



Ana Sofia Novais Fontes Almeida

Estudo Comparativo do Enquadramento Regulamentar na Aprovação de Dispositivos Médicos Combinados nos EUA e na UE. Estudo de Caso.

Dissertação de Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica, orientada pelo Professor Doutor Bruno Gago e pelo Professor Doutor Sérgio Simões e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Sofia Novais Fontes Almeida

**Estudo Comparativo do Enquadramento Regulamentar na
Aprovação de Dispositivos Médicos Combinados nos EUA e na UE.
Estudo de Caso.**

Dissertação de Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica, orientada pelo Professor Doutor Bruno Gago e pelo Professor Doutor Sérgio Simões e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Sérgio Simões pela excelente orientação na minha atual área profissional.

Ao Professor Doutor Bruno Gago por toda a disponibilidade e apoio ao longo da execução da monografia.

À Blueclinical pela excelente e enriquecedora oportunidade profissional.

Às minhas colegas do mestrado por todo o trabalho de entreaajuda e espírito de equipa, no decorrer destes dois anos de trabalho.

Inês Amaral e Joana Fernandes

À minha amiga Tânia Pereira um agradecimento especial por todo o apoio no decorrer do meu percurso académico.

À minha Mãe e ao Miguel Cardoso pelas palavras de conforto e motivação, pela amizade, apoio e dedicação indescritíveis.

RESUMO

O setor dos dispositivos médicos tem vindo a crescer consideravelmente nos últimos anos, sendo os dispositivos médicos combinados uma categoria de dispositivos que se tem destacado pela sua complexidade e inovação. Este rápido crescimento do setor tem colocado grandes desafios ao quadro regulamentar envolvido nos processos de aprovação e vigilância do mercado.

Este trabalho pretende comparar o ambiente regulamentar relativo ao processo de aprovação de dispositivos médicos combinados, nos EUA e na União Europeia, sendo abordado um estudo de caso, sobre um *stent* farmacológico, *Absorb GTI™ BVS*, de forma a demonstrar o ambiente regulamentar e suas divergências nestas duas regiões.

Na UE, o processo regulamentar dos dispositivos médicos tem sofrido melhorias conceituais que reforçam a segurança na utilização dos mesmos. O conceito de “Nova Abordagem” veio harmonizar e normalizar tecnicamente, o setor industrial, por forma a assegurar uma otimizada atuação de todos os intervenientes no processo de aprovação de um dispositivo médico. Este processo conta com a intervenção da Comissão Europeia, Autoridades Competentes, fabricantes e Organismos Notificados. São estes últimos que asseguram a conformidade dos dispositivos médicos, assim como a sua certificação, com a marcação de “Conformidade Europeia”. Recentemente, foi redigido, a 27 de junho de 2016, pelo Conselho da União Europeia, um *draft* do novo Regulamento dos Dispositivos Médicos, que assegura uma melhor atuação de todos os intervenientes do processo de aprovação, da cadeia de distribuição e ainda mais exigência ao nível da investigação clínica.

Nos EUA, a entidade que assegura o processo regulamentar é a *Food and Drug Administration*, que tem vindo igualmente a consolidar algumas necessidades do setor, como por exemplo, a implementação do *Office of Combination Products*, que garante um melhor apoio, acompanhamento e vigilância dos dispositivos médicos combinados no mercado.

Apesar de os dois sistemas de aprovação e vigilância serem semelhantes, ainda diferem em algumas atuações, o que tem criado desafios para ambas as entidades, que tentam encontrar uma regulamentação que faça frente às necessidades de um mercado cada vez mais exigente.

