

Análise do impacto da avaliação clínica no registro sanitário de dispositivos médicos de alto risco

Analysis of the impact of clinical evaluation on the submissions of high risk medical devices to the Brazilian Health Regulatory Agency

RESUMO

Alessandro Ferreira do Nascimento* 

Introdução: A avaliação clínica de dispositivos médicos é um componente importante na avaliação de novas tecnologias para fins de registro sanitário no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e representa uma ferramenta importante para a tomada de decisão regulatória para verificar a conformidade com as normativas que estabelecem a necessidade de comprovação de segurança e eficácia de dispositivos médicos para efetuar o registro sanitário. **Objetivo:** Avaliar e discutir as razões para o indeferimento de solicitações de registro motivadas por deficiências relacionadas à avaliação clínica dos dispositivos médicos de alto risco. **Método:** Foram avaliados no sistema eletrônico Datavisa, sistema interno para armazenamento e análise de dados de processos submetidos à Anvisa, todos os indeferimentos ocorridos em 2017 no âmbito da Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde (GGTPS), que tiveram como causa aspectos relativos à avaliação clínica de dispositivos médicos de classe de risco III e IV, tanto na causa original do indeferimento, quanto relacionadas ao não cumprimento dos prazos legalmente estabelecidos para o cumprimento das exigências quando pelo menos uma das exigências envolvia a avaliação clínica. **Resultados:** Foram recolhidos dados dos pareceres construídos pelos especialistas da agência para construir o delineamento das principais características relacionadas aos indeferimentos em relação à avaliação clínica oferecida nos dossiês de registro pelas empresas responsáveis pela submissão. As avaliações foram discriminadas de acordo com a área responsável pelo registro, envolvendo materiais implantáveis em ortopedia submetidos à análise da Coordenação de Materiais Implantáveis em Ortopedia (CMIOR), materiais de uso em saúde submetidos à análise da Gerência de Tecnologia de Materiais de Uso em Saúde (Gemat) e equipamentos submetidos à análise da Gerência de Tecnologia em Equipamentos (GQUIP) da Anvisa. **Conclusões:** Considerando a amostra de indeferimentos de registro sanitário estudada, os achados sugerem uma heterogeneidade tanto na qualidade quanto no formato dos dados fornecidos em avaliações clínicas pelas empresas que submetem registros sanitários de dispositivos médicos, especialmente relacionado à natureza metodológica dos ensaios clínicos apresentados, deficiências no gerenciamento de risco e demais requisitos regulatórios relacionados ao cenário da avaliação clínica de dispositivos médicos e conformidade com os requisitos mínimos do projeto.

Gerência-Geral de Produtos para Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Brasília, DF, Brasil

PALAVRAS-CHAVE: Dispositivos Médicos; Avaliação Clínica; Registro Sanitário; Anvisa; Ensaio Clínicos

ABSTRACT

* E-mail: alessandro.ferreira@anvisa.gov.br

Introduction: The clinical evaluation of medical devices is an important component in the evaluation of new technologies for sanitary registration purposes within the Brazilian Health Regulatory Agency and represents an important tool for regulatory decision-making to verify compliance with regulations that establish the need for proof of safety and efficacy of medical devices to perform sanitary registration. **Objective:**

Recebido: 09 nov 2019
Aprovado: 06 maio 2019



To evaluate and discuss the reasons for the rejection of registration requests motivated by deficiencies related to the clinical evaluation of high-risk medical devices. **Methods:** In the electronic system Datavisa, internal system for storage and analysis of data submitted to Anvisa, all the rejections occurred in 2017 within the scope of the General Office of Medical Devices (GGTPS) concerning the clinical evaluation of medical devices of risk class III and IV, both in the original cause of the refusal and related to the non-compliance with the legally established deadlines for meeting the requirements when at least one of the requirements involved clinical evaluation, were evaluated. **Results:** Data were collected from the expert opinion of the agency to construct the outline of the main characteristics related to the rejections in relation to the clinical evaluation offered in the registration dossiers by the companies responsible for the submission. The evaluations were divided according to the area responsible for the registry, involving implantable orthopedic materials submitted to the analysis of the Coordination of Implantable Materials in Orthopedics (CMIOR), materials for health use submitted to the analysis of the Office of Materials for Health Use (Gemat) and equipment submitted to the analysis of the Office of Equipment Technology (GQUIP) of Anvisa. **Conclusions:** Considering the sample of rejected health records, the findings suggest a heterogeneity in both the quality and the format of the data provided in clinical evaluations by companies submitting applications of medical devices, especially related to the methodological nature of the clinical trials presented, deficiencies in risk management, and other regulatory requirements connected to the clinical assessment scenario of medical devices and compliance with minimum design requirements.

