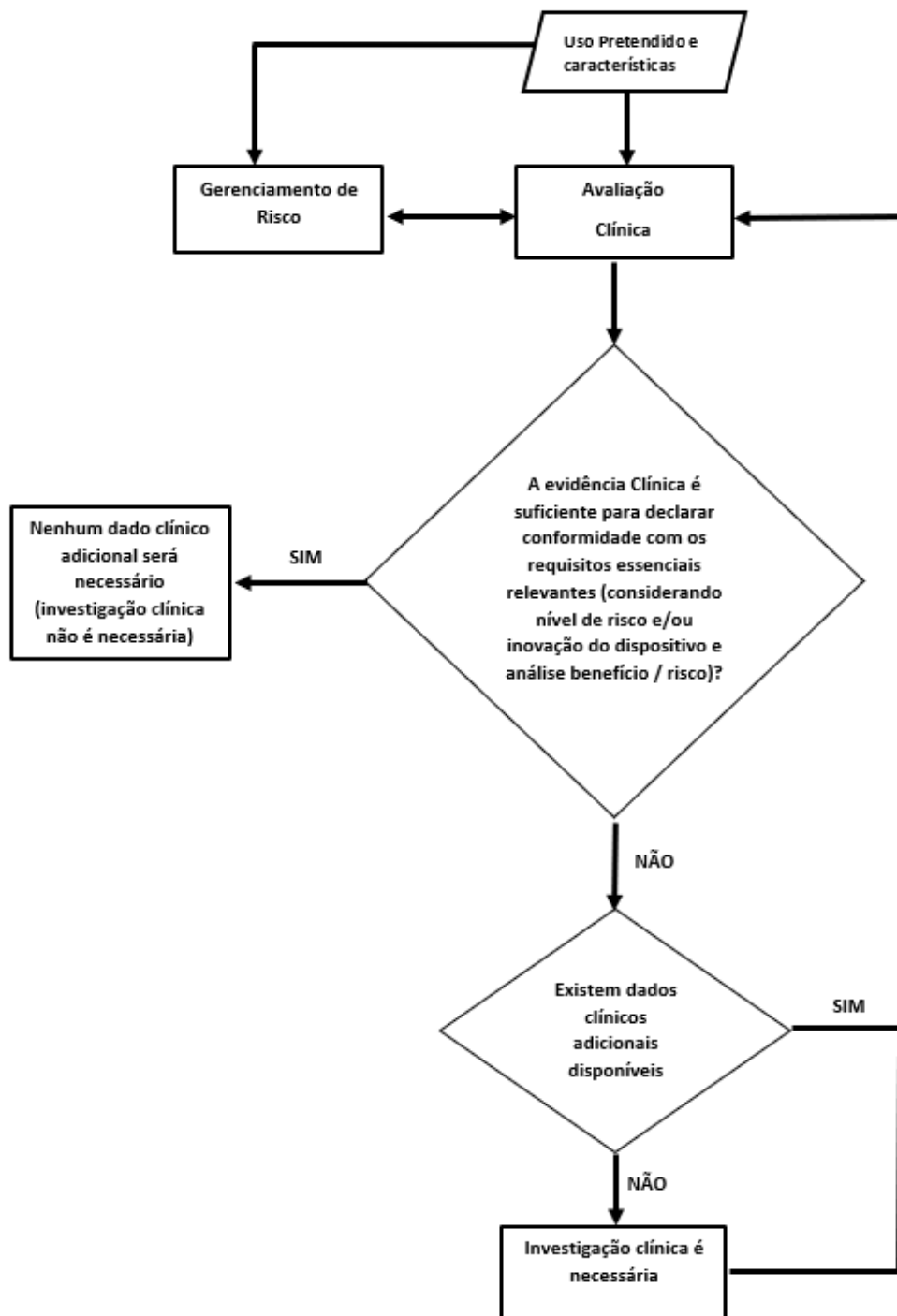
fabricação e informações de segurança. A decisão de usar um dispositivo médico no contexto de um procedimento clínico exige que o risco residual seja equilibrado com os benefícios previstos do procedimento. Pode ser necessária uma investigação clínica para elucidar ainda mais o benefício / risco em uma população definida de pacientes;

3. A realização de uma avaliação clínica adequada demonstrará quais dados clínicos são necessários e podem contribuir adequadamente considerando fontes como pesquisa na literatura, investigações clínicas anteriores (incluindo dados clínicos gerados em outros países), experiência clínica ou dados clínicos disponíveis em dispositivos comparáveis e quais dados clínicos devem ser gerados a partir de investigação (ões) clínica (s) quando os dados estiverem indisponíveis ou insuficientes para demonstrar conformidade com os Requisitos Essenciais. Os dados clínicos disponíveis de dispositivos comparáveis devem ser cuidadosamente examinados quanto à comparabilidade e adequação (consulte o guia de Avaliação Clínica de dispositivos médicos). As principais considerações para esclarecer a necessidade de investigações clínicas são ilustradas no fluxograma da Figura 1.