LISTA DE ABREVIATURAS

BVS - *Bioresorbable Vascular Scaffold*

CAD - *Doença Arterial Coronária*

CBER - *Center for Biologics Evaluation and Research*

CDER - *Center for Drug Evaluation and Research*

CDRH - *Center for Devices and Radiological Health*

CE - *Conformidade Europeia (“Conformité Européene”)*

CEN - *Centro de Estudos Nucleares*

CENELEC - *Comité Europeu de Normalização Eletrotécnica*

CRF - *Case Report Form*

CFR - *Code of Federal Regulations*

CRO - *Clinical Research Organization*

DM - *Dispositivos Médicos*

DoC - *Declaração de Conformidade*

DSMB - *Data Safety Monitoring Board*

EC - *Ensaio Clínicos*

EEE - *Espaço Económico Europeu*

EM - *Estado Membro*

EUA - *Estados Unidos da América*

EUDAMED - *European Database on Medical Devices*

FDA - *Food and Drug Administration*

FDAMA - *FDA Modernization Act*

GMP - *Good Manufacturing Practices*

IDE - *Investigational Device Exemption*

ISO - *International Organization for Standardization*

MDR - *Medical Device Regulation*

MDUFMA - *Medical Device User Fee and Modernization*

mTOR - *Mammalian Target of Rapamycin*

NANDO - *New Approach Notified and Designated Organizations*

NBOG - *Notified Body Operations Group*

OCP - *Office of Combination Products*

ON - Organismo Notificado
PAEC - Protocolos de Acordo Europeu
PCI - *Percutaneous Coronary Intervention*
PDLLA - Ácido Poli (D, L-lactídeo)
PIP - *Poly Implant Prothèse*
PLA - Ácido Poli-Lático
PLLA - Ácido Poli (L-lactídeo)
PMA - *Premarket Approval*
PME - Pequenas Médias Empresas
RFD - *Request for Designation*
SE - Substancialmente Equivalente
STED - *Summary Technical Documentation*
UE - União Europeia

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
2. ENTRADA NO MERCADO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS NA UNIÃO EUROPEIA	6
2.1. Definição de Dispositivos Médicos	6
2.2. Regras e Normas de Classificação de Dispositivo Médico	7
2.2.1. Dispositivos Médicos Não-Invasivos	9
2.2.2. Dispositivos Médicos Invasivos	10
2.2.3. Regras Complementares Aplicadas aos Dispositivos Médicos Ativos	13
2.2.4. Regras Especiais	14
2.3. Dispositivos Médicos Combinados	16
2.4. Processo de Certificação de Dispositivos Médicos	17
2.4.1. Definição da Diretiva Aplicável e Verificação dos Requisitos	17
2.4.2. Preparação da Documentação Técnica	18
2.4.3. Envolvimento do Organismo Notificado na Verificação da Conformidade	21
2.4.4. Marcação CE	24
2.5. Conceitos Chave do Recente <i>Draft</i> da Regulamentação dos Dispositivos Médicos (MDR)	25
3. APROVAÇÃO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS SEGUNDO A FDA	26
3.1. Processo de Notificação de Pré-Mercado (Via 510(k))	26
3.2. Processo de Submissão para Aprovação Pré-Mercado (Via PMA)	30
3.3. Definição de Produto Combinado	30
3.3.1. Definição de Medicamento	31
3.3.2. Definição de Dispositivo	31
3.3.3. Definição de Biológico	32
3.4. Ação do Office of Combination Products (OCP)	32
3.5. Pedido para Designação (<i>Request for Designation- RFD</i>)	33
3.6. Carta de Designação (<i>Letter of Designation</i>)	34
4. ESTUDO DE CASO: Stent Cardiológico	35
5. DIFERENÇAS ENTRE OS SISTEMAS DE APROVAÇÃO	41
6. CONCLUSÃO	45
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFIAS	47

I. INTRODUÇÃO

Europa

A tecnologia médica engloba todo o tipo de equipamento aplicável aos cuidados de saúde, como dispositivos médicos (DM), dispositivos de diagnóstico *in vitro*, equipamento de imagem e *e-Health*. Esta tecnologia expandiu bastante nos últimos anos, existindo, na Europa, mais de 500 000 no mercado. (1)

A utilização da *medtech* tem um impacto importante no quotidiano dos indivíduos, que imperceptivelmente os acompanha ao longo da vida. A tecnologia médica, suporta um rápido diagnóstico e monitorização das doenças, potenciando um tratamento mais efetivo e direcionado, traduzindo-se numa diminuição de custos de hospitalização, com implicações diretas no melhoramento da qualidade dos cuidados de saúde hospitalares. (1)