KEYWORDS: Medical Devices; Clinical Evaluation; Sanitary Registration; Anvisa; Clinical Trials

INTRODUÇÃO

Para utilizar dispositivos médicos (DM) de forma racional, os profissionais de saúde devem fundamentar suas escolhas em uma avaliação objetiva de segurança e eficácia clínica. As evidências apresentadas pelos fabricantes ao buscar a aprovação de seus dispositivos de alto risco devem estar disponíveis publicamente, incluindo dados sobre o desempenho e estudos clínicos em nível de pré-mercado¹. Aos médicos, o acesso a essas informações complementa a literatura científica revisada por pares e pode ser essencial para comparar dispositivos alternativos. O desenvolvimento de novos DM é um processo dinâmico, rápido e continuamente incremental, sendo esses dispositivos utilizados em todas as facetas da assistência médica, melhorando a prevenção, o diagnóstico e o tratamento de doenças, bem como a reabilitação do paciente, no entanto, esses produtos podem estar associados a potenciais efeitos adversos e à deficiência de dados clínicos de alta qualidade para demonstrar eficácia². Para ser lançado no mercado, um novo DM precisa comprovar sua segurança e atingir o desempenho pretendido pelo fabricante. De um modo distinto dos medicamentos que quase sempre utilizam ensaios clínicos randomizados para avaliação de eficácia e segurança, não existe uma metodologia padronizada que especifique a profundidade e a extensão dos ensaios clínicos necessários para os DM³.

A nova diretriz europeia sobre DM, por exemplo, afirma que o fabricante deve preparar um resumo das evidências para qualquer dispositivo implantável ou de alto risco passível de comercialização na Comunidade Europeia⁴.

O ambiente regulatório da avaliação clínica de DM envolve uma série de questionamentos acerca do grau de transparência e embasamento científico sobre os requisitos exigidos pelas autoridades sanitárias ao redor do mundo⁵. No sentido de assegurar ao usuário final que tais dispositivos operam no

cenário clínico com a segurança e a eficácia em conformidade com as alegações do fabricante e considerando a incrível diversidade de DM no arsenal terapêutico atual, é particularmente desafiador parametrizar um modelo regulatório ideal que seja eficaz para garantir que os dispositivos atuem de forma a mitigar riscos ao usuário e, ao mesmo tempo, produzir o benefício na dimensão alegada pelo fabricante. Neste contexto, a existência de um arcabouço regulatório sólido na avaliação pré-mercado de novas tecnologias, assim como uma vigilância pós-comercialização que promova uma observação contínua e integrada com o mundo real são fundamentais para o alcance das necessidades dos usuários de DM e a garantia do uso seguro e eficaz⁶. Por exemplo, o desempenho de um DM não depende apenas do dispositivo em si, mas também das habilidades e experiência do usuário. Em um relatório de avaliação de um DM, parece importante saber como a curva de aprendizado foi avaliada ou como o treinamento dos operadores foi gerenciado, na ausência dessa informação, pode ser difícil estabelecer a validade externa do estudo. A validade externa, que envolve a generalização dos resultados, é a medida em que os participantes, o contexto dos cuidados e as intervenções avaliadas nos estudos são representativos ou podem ser reproduzidos na assistência médica⁷.

A difícil tarefa de encontrar evidências robustas e em escala global que subsidiem a utilização segura de DM, para as indicações que foram idealizadas, possui como obstáculo os grandes investimentos necessários para a construção de ensaios clínicos, para a padronização de procedimentos em assistência, entre outros adstritos ao universo dos ensaios clínicos, tudo isso em conflito com um perfil de produto que apresenta um ciclo de vida muitas vezes incompatível com as necessidades de observação e acompanhamento de pacientes. É importante conhecer o significado de evidência clínica no contexto



regulatório, assim como o processo de geração de dados e avaliação clínica para produzir tais evidências; as exigências no cenário internacional são por vezes distintas considerando o modelo regulatório para DM de cada país^{8,9}.

Existe uma percepção comum acerca da necessidade de relacionar o DM com as inovações incorporadas e sua relação com a condição clínica alvo, muitas agências requerem que o fabricante demonstre o grau de equivalência da tecnologia proposta com as demais existentes no mercado, objetivando avaliar quais dados clínicos serão necessários para subsidiar o registro para comercialização do produto, muitos também apresentam exigências menos rígidas para produtos com menor risco¹⁰.

Os requisitos de evidência para a comercialização são definidos através de uma abordagem de classificação de risco, com base no risco que os dispositivos apresentam para o paciente, e dependendo da região, podem ser evidenciadas de uma a cinco categorias de risco. Já os requisitos de segurança necessários para o reembolso são sempre específicos do país e podem variar de apenas estudos clínicos a estudos de custo-efetividade rigorosos. Como exemplo, após uma série de falhas e *recalls* de dispositivos, fragilidades foram identificadas no processo de aprovação europeu⁵; que se relacionam com padrões de segurança muito baixos para o acesso ao mercado, a exclusão de avaliações de eficácia e a falta de transparência dos processos regulatórios e seus requisitos de evidência. Assim, o apelo ao desenvolvimento de novos quadros regulatórios com exigências de evidência mais rigorosas e transparentes foram intensificados. No entanto, embora marcos regulatórios mais rigorosos conduzam a uma maior segurança, isso, por outro lado, limitará o acesso antecipado ao mercado de alguns dispositivos. Em geral, há uma clara tensão entre a acessibilidade rápida a produtos novos, muitas vezes inovadores e a provisão de um alto nível de segurança para os pacientes.

Considerando o delineamento do perfil de necessidades de evidências clínicas para o registro de DM no Brasil, o presente estudo tem por objetivo avaliar criticamente o cenário de indeferimentos de registro de DM no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) que foram motivados pela ausência ou insuficiência de informações envolvendo a avaliação clínica para demonstrar a segurança e/ou eficácia de DM de risco mais

elevado (classes III e IV), conforme é exigido pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 56, de 6 de abril de 2001¹.