Quando houver incerteza sobre se os dados atuais são suficientes para demonstrar conformidade com os Requisitos Essenciais, pode ser apropriado discutir com as autoridades reguladoras ou órgãos de avaliação da conformidade.

Nota: Este exercício é aplicável à introdução de um novo dispositivo médico, bem como às alterações planejadas de um dispositivo, seu uso pretendido e / ou de alegações.

Figura 1 – Considerações principais para clarificar a necessidade de Investigações Clínicas



6. PRINCÍPIOS GERAIS AO CONSIDERAR A NECESSIDADE DE UMA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

Toda investigação clínica deve:

- Fundamentar-se nos resultados do processo de avaliação clínica;
- Seguir um procedimento adequado de gerenciamento de riscos para evitar riscos indevidos;
- Estar em conformidade com todos os requisitos legais e regulamentares relevantes;
- Ser adequadamente planejada, conduzida, analisada e relatada;
- Seguir os princípios éticos apropriados.

O desenho da investigação clínica, incluindo os objetivos do estudo e considerações estatísticas, deve fornecer os dados clínicos necessários para lidar com os riscos residuais, incluindo aspectos do desempenho clínico. Alguns fatores que podem influenciar a extensão dos requisitos de dados incluem, mas não se limitam ao seguinte:

- Tipo de dispositivo médico e / ou classificação regulatória;
- Tecnologia inovadora/ experiência anterior relevante;
- Aplicação / indicações clínicas;
- Natureza da exposição ao produto (por exemplo, contato com a superfície corpórea, implantação, ingestão);
- Riscos inerentes ao uso do produto (por exemplo, riscos associados ao procedimento);
- Declarações acerca do desempenho feitas na rotulagem/documentação de dispositivos médicos (incluindo instruções de uso) e / ou materiais promocionais;
- Componentes materiais ou substâncias;
- História natural da doença (incluindo gravidade) e população de pacientes em tratamento;
- Considerações demográficas, geográficas e culturais (por exemplo, idade, etnia, gênero)
- Impacto potencial de falha do dispositivo;
- Período de exposição ao dispositivo médico;
- Vida útil esperada do dispositivo médico;
- Disponibilidade de tratamentos alternativos e padrão de assistência atual
- Considerações éticas.

6.1 Considerações para protocolos de investigação clínica de dispositivos médicos.

Os fatores que precisam ser considerados nos protocolos de estudo incluem:

- Declaração clara de objetivos;
- Minimização de riscos para os indivíduos e os envolvidos na condução da investigação;
- Definições e relatórios de eventos adversos;
- Desfechos do estudo;
- População(ões) apropriada(s) de participantes de pesquisa;
- Minimização de vieses (por exemplo, randomização, ocultação de alocação);
- Identificação de fatores de confusão (por exemplo, terapias concomitantes, comorbidades);
- Escolha de controles apropriados (por exemplo, controle ativo, simulação, histórico);
- Configuração do desenho de estudo (por exemplo, estudo paralelo, cruzado, coorte, braço único);
- Tipo de comparação (por exemplo, superioridade, não inferioridade, equivalência);
- Duração do acompanhamento e monitoramento.

Ao projetar o estudo, considerações estatísticas devem ser prospectivamente especificadas e baseadas em princípios e metodologias científicas sólidas. O desenvolvimento de um plano estatístico deve incluir a consideração do seguinte:

- Desfechos clinicamente relevantes;
- População de análise;
- Níveis de significância estatística, poder;
- Cálculo e justificativa para o tamanho da amostra;
- Metodologia de análise;
- Gerenciamento de possíveis fatores de confusão;
- Procedimentos para controle de multiplicidade e ajuste de probabilidades de erro;
- Procedimentos para lidar com dados ausentes, não utilizados ou falsos, incluindo desistências;
- Procedimentos para lidar com desvios do plano original de análise estatística e, conforme aplicável:
 - contabilizar questões relativas à curva de aprendizado;
 - especificar análises interinas;
 - especificar análises de subgrupos.

O desenho do estudo deve garantir que a avaliação estatística derivada da investigação reflita um resultado clinicamente significativo.

Desenhos de investigações clínicas multirregionais podem ser considerados para facilitar o desenvolvimento mais eficiente de dispositivos médicos, fornecendo acesso antecipado a novos dispositivos médicos em todo o mundo. Para projetos de investigação clínica multirregionais, as possíveis diferenças entre regiões que podem afetar os resultados do estudo devem ser cuidadosamente consideradas.