Na Europa, o mercado da *medtech* garante mais de 575 000 empregos, com mais de 25 000 empresas, sendo que 95% dessas são PME (Pequenas Médias Empresas), um mercado avaliado em mais de 100€ biliões, que representa cerca de 30% do mercado mundial. Este setor apresenta um crescimento anual de 4%, refletindo-se, por exemplo, em pedidos de patente de uma *medtech* nova, a cada 3 meses. (1)

O mercado global de produção de tecnologia médica é representado, em larga escala, pelos EUA e pela Europa, o que motivou a execução deste trabalho, mais direcionado para esses dois mercados, com enfoque no processo de aprovação e certificação, respetivamente, de DMs, com uma análise mais detalhada dos DMs combinados. (2)

O setor dos DMs encontra-se em grande crescimento, no que respeita a tecnologias emergentes cada vez mais inovadoras. Este desenvolvimento abrupto constitui um enorme desafio para a UE no que concerne ao acompanhamento da regulamentação e legislação aplicáveis aos DMs. Esforços têm sido feitos ao longo dos anos para um melhoramento do processo de certificação e vigilância dos DMs. (2)

Na década de 90, o Conselho da União Europeia legislou de forma a harmonizar a segurança e o desempenho de DMs nos Estados-Membro (EM). Na reunião do Conselho a 16 de julho de 1984, acreditava-se que a normalização seria um longo caminho a percorrer, na comercialização livre de produtos industriais, contribuindo para a criação de um ambiente regulamentar global para as empresas, o que melhoraria a competitividade não só do mercado comunitário, mas também dos mercados externos, especialmente nas novas tecnologias. (3)

Um ano mais tarde, a 07 de maio de 1985, o Conselho divulga as normas para a Nova Abordagem, em matéria de harmonização e normalização técnica, enfatizando a necessidade urgente de resolver a atual situação no que diz respeito às barreiras técnicas ao comércio e assim dissipar a incerteza e insegurança no setor industrial. (3)

Nesta legislação (Resolução do Conselho 85/C 136/01 de 7 de Maio de 1985) estava assente a responsabilidade de cada EM em assegurar a proteção da saúde do consumidor, animais e ambiente; garantir que essa proteção fosse regida pelos princípios da harmonização e normalização, por forma a contribuir para uma livre circulação de mercadorias assente na confiança dos mercados, sem que a proteção do EM fosse colocada em causa; o Centro de Estudos Nucleares (CEN) e o Comité Europeu de Normalização Eletrotécnica (CENELEC) seriam os organismos competentes na atribuição das normas europeias harmonizadas, tendo em conta a diretiva a ser utilizada para o produto. (3)

No seguimento desta Nova Abordagem regulamentar, foram elaboradas três diretivas distintas que regulam o mercado dos DMs:

- Diretiva 93/42/CEE do Conselho de 14 de Junho de 1993 relativa aos dispositivos médicos (4),
- Diretiva 90/385/EEC do Conselho de 20 de Junho de 1990 relativa aos dispositivos médicos implantáveis ativos (5),
- Diretiva 98/79/EC do Conselho de 27 Outubro de 1998 relativa aos dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* (6).

Segundo a Diretiva 93/42/CEE do Conselho de 14 de Junho de 1993, um DM é um instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou outro, que possa ser utilizado separadamente ou em combinação; a Diretiva 90/385/EEC do Conselho de 20 de Junho de 1990, define um DM Implantável Ativo como sendo um tipo de DM destinado a intervenções cirúrgicas ou médicas, com inserção total ou parcial no organismo; a Diretiva 98/79/EC do Conselho de 27 Outubro de 1998 abrange DMs de diagnóstico *in vitro* que contém reagentes, produto reagentes, calibradores, materiais de controlo, kits, instrumentos, aparelhos, equipamentos ou sistemas, para utilização isolada ou conjunta, com a finalidade de serem utilizados para análise de amostras provenientes do organismo.