Considerando a natureza intrínseca a cada conjunto de dispositivos, sejam materiais de uso médico, equipamentos ou diagnósticos *in vitro*, as razões de natureza técnica que motivam os indeferimentos variam conforme a não conformidade em relação às necessidades de eficácia e segurança de cada dispositivo, descritas tanto em normas gerais como a RDC n° 185, de 22 de outubro de 2001¹¹, quanto em normas específicas de acordo com o enquadramento do dispositivo, conforme Tabela 1.

A priori, os produtos para diagnóstico *in vitro* possuem uma sistemática distinta de avaliação clínica, que se estabelece através do que a RDC n° 36, de 26 de agosto de 2015¹², denominada “desempenho clínico”, que envolve uma avaliação realizada para estabelecer ou confirmar uma associação entre o analito e a condição clínica ou estado fisiológico; que inclui um resumo geral de evidências clínicas, contemplando sensibilidade e especificidade clínicas; valores esperados ou valores de referência e relatório de avaliação de evidências clínicas. Considerando que tais produtos possuem características distintas dos demais no que tange o processo de avaliação clínica, o presente trabalho teve como objetivo delinear o impacto da avaliação clínica tradicional, ou seja, fundamentada em dados clínicos de produtos para saúde que representem uma intervenção terapêutica de alto risco, a saber, os materiais de uso médico, materiais implantáveis em ortopedia e equipamentos classes III e IV de risco sanitário conforme definido na RDC n° 185/2001¹¹, portanto, os produtos para diagnóstico *in vitro* estão fora do escopo da presente avaliação.

MÉTODO

Trata-se de estudo descritivo no qual foram avaliados, no sistema eletrônico Datavisa, sistema interno para armazenamento e análise de dados de processos submetidos à Anvisa, todos os indeferimentos ocorridos em 2017 no âmbito da Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde (GGTPS), que tiveram como causa aspectos relativos à avaliação clínica de DM de classe de risco III e IV, tanto na causa original do indeferimento, quanto relacionadas ao não cumprimento dos prazos legalmente

Tabela 1. Resoluções e guias da Anvisa que estabelecem requisitos para o registro de dispositivos médicos e estabelecem parâmetros relacionados à necessidade de comprovação de segurança e eficácia conforme enquadramento do produto.

Dispositivo Médico	Referência Técnico-Normativa
Materiais de uso médico	RDC n° 185/2001 RDC n° 56/2001 NT n° 004/2016/GGTPS/DIREG/Anvisa
Materiais implantáveis em ortopedia	RDC n° 185/2001 RDC n° 56/2001 NT n° 004/2016/GGTPS/DIREG/Anvisa
Equipamentos	RDC n° 185/2001 RDC n° 56/2001
Produtos para diagnóstico <i>in vitro</i>	RDC n° 185/2001 RDC n° 36/2001

GGTPS: Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para a Saúde; DIREG: Diretoria de Regulação Sanitária; Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.



estabelecidos para o cumprimento das exigências quando pelo menos uma das exigências envolvia a avaliação clínica. Foram recolhidos dados dos pareceres construídos pelos especialistas da agência para estabelecer o delineamento das principais características relacionadas aos indeferimentos, em relação à avaliação clínica oferecida nos dossiês de registro pelas empresas responsáveis pela submissão. As avaliações foram discriminadas de acordo com a área responsável pelo registro, envolvendo materiais implantáveis em ortopedia submetidos à análise da Coordenação de Materiais Implantáveis em Ortopedia (CMIOR), materiais de uso em saúde submetidos à análise da Gerência de Tecnologia de Materiais de Uso em Saúde (Gemat) e equipamentos submetidos à análise da Gerência de Tecnologia em Equipamentos (GQUIP) da Anvisa.