A discussão com as autoridades regulatórias relevantes ou organismos de avaliação da conformidade pode ser apropriada quando houver incerteza sobre se o plano de investigação clínica proposto é suficiente.

6.2 Condução de investigações Clínicas

Uma investigação clínica conduzida adequadamente, incluindo a conformidade com o plano de investigação clínica, as leis e regulamentos locais (sistema CEP/CONEP e Anvisa, quando conduzida no Brasil), garante a proteção de seres humanos, a integridade dos dados e que os dados obtidos sejam aceitáveis com o objetivo de demonstrar conformidade com os Requisitos Essenciais. A ISO 14155 descreve as boas práticas clínicas para investigações clínicas de dispositivos médicos.

6.3 . Relatório final do estudo

O resultado de uma investigação clínica deve ser documentado em um relatório final de estudo clínico. Isso fará parte dos dados clínicos a serem incluídos no processo de avaliação clínica e, por fim, se tornará integrado ao relatório de avaliação clínica (consulte o guia de avaliação clínica de dispositivos médicos) para fins de avaliação da conformidade aos Requisitos Essenciais de Segurança e Eficácia. Tais relatórios são distintos dos relatórios requeridos para monitoramento do estudo definidos pela RDC 10/2015, consulte as orientações para relatório de estudo definidos pela ISO 14155.

7. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS PARA INVESTIGAÇÕES CLÍNICAS.

Como princípio geral, “os direitos, a segurança e o bem-estar dos sujeitos de pesquisa devem ser protegidos de acordo com os princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque” e com os requisitos regulamentares aplicáveis ou outros padrões relevantes (ISO 14155: 2011).

É eticamente importante, ao decidir conduzir uma investigação clínica, que ela gere novos dados e responda a questões específicas de segurança, desempenho clínico e / ou eficácia que permanecem sem resposta pelo atual corpo de conhecimento. O desejo de proteger os seres humanos de experiências desnecessárias ou inapropriadas deve ser equilibrado com a necessidade de proteger a saúde pública através do uso de investigações clínicas onde elas são indicadas. Em todos os casos, no entanto, deve-se tomar cuidado para garantir que os dados necessários sejam obtidos por meio de um processo de investigação científica e ética que não exponha os sujeitos a riscos ou desconfortos indevidos. Os direitos, a segurança e o bem-estar dos sujeitos são fundamentais, e o desenho e a conduta adequados dos ensaios clínicos são essenciais para gerar dados significativos.

O sistema CEP/CONEP é responsável, no âmbito da legislação brasileira, por gerir e regulamentar as questões éticas inerentes aos projetos de investigação clínica.

REFERÊNCIAS

1. GHTF SG1/N011:2008 [Summary](#) GHTF SG1/N011:2008 *Summary Technical Documentation for Demonstrating Conformity to the Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices (STED)*
2. GHTF SG1/N029:2005 *Information Document Concerning the Definition of the Term “Medical Device”*
3. IMDRF GRRP WG/N47 FINAL: 2018 *Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices and IVD Medical Devices*
4. GHTF SG1/ N78:2012 *Principles of Conformity Assessment for Medical Devices*
5. IMDRF/GRRP WG/N52 FINAL: 2019 Principles of Labeling for Medical Devices and IVD Medical Devices document when released
6. IMDRF MDCE WG (PD1)/N55 *Clinical Evidence – Key definitions and Concepts*
7. IMDRF MDCE WG (PD1)/N56 *Clinical Evaluation*
8. ISO 14971:2007 *Medical devices -Application of risk management to medical devices*
9. World Medical Association – Declaration of Helsinki - Ethical principles for medical research involving human subjects
10. [Technical Documentation for Demonstrating Conformity to the Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices \(STED\)](#)
11. GHTF SG1/N029:2005 [Information Document Concerning the Definition of the Term “Medical Device”](#)
12. GHTF SG1/ N78:2012 [Principles of Conformity Assessment for Medical Devices](#)
13. IMDRF/GRRP WG/N52 FINAL: 2019 Principles of Labeling for Medical Devices and IVD Medical Devices document when released

14. IMDRF MDCE WG (PD1)/N55 [Clinical Evidence – Key definitions and Concepts](#)
15. IMDRF MDCE WG (PD1)/N56 [Clinical Evaluation](#)
16. ISO 14971:2007 *Medical devices* - [Application of risk management to medical devices](#)
17. [World Medical Association – Declaration of Helsinki - Ethical principles for medical research involving human subjects](#)
18. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - 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 República Federativa do Brasil, em 10 de abril de 2001.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa

SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200

CEP: 71205-050

Brasília – DF

www.anvisa.gov.br

www.twitter.com/anvisa_oficial

Anvisa Atende: 0800-642-9782

ouvidoria@anvisa.gov.br