Em 2003, a Comissão Europeia sugere a implementação de um conjunto de medidas, que concerne na aplicação de normas e regras para um melhorado processo de regulamentação no controlo e vigilância do mercado. Duas das medidas mais relevantes foram: (7)

“- (...) incentivo à adoção, pelos países terceiros, de normas e abordagens regulamentares baseadas ou compatíveis com o quadro regulamentar da União Europeia, o que é pertinente em termos de alargamento do mercado interno aos países candidatos através da negociação de PAEC (protocolos do Acordo Europeu sobre a avaliação da conformidade e a aceitação de produtos industriais). A Nova Abordagem fornece igualmente uma base sólida para negociar com países terceiros diversas medidas destinadas a reduzir os entraves técnicos às trocas comerciais;

- (...) necessidade de as pequenas e médias empresas (PME) disporem de um quadro jurídico simples e transparente é especialmente importante neste âmbito. Além disso, é necessário que a União possa garantir que os atuais instrumentos do mercado interno sejam utilizados de uma forma coerente e harmónica, de modo a assegurar uma aplicação uniforme e um nível satisfatório de conformidade com a legislação comunitária.”

Em 2010, foi criada uma *Guidance* Europeia (MEDDEV 2. 4/1 Rev. 9 Junho 2010), com o objetivo de harmonizar e normalizar a classificação dos DMs nos diferentes EM. Permitiu criar um sistema de classificação “baseado no risco”, tendo por base um conjunto de critérios, como por exemplo, a duração do contacto corporal, grau de invasão e efeito sistémico vs. local. (8)

O sistema de certificação da UE, foi alvo de um escrutínio público aquando do “Escândalo PIP” (*Poly Implant Prothèse*), que ocorreu em 2010, em França. Neste seguimento, em Junho de 2012 a UE reforçou profundamente a legislação vigente, por forma a fortalecer as medidas de vigilância de pós-comercialização e determinar um sistema de autorização de pré-comercialização mais criteriosos, essencialmente em DMs de classe IIb e de classe III. (9)

Para isso, foram enumerados objetivos específicos, no sentido de alcançar um melhoramento regulamentar: (10)

“(…) - *Objetivo 1: controlo uniforme dos organismos notificados;*

- *Objetivo 2: reforço da clareza jurídica e da coordenação no domínio da segurança após colocação no mercado;*

- *Objetivo 3: solução intersetorial dos casos fronteira;*

- *Objetivo 4: reforço da transparência em relação aos dispositivos médicos presentes no mercado da UE, incluindo da sua rastreabilidade;*

- *Objetivo 5: reforço da participação dos especialistas científicos e clínicos externos;*

- *Objetivo 6: obrigações e responsabilidades claras dos operadores económicos, incluindo nos domínios dos serviços de diagnóstico e de vendas pela Internet;*
- *Objetivo 7: governação – gestão eficiente e eficaz do sistema regulamentar. “*

Numa abordagem global, este documento pretendia: (10)

- *Garantir um elevado nível de proteção da saúde humana e segurança das pessoas;*
- *Garantir o bom funcionamento do mercado interno;*
- *Proporcionar um quadro regulamentar propício à inovação e à competitividade da indústria europeia de dispositivos médicos.*

Com o desenvolvimento da ciência e da tecnologia, surgiu o conceito de DM combinado, que tal como o nome indica, é uma combinação de um DM com outro componente, como por exemplo um medicamento. Na UE, um DM combinado pode ser regulamentado segundo a Diretiva 93/42/CEE do Conselho de 14 de Junho de 1993 ou segundo a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001, (11) esta última responsável pela regulamentação dos medicamentos. A avaliação depende do principal modo de ação do produto e do propósito de utilização definido pelo fabricante. (8)

No que respeita ao processo de certificação de um DM combinado, o fabricante define a classificação do mesmo, tendo por base a diretiva que melhor se enquadra nas características, modo de ação e finalidade do produto. Posto isto, a preparação da documentação técnica do DM combinado é fundamental para a avaliação por parte do ON. Este organismo atesta e assegura a conformidade regulamentar dos DMs, tendo por base as diretivas e legislações europeias. Deste modo, a avaliação de conformidade traduz-se na marcação CE (“*Conformité Européene*”), que permite a comercialização do DM dentro da União Europeia. (9)

A 27 de junho de 2016, o Conselho da União Europeia, publicou uma versão preliminar do novo Regulamento dos DMs (MDR), com alterações propostas na participação dos ONs, das Autoridades Competentes, dos fabricantes, nas evidências clínicas e nas regras de rotulagem. Prevê-se que esta nova abordagem regulamentar torne o setor dos DMs ainda mais forte e consistente. (12)