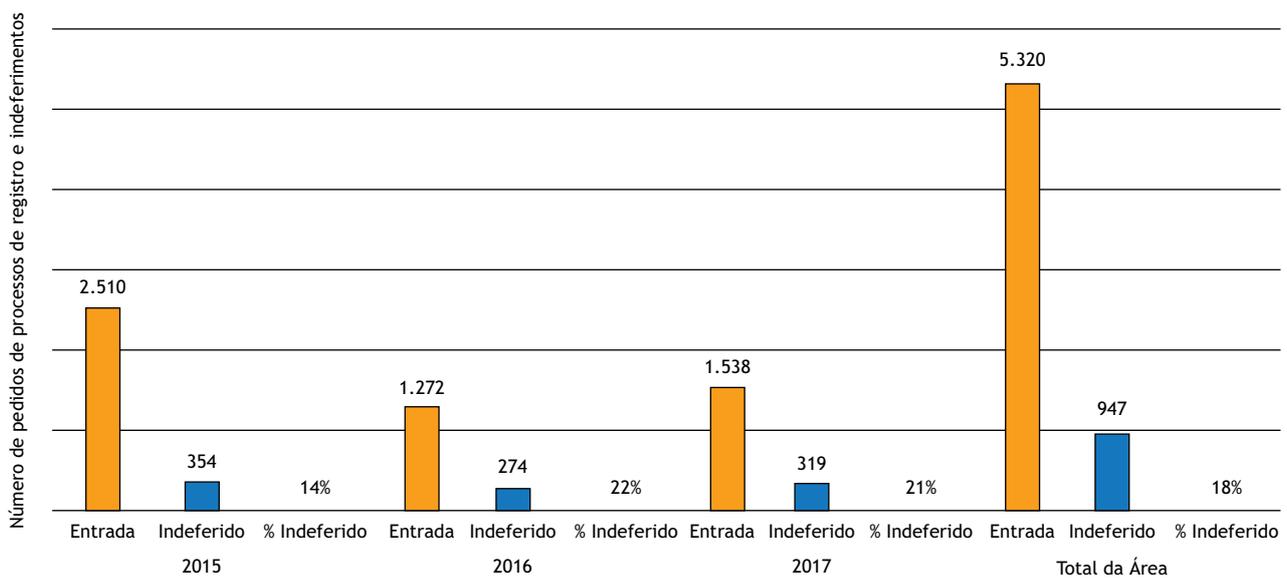
RESULTADOS E DISCUSSÃO

O indeferimento de processos de registro para DM de risco elevado se relaciona tanto com aspectos não clínicos relacionados às características adstritas aos dispositivos e aos ensaios previstos em normas técnicas, quanto às necessidades de avaliação de risco associadas ao perfil de segurança e eficácia. Na GGTPS, a relação de indeferimentos registrada no sistema Datavisa no triênio 2015-2017 (Figura) mostra uma relação de 803 indeferimentos

em relação a uma entrada total de 4.551 solicitações de registro de produtos de risco mais elevado (classes III e IV).

Analisando as informações contidas nos pareceres técnicos incluídos no sistema no ano de 2017, nos quais foi constatado maior número de indeferimentos (Figura, Tabela 2), foi avaliada inicialmente a relação entre o número de indeferimentos por tipo de DM e sua relação com a avaliação clínica.

Para um detalhamento acerca das características e perfil dos indeferimentos apresentados, a Tabela 3 fornece um delineamento dos DM submetidos à Gemat (gerência responsável pela análise de registro dos materiais de uso médico) que receberam questionamentos relacionados à avaliação clínica e foram indeferidos, tendo como causas principais tais questionamentos. Nota-se, a rigor, uma prevalência da ausência de dados clínicos conclusivos para subsidiar a segurança e/ou a eficácia, ora designados como pivotais, e que desempenham um papel crucial no ambiente regulatório no sentido de aferir o cenário clínico de inserção do DM que mais se aproxime da realidade de sua futura comercialização, sendo que esta modalidade de investigação clínica de DM é o meio de obter evidências para a avaliação de dados sobre a segurança e desempenho de produtos médicos em seu uso pretendido. Isso inclui quaisquer riscos ou efeitos/eventos adversos apresentados pelo produto durante o uso.



Fonte: Datavisa.

Figura. Relação entre entrada de processos de registro e indeferimentos envolvendo dispositivos médicos submetidos à Anvisa no triênio 2015-2017.

Tabela 2. Quantitativo de processos de registro submetidos à Anvisa e de indeferimentos das solicitações de registro para dispositivos médicos em 2017 que envolveram questionamentos relativos à avaliação clínica.

Dispositivos médicos	Número de processos submetidos	Número de indeferimentos	Número de indeferimentos atribuídos a informações ausentes ou insuficientes quanto à avaliação clínica
Materiais de uso médico	536	170	43
Materiais implantáveis em ortopedia	336	84	6
Equipamentos	260	11	0



Tabela 3. Relação de dispositivos médicos submetidos à Gemat que tiveram o indeferimento em 2017 motivado por aspectos relacionados à avaliação clínica.