Estados Unidos da América

O primeiro produto combinado aprovado pela FDA surgiu em 1970. Alguns anos mais tarde, os produtos combinados passaram a ser regulamentados pela FDA (*Food and Drug Administration*) através de um ato que integra disposições para a regulamentação de produtos combinados, o *Medical Device User Fee and Modernization Act* (MDUFMA). Com o desenvolvimento do setor dos produtos combinados, houve a necessidade de criar, em dezembro de 2002, o *Office of Combination Products* (OCP), com o objetivo de implementar normas e procedimentos de revisão e regulamentação dos produtos combinados, definidos como dispositivo-medicamento, biológico-medicamento ou biológico-dispositivo, assente no regulamento 21 CFR 3.2(e). (13) O OCP é visto como o ponto de ligação entre a indústria e a FDA através da atuação do *Center for Biologics Evaluation and Research* (CBER), *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER), e do *Center for Devices and Radiological Health* (CDRH) que avaliam e definem o tipo de produto combinado, e promovem a sua aprovação pré-mercado (*Pre-Market Authorization – PMA*). (13)

Deste modo, nos EUA, os produtos combinados detêm de uma aprovação centralizada pela FDA, que designa a sua avaliação e aprovação, aos três centros potencialmente envolvidos neste processo. (14)

A indústria elabora um pedido de designação de produto combinado ao OCP, por forma a ser identificado o tipo de produto que, depois desta avaliação, define o Centro que melhor se enquadra na avaliação do produto combinado. À posteriori será enviada, pelo OCP, uma carta de designação à indústria, informando o Centro responsável por essa avaliação. (14)

Como forma de exemplificar as diferenças intrínsecas na aprovação e certificação de um DM combinado, nos EUA e na UE, respetivamente, foram analisados os requisitos e as exigências de cada sistema na avaliação de um *stent* coronário, da empresa Abbott Vascular, conhecido como *Absorb GT1™ Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS) System*. São notórias as diferenças, por exemplo, ao nível dos tempos de aprovação e das exigências no número de doentes envolvidos no processo de aprovação/certificação do *stent*, em ambos os sistemas. (15,16)

Estas diferenças nas exigências regulamentares tem um impacto direto nos tempos de aprovação, que por sua vez limita o acesso a cuidados de saúde inovadores. (16)

Em suma, ambos sistemas deveriam proceder a pequenas alterações regulamentares, por forma a alcançar uma harmonização global no que respeita às exigências regulamentares.

2. ENTRADA NO MERCADO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS NA UNIÃO EUROPEIA

2.1. Definição de Dispositivos Médicos

Na sequência da aprovação da Nova Abordagem regulamentar, surge a necessidade de criar um quadro jurídico, que garanta a segurança e proteção da saúde pública, assim como o bom funcionamento do mercado único Europeu. São então aprovados os três grandes grupos de dispositivos médicos nas seguintes diretivas: Diretiva 90/385/EEC do Conselho de 20 de Junho de 1990 referente a Dispositivos Médicos Implantáveis Ativos (5), Diretiva 93/42/EEC do Conselho de 14 de Junho de 1993 dos Dispositivos Médicos (4) e a Diretiva 98/79/EC do Conselho de 27 Outubro de 1998 referente aos Dispositivos Médicos de Diagnóstico In Vitro. (8)

Segundo a alínea 2. a) do artigo 1º da Diretiva 93/42/CEE do Conselho de 14 de Junho de 1993, alterada pela Diretiva 2007/47/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 5 de Setembro de 2007 (17), entende-se por dispositivo médico qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou outro artigo, utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico e/ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico; destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para efeitos de: diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; controlo da concepção, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios. (4)

Entende-se por dispositivos médico implantáveis ativos qualquer dispositivo que seja concebido para ser total ou parcialmente introduzido no corpo humano através de uma intervenção cirúrgica ou médica ou, por intervenção médica, num orifício natural e destinado a ficar implantado após a operação. (5)

Compreende-se por dispositivo médico de diagnóstico in vitro qualquer dispositivo médico que consista num reagente, produto reagente, calibrador, material de controlo, kit, instrumento, aparelho, equipamento ou sistema, utilizado isolada ou conjuntamente, destinado pelo fabricante a ser utilizado in vitro para a análise de amostras provenientes do

corpo humano, incluindo sangue e tecidos doados, exclusiva ou principalmente com o objetivo de obter dados relativos: ao estado fisiológico ou patológico, a anomalias congénitas, à determinação da segurança e compatibilidade com potenciais recetores e ao controlo de medidas terapêuticas. Os recipientes para amostras são considerados dispositivos médicos para diagnóstico in vitro. (6)

2.2. Regras e Normas de Classificação de Dispositivo Médico

Em 2010, foi redigida uma *Guidance* Europeia (MEDDEV 2.4/1 Ver. 9 Junho 2010), com base no Anexo IX da Diretiva 93/42/EEC do Conselho de 14 de Junho de 1993, que visa a harmonização entre jurisdições dos diferentes EM europeus, diminuindo a dificuldade dos fabricantes em produzir tecnologias e tratamentos inovadores. (8)

A classificação de dispositivos médicos tem por base a ponderação de critérios de risco para o corpo humano assim como a duração do contacto corporal, o grau de invasão e o efeito sistémico vs local. (8)

Segundo este documento, a classificação de dispositivos médicos é tida em conta, mediante a distinção de quatro classes, onde a Classe I representa o menor perigo, a Classe II representa o perigo moderado e a Classe III o perigo mais elevado, podendo, este último, causar a morte ou morbilidades. A perigosidade baseia-se no potencial de um dispositivo médico poder causar dano ao doente ou ao utilizador. (8)

Algumas regras gerais e particularmente importantes devem ser tidas em conta:

- a. Um acessório de um dispositivo médico deve ser classificado separadamente;
- b. A um dispositivo médico que contenha duas ou mais partes, deve ser atribuído a classificação de maior nível;
- c. Num conjunto com um dispositivo médico que não pertença ao mesmo fabricante, a classificação deverá ser aplicada separadamente, a cada dispositivo;
- d. Uma combinação com um dispositivo médico que inicialmente teria uma aplicabilidade, mas quando combinado com o novo dispositivo, altera a função a que inicialmente se destina, deve ser classificado tendo por base a nova utilidade;
- e. Uma combinação de dispositivos médicos em que a utilização não altera a aplicabilidade e funcionalidade de ambos, deve manter a classificação conjunta segundo a alínea b, supramencionada;

- f. Um software que possa ser classificado como dispositivo médico é considerado um dispositivo médico ativo, sempre que conduzir ou influenciar o uso de um dispositivo médico separado, deve ser classificado tendo por base a sua utilidade prevista para a combinação;
- g. Um software independente de outro dispositivo médico, que possa ser classificado como dispositivo médico ativo, deverá ser classificado segundo a regra de classificação para dispositivos médicos ativos.

Segundo a MEDDEV 2.4/1 Ver.9 Junho 2010 os DMs são classificados de acordo com regras de classificação padronizadas e bem definidas. (9) Estão divididos entre DMS não invasivos, invasivos, ativos e com regras especiais. (Tabela 1), sendo que, todas as regras de classificação, de classificação de DMs estão descritas no Anexo IX, Secção III da Diretiva 93/42/EEC do Conselho de 14 de Junho de 1993.

REGRAS DE CLASSIFICAÇÃO	
<i>Dispositivos Não Invasivos</i>	Regras 1, 2, 3, 4
<i>Dispositivos Invasivos</i>	Regras 5, 6, 7, 8
<i>Dispositivos Ativos</i>	Regras 9, 10, 11, 12
Regras Especiais	Regras 13, 14, 15, 16, 17, 18

Tabela 1 – Resumo das Classificações para Identificação Inicial da Classe dos Dispositivos Médicos. (adaptado de *Medical Devices: Guidance document - Classification of medical devices. 2. 4/1 Rev. 9 June 2001*). (8)

2.2.1. Dispositivos Médicos Não-Invasivos

Regra 1 Todos os dispositivos não invasivos pertencem à classe I, exceto no caso de se aplicar uma das regras seguintes. (Fig.1) (8)