Dispositivo médico	Quantitativo de dispositivos médicos por classe de risco		Natureza do indeferimento
	III	IV	
Adesivos cirúrgicos		1	Ausência de conexão entre as indicações clínicas avaliadas no ensaio clínico e as indicações de uso propostas para o produto, assim como ausência de perfil de contraindicações fundamentada nos critérios de exclusão do ensaio clínico (relacionados a aspectos de segurança do participante de pesquisa).
Balão intragástrico	1		Ausência de compilação da bibliografia científica com publicações indexadas relativas a pesquisas clínicas realizadas com produtos semelhantes com o mesmo mecanismo de ação e uso clínico como adjuvante do tratamento de perda de peso, principalmente no preparo pré-operatório de pacientes com “super” obesidade (Índice de Massa Corporal - IMC acima de 50 kg/m ²), com associação de patologias agravadas e/ou desencadeadas pela obesidade mórbida, na forma de um relatório de avaliação clínica.
Cabeça metálica para artroplastia de quadril	1		Ausência de dados clínicos consistentes para comprovar a segurança a longo prazo para um implante metal-metal, especialmente no que tange à liberação de íons metálicos de pronunciada toxicidade.
Cateter com porta para infusão	2		Não foram apresentados dados clínicos, literatura ou informações pertinentes que subsidiassem as indicações de uso propostas para o dispositivo.
Curativo	2	6	Ausência de dados que subsidiem a eficácia do produto para as indicações de uso referenciadas. Utilização de dados clínicos de outros produtos que não apresentam a mesma composição do produto submetido ao registro.
Dispositivo de embolização artificial		1	Considerando aspectos específicos do produto, não foram apresentados dados clínicos envolvendo eficácia e segurança do produto, especialmente contemplando modelos que possuíam agentes farmacológicos.
Endoprótese (vascular)		1	Ausência de estudo clínico com características metodológicas confirmatórias de segurança e eficácia envolvendo o dispositivo e seu respectivo sistema de entrega.
Fios cirúrgicos (farpados)		3	Ausência de dados de ensaios clínicos para todas as indicações clínicas do produto.
Gel curativo		1	Ausência do Comunicado Especial (CE) emitido pela Anvisa autorizando a realização do ensaio clínico utilizado para subsidiar a segurança e eficácia do dispositivo médico, conforme definido pela RDC nº 10, de 20 de fevereiro de 2015. Fragilidade metodológica relacionada ao ensaio clínico apresentado considerando aspectos relacionados a um cálculo amostral adequado e ausência de comparador.
Curativo dentário hemostático		1	Ausência de ensaio clínico que envolva uma população específica abrangida pelo uso proposto do produto. Ausência do relatório final do estudo pivotal de segurança e eficácia do produto.
Implante oftalmológico para tratamento de glaucoma	1		Produto inovador com dados insuficientes obtidos de ensaio clínico sem poder estatístico para demonstrar segurança e eficácia do dispositivo em caráter confirmatório. Tempo de seguimento de pacientes insuficiente.
Preenchedor intradérmico para tratamento de incontinência urinária de esforço	1		Ausência do Comunicado Especial (CE) emitido pela Anvisa autorizando a realização do ensaio clínico utilizado para subsidiar a segurança e eficácia do dispositivo médico, conforme definido pela RDC nº 10/2015. Ausência do relatório do ensaio clínico pivotal realizado com o produto
Curativo hemostático com antibiótico		1	Divergências entre as indicações clínicas avaliadas no relatório de avaliação clínica apresentado e as indicações de uso assinaladas no dossiê de registro.
Lentes intraoculares	1		Ausência do relatório de avaliação clínica do dispositivo.
Lubrificante íntimo		2	Ausência do relatório de avaliação clínica do dispositivo. Ausência do Comunicado Especial (CE) emitido pela Anvisa autorizando a realização do ensaio clínico utilizado para subsidiar a segurança e eficácia do dispositivo médico, conforme definido pela RDC nº 10/2015.
Membrana regeneradora cirúrgica para tecidos moles		1	Avaliação clínica apresentada não revelou dados clínicos suficientes para demonstrar a eficácia do dispositivo submetido ao registro ou de dispositivos similares nas indicações de uso propostas.
Oclusor cardíaco		1	Produto inovador com ausência de dados clínicos originados de um ensaio clínico de natureza pivotal e com seguimento a longo prazo dos pacientes, o ensaio clínico pivotal se encontra em andamento.
Prótese vascular para reparo ou substituição de artérias periféricas		1	Ausência do relatório de avaliação clínica do dispositivo.
Stent esofágico	1		Não foram apresentados dados clínicos que subsidiem as novas indicações de uso propostas para o produto.
Stent farmacológico para artérias coronárias	4		Ausência de ensaio clínico de natureza pivotal para subsidiar a segurança e eficácia do produto, foram apresentados apenas ensaios clínicos de viabilidade, sem racional estatístico adequado para subsidiar a segurança/eficácia do dispositivo.

Continua



Continuação

Stent farmacológico para artérias periféricas	2	Ausência de ensaio clínico de natureza pivotal para subsidiar a segurança e eficácia do produto, foram apresentados apenas ensaios clínicos de viabilidade, sem racional estatístico adequado para subsidiar a segurança/eficácia do dispositivo, o estudo de natureza confirmatória ainda se encontrava em andamento no momento da análise do dossiê.
Stent intracraniano	3	Fragilidade do relatório de avaliação clínica em demonstrar a equivalência do dispositivo em relação aos demais dispositivos disponíveis comercialmente, especialmente nos aspectos funcionais, de projeto e indicações clínicas. Ausência de ensaio clínico de natureza pivotal para subsidiar a segurança e a eficácia do produto.
Stent renal e biliar	1	Inconsistência entre as indicações de uso verificadas na avaliação clínica oferecida ao dossiê de registro e as indicações de uso pleiteadas para o dispositivo.
Tubo de ventilação timpânica	1	Ausência, no relatório de avaliação clínica, de demonstração de equivalência entre os dispositivos similares e o dispositivo submetido ao registro.
Gel hidrolítico desbridante	3	Ausência do Comunicado Especial (CE) emitido pela Anvisa autorizando a realização do ensaio clínico utilizado para subsidiar a segurança e eficácia do dispositivo médico, conforme definido pela RDC nº 10/2015. Ausência de ensaio clínico de natureza pivotal para subsidiar a segurança e eficácia do produto a segurança e eficácia do produto, o ensaio clínico apresentado não possuía comparador e racional para o cálculo do tamanho da amostra.

Tabela 4. Relação de dispositivos médicos submetidos à CMIOR que tiveram o indeferimento em 2017 motivado por aspectos relacionados à avaliação clínica.

Dispositivo médico	Quantitativo de dispositivos médicos por classe de risco		Descrição do indeferimento envolvendo avaliação clínica
	Classe de risco III	Classe de risco IV	
Placa de reconstrução absorvível para osteossíntese		-	Ausência de ensaio clínico de natureza pivotal para subsidiar a segurança e eficácia do produto, o ensaio clínico apresentado se configurava com um ensaio clínico de viabilidade, com uma amostra reduzida, e apresentou falhas no recrutamento.
Prótese discal não modular para coluna	1	-	Ensaio clínico fundamental para a avaliação clínica não concluído.
Prótese total do quadril		1	A avaliação clínica enviada faz referência somente à haste femoral, não avaliando a cabeça femoral cujo material é inovador. Dados foram avaliados em um cenário não caracterizado como pesquisa clínica.
Sistema posterior de coluna para fixação em lâmina, pedículo, apófise ou maciço articular	2	-	Ensaio clínico fundamental para a avaliação clínica apresenta desvio de protocolo que compromete a acurácia na análise de segurança e eficácia do dispositivo. Ausência de ensaio clínico necessário para comprovação de segurança e eficácia do uso proposto do produto.
Cabeça metálica para artroplastia de quadril	2	-	Ausência de esclarecimentos sobre a origem dos valores de desgaste informados pela empresa e relacionados à ocorrência de osteólise no relatório de avaliação clínica submetido no dossiê de registro. Ausência de dados clínicos consistentes para comprovar a segurança a longo prazo para um implante metal-metal, especialmente no que tange à liberação de íons metálicos de pronunciada toxicidade.

CMIOR: Coordenação de Materiais Implantáveis em Ortopedia.

Outro aspecto importante, que se faz presente na percepção de indeferimentos envolvendo avaliação clínica é a ausência da anuência da Anvisa para a realização de ensaios clínicos no Brasil, conforme estabelecido desde a RDC nº 219, de 21 de setembro de 2004¹³, e atualmente regido pela RDC nº 10/2015¹⁴, que determina a necessidade de anuência da Anvisa para ensaios clínicos conduzidos em território nacional envolvendo produtos para saúde, condição necessária para que a Anvisa monitore os ensaios clínicos considerando o risco sanitário e as boas práticas clínicas em complemento às atividades regulatórias no campo da avaliação ética exercidas pelo sistema Comitês de Ética em Pesquisa/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CEP/Conep). É fundamental que os pesquisadores se apropriem do ambiente regulatório antes de iniciar uma pesquisa clínica envolvendo DM, pois, ainda na fase de protótipo ou

demais fases de desenvolvimento, a utilização de tais dispositivos apresenta riscos que precisam de avaliação tanto no contexto sanitário quanto ético, o que se torna um fator essencial tanto para a segurança dos participantes de pesquisa quanto para assegurar a qualidade metodológica para a obtenção dos dados para um futuro registro sanitário.

As solicitações de registro realizadas à CMIOR (coordenação responsável pela análise de registro dos materiais implantáveis em ortopedia) envolvem DM associados a próteses para restauração de movimentos e alívio da dor na grande maioria das apresentações, assim, os aspectos mais relevantes associados ao cenário clínico desses dispositivos envolvem a reabilitação funcional e aspectos relacionados à qualidade de vida, desta forma grande parte das inovações nesse segmento se encontram associados a



alterações nos materiais empregados, no desenho do dispositivo e estruturas dinâmicas no intuito de oferecer melhor relação de impacto nas atividades rotineiras dos pacientes. É importante perceber que a técnica cirúrgica empregada exerce grande influência no resultado esperado da utilização de tais dispositivos, o que requer uma avaliação criteriosa por parte do sistema regulatório integrando o contexto assistencial no qual a evidência foi produzida. A Tabela 4 mostra as características que motivaram os indeferimentos na área de implantes ortopédicos em 2017 com ênfase na avaliação clínica e evidências apresentadas nos dossiês de registro apresentados à Anvisa, e as situações já citadas no presente artigo para os materiais de uso médico também se mostram presentes nos motivos de indeferimento dos implantes ortopédicos, ressaltando a importância da qualidade da evidência apresentada para assegurar conformidade com a RDC nº 56/2011¹. Com relação à Tabela 4 podemos verificar também a submissão reiterada de dispositivos que apresentam sérios questionamentos de segurança que ainda não foram plenamente resolvidos com incrementos de projeto. Por exemplo, as próteses de quadril “metal em metal”, que podem provocar reações adversas a debris metálicos muitas vezes altamente debilitantes e suscitar revisões cirúrgicas precoces, sendo que tecnologias dessa natureza exigiriam um acompanhamento pós-mercado mais estrito, considerando a busca de mais evidências acerca das causas efetivas das revisões, considerando que os processos cirúrgicos para sistemas tradicionais de substituição do quadril e os sistemas de reconstrução (*resurfacing*) apresentam características distintas, ensejando curvas de aprendizagem igualmente distintas, além disso, seria necessário construir um perfil de indicações que maximizasse o benefício clínico em pacientes com alto risco de revisões decorrentes das reações adversas oriundas dos debris metálicos^{13,14,15,16,17}.

Um dos grandes desafios para a construção de uma avaliação clínica adequada para DM que atenda às exigências regulatórias ocorre quando há necessidade de construção de um ensaio clínico de características confirmatórias para subsidiar a segurança e a eficácia do dispositivo nas indicações de uso pleiteadas ou na validação de novas indicações de uso. Muitas vezes o desenho dos ensaios clínicos não consegue evitar os vieses tradicionais, pois, diferentemente dos ensaios clínicos com medicamentos, o cegamento dos DM pode ser operacionalmente desafiador ou eticamente inaceitável. Quando o cegamento não pode ser considerado, um estudo aberto é a única opção prática. Se existir um dispositivo equivalente, estudos comparativos de eficácia podem ser conduzidos, por exemplo, no estudo Avaliação randomizada de assistência mecânica para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva (REMATCH), os dispositivos de assistência ventricular de geração mais recente foram comparados com dispositivos aprovados sem a utilização de grupo comparador não tratado. Na ausência de um dispositivo equivalente, ainda pode ser sustentável projetar um estudo no qual os resultados de estudos de braço único sejam comparados com resultados obtidos com controles históricos ou contemporâneos aceitos em um registro paralelo; entretanto, tal estudo pode apresentar deficiências devido às diferenças medidas ou não entre as coortes¹⁸.

Outro aspecto relevante é o nível de avaliação de tecnologias realizada pela Anvisa e o contexto no qual esta avaliação se insere no sistema de saúde brasileiro. A agência possui a primazia na avaliação inicial de DM antes que possam ser comercializados ou disponibilizados para ensaios clínicos¹¹ em território nacional. Esta avaliação distingue-se dos aspectos relacionados ao processo de incorporação e reembolso por planos de saúde e no Sistema Único de Saúde¹⁹, e se encontra pautada na relação benefício/risco do dispositivo para os pacientes e na metodologia empregada para a mensuração de desfechos que propiciem uma tomada de decisão inequívoca nessa direção. Os indeferimentos ocorrem sempre que a área técnica não recebe uma documentação consistente para assegurar a conformidade com os princípios essenciais relevantes no desenvolvimento do projeto do dispositivo existindo lacunas relacionadas aos dados clínicos produzidos. Para dispositivos de alto risco, esta incerteza pode representar um risco sanitário tanto pelos aspectos relacionados à segurança do dispositivo para os usuários/pacientes quanto à eficácia em relação a uma determinada condição clínica, pois a ausência de eficácia de um dispositivo priva a utilização por parte de um paciente de uma outra intervenção mais apropriada para sua enfermidade.

No cenário internacional encontramos diversos modelos semelhantes ao adotado pela Anvisa, cujas diferenças se encontram associadas a características geoeconômicas e políticas e atreladas ao desenvolvimento de um modelo regulatório específico para avaliar as evidências necessárias para a comercialização de DM.

Uma iniciativa em prol da convergência internacional se encontra estabelecida no *International Medical Device Regulators Forum* (IMDRF)²⁰, concebido em 2011 no intuito de discutir direcionamentos na harmonização do ambiente regulatório de DM. Constituído por Brasil, Austrália, Canadá, China, Europa, Japão, Rússia, Singapura e Estados Unidos, este fórum possui alguns documentos importantes utilizados como referências para o delineamento tanto da avaliação clínica quanto da qualificação das evidências necessárias para submissão às autoridades regulatórias (Tabela 5), sempre respeitando a soberania de cada jurisdição em estabelecer normas específicas relacionadas ao tema, considerando as particularidades de cada sistema de saúde.

CONCLUSÕES

Apesar do recorte temporal delineado pelo presente trabalho refletir apenas o ano de 2017, acredita-se que recentemente o perfil relacionado às exigências envolvendo a avaliação clínica seja recorrente e assume características semelhantes às abordadas no presente texto. Embora com abordagem qualitativa, o presente trabalho revela a preocupação dos especialistas da agência em exigir dados robustos no intuito de conhecer os riscos oriundos das novas tecnologias e utilizar a informação mais qualificada possível na tomada de decisão regulatória. Na busca de maior transparência e orientação às futuras submissões, a Anvisa planeja construir um guia para avaliação clínica



Tabela 5. Documentos orientadores produzidos pelo *International Medical Device Regulators Forum (IMDRF)* relacionados com a avaliação clínica de dispositivos médicos.

Documento	Descrição	Link para acesso
SG5/N2R8:2007 <i>Clinical Evaluation</i> (Em revisão)	O documento propõe fornecer aos fabricantes orientações sobre como conduzir e documentar a avaliação clínica de um dispositivo médico como parte do procedimento de avaliação da conformidade antes da sua comercialização, bem como para apoiar o seu monitoramento contínuo. Destina-se também a fornecer orientação aos reguladores e outras partes interessadas a avaliar evidências clínicas fornecidas pelos fabricantes.	http://www.imdrf.org/docs/ghrf/final/sg5/technical-docs/ghrf-sg5-n2r8-2007-clinical-evaluation-070501.pdf
GHTF/SG5/N3:2010 <i>Clinical Investigations</i> (Em revisão)	Documento visa promover orientações quando há a necessidade de se conduzir uma investigação clínica para demonstrar conformidade com os princípios essenciais relevantes no desenvolvimento de um dispositivo médico, assim como delimitar os princípios gerais da investigação clínica envolvendo dispositivos médicos.	http://www.imdrf.org/docs/ghrf/final/sg5/technical-docs/ghrf-sg5-n1r8-clinical-evaluation-key-definitions-070501.pdf
SG5/N1R8:2007 <i>Clinical Evidence - Key Definitions and Concepts</i> (Em revisão)	Documento visa apresentar os conceitos de avaliação clínica e evidência clínica, estabelecendo a relação existente entre investigação clínica, dados clínicos, avaliação clínica e evidência clínica, além de servir como guia para quem atua na geração, compilação e revisão da evidência clínica suficiente para subsidiar a comercialização de dispositivos médicos.	http://www.imdrf.org/docs/ghrf/final/sg5/technical-docs/ghrf-sg5-n1r8-clinical-evaluation-key-definitions-070501.pdf
IMDRF/SaMD WG/ N41FINAL:2017 - <i>Software as a Medical Device (SaMD): Clinical Evaluation</i>	Documento orienta sobre as peculiaridades do <i>software</i> como dispositivo médico e o processo para a realização de avaliação clínica desses dispositivos assim como a terminologia específica empregada no ambiente regulatório para tais dispositivos.	http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-170921-samd-n41-clinical-evaluation_1.pdf

de DM em conformidade com o tema 8.1 da agenda regulatória da agência concernente a registro, pós-registro, cadastro ou notificação de produtos para saúde, este guia deverá mostrar o ponto de vista da agência com relação ao assunto, assim como os

referenciais técnicos para a construção de um relatório de avaliação clínica que atenda às necessidades regulatórias no âmbito da comprovação de segurança e eficácia de DM, especialmente os de alto risco.

REFERÊNCIAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 56, de 6 de abril de 2001. Os produtos para saúde devem atender aos requisitos essenciais de segurança e eficácia aplicáveis a estes produtos, referidos no Regulamento Técnico anexo a esta Resolução. Diário Oficial União. 7 abr 2001.
2. Boudard A, Martelli N, Prognon P, Pineau J. Clinical studies of innovative medical devices: what level of evidence for hospital-based health technology assessment? *J Eval Clin Pract.* 2013;19(4):697-702. <https://doi.org/10.1111/jep.12024>
3. Neugebauer EAM, Rath A, Antoine SL, Eikermann M, Seidel D, Koenen C et al. Specific barriers to the conduct of randomised clinical trials on medical devices. *Trials.* 2017;18:427. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2168-0>
4. European Parliament. Regulation Nº 2017/745 of 5 April 2017 on medical devices, amending directive 2001/83/EC, regulation (EC) Nº 178/2002 and Regulation (EC) Nº 1223/2009 and repealing council directives 90/385/EEC and 93/42/EEC. EUR-Lex. 5 abr 2017 [acesso 22 ago 2018]. Disponível em: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2017.117.01.0001.01.ENG&toc=OJ:L:2017:117:TOC
5. Krüger LJ, Evers SMAA, Hilgsmann M, Wild C. Divergent evidence requirements for authorization and reimbursement of high-risk medical devices: the european situation. *Health Policy Technol.* 2014;3(4):253-63. <https://doi.org/10.1016/j.hlpt.2014.08.005>
6. Lucchese G. Novas e velhas tecnologias: o desafio da regulação. *Vigil Sanit Debate.* 2018;6(2):1-2. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01160>
7. Ministério da Saúde (BR). Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médicos assistenciais. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
8. Campillo-Artero C. A full-fledged overhaul is needed for a risk and value-based regulation of medical devices in Europe. *Health Policy.* 2013;113(1-2):38-44. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2013.03.017>
9. McGoldrick RB, Hui K, Chang J. Bench to bedside: integrating advances in basic science into daily clinical practice. *Hand Clinics.* 2014;30(3):305-17. <https://doi.org/10.1016/j.hcl.2014.04.004>
10. Kramer DB, Xu S, Kesselheim AS. Regulation of medical devices in the United States and European Union. *N Engl J Med.* 2012;366(9):848-55. <https://doi.org/10.1056/NEJMhle1113918>
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 185, de 22 de outubro de 2001. Aprova o Regulamento Técnico que consta no anexo desta Resolução, que trata do registro, alteração, revalidação e cancelamento do registro de produtos médicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária -Anvisa. Diário Oficial União. 24 abr 2001.



12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 36, de 26 de agosto de 2015. Dispõe sobre a classificação de risco, os regimes de controle de cadastro e registro e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de produtos para diagnóstico *in vitro*, inclusive seus instrumentos e dá outras providências. Diário Oficial União. 27 ago 2015.
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 219, de 20 de setembro de 2004. Fica aprovada pela presente Resolução o regulamento para elaboração de dossiê para a obtenção de Comunicado Especial (CE) para a realização de pesquisa clínica com medicamentos e produtos para a saúde e seus anexos. Diário Oficial União. 21 set 2004.
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 10, de 3 de março de 2015. Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos no Brasil. Diário Oficial União. 3 mar 2015.
15. Ansari J, Matharu GS, Pandit H. Metal-on-metal hips: current status. Orthop Trauma. 2018;32(1):54-60. <https://doi.org/10.1016/j.mporth.2017.11.010>
16. Mellon SJ, Liddle AD, Pandit H. Hip replacement: landmark surgery in modern medical history. Maturitas. 2013;75(3):221-6. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.04.011>.
17. Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A, Flury R, Windler M, Köster G et al. Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints: a clinical and histomorphological study. J Bone Joint Surg Am. 2005;87(1):28-36.
18. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W et al. Randomized evaluation of mechanical assistance for the treatment of congestive heart failure (REMATCH) study group. New York: Columbia University; 1999.
19. Ministério da Saúde (BR). Comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS. Brasília: 2011 [acesso 21 set 2018]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/>
20. International Medical Device Regulators Forum - IMDRF. Home page. [acesso 21 set 2018]. Disponível em: <http://www.imdrf.org/index.asp>

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.

Agradecimentos

À equipe da Gerência-Geral de Produtos para Saúde da Anvisa.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada. Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.