Regra 2 Todos os dispositivos não invasivos destinados à condução ou ao armazenamento de sangue, líquidos ou tecidos corporais, líquidos ou gases com vista à perfusão, administração ou introdução no corpo pertencem à classe IIa: caso possam ser agrupados a um dispositivo médico ativo de classe IIa ou de uma classe superior; caso se destinem a ser utilizados para o armazenamento ou a canalização de sangue ou de outros líquidos ou para o armazenamento de órgãos, partes de órgãos ou tecidos corporais; em todos os outros casos, pertencem à classe I. (Fig.1) (8)

Regra 3 Todos os dispositivos não invasivos destinados a alterar a composição biológica ou química do sangue, outros líquidos corporais ou outros líquidos para perfusão no corpo pertencem à classe IIb, exceto se o tratamento envolver filtração, centrifugação ou trocas de gases ou calor, neste caso pertencem à classe IIa. (Fig.1) (8)

Regra 4 Todos os dispositivos não invasivos que entrem em contacto com a pele lesada: pertencem à classe I, caso se destinem a ser utilizados como barreira mecânica, para compressão ou para absorção de exsudados; pertencem à classe IIb, caso se destinem a ser utilizados sobretudo em feridas que tenham fissurado a derme; pertencem à classe IIa em todos os outros casos, incluindo os dispositivos que se destinam essencialmente a controlar o microambiente de uma ferida. (Fig.1) (8)

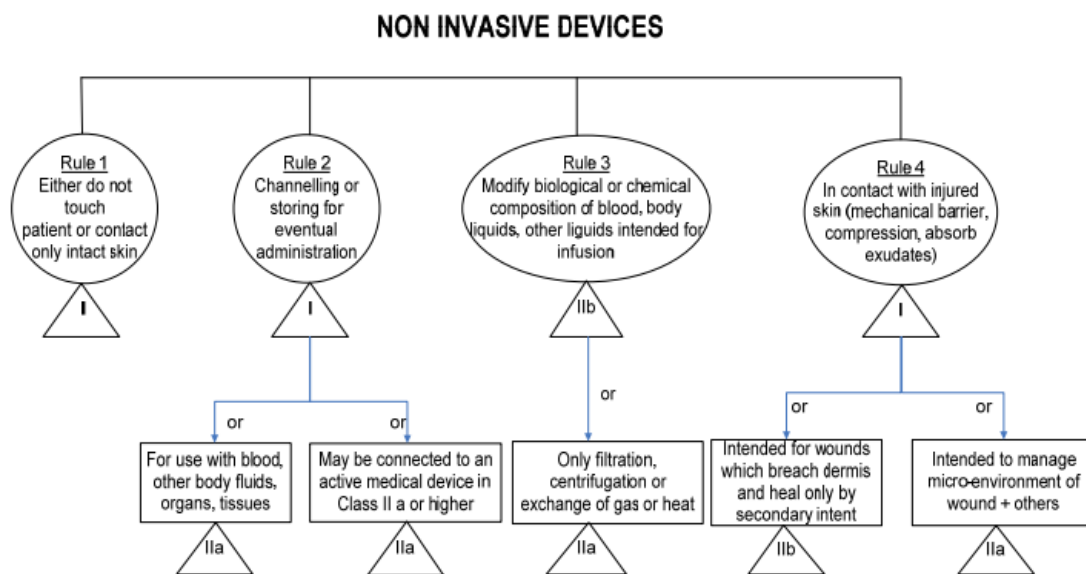


Fig.1 – Classificações para Identificação da Classe dos Dispositivos Médicos Não Invasivos. (8)

2.2.2. Dispositivos Médicos Invasivos

Regra 5 Todos os dispositivos invasivos que dizem respeito aos orifícios do corpo, exceto os de tipo cirúrgico, que não se destinam a ser ligados a um dispositivo médico ativo ou que se destinam a ser ligados a um dispositivo médico ativo da classe I: pertencem à classe I, se forem para utilização temporária; pertencem à classe IIa, se forem para utilização de curto prazo: exceto se utilizados na cavidade oral até à faringe, num canal auditivo até ao tímpano ou numa cavidade nasal, e nestes casos pertencem à classe I; pertencem à classe IIb, se forem para utilização de longo prazo, exceto se utilizados na cavidade oral até à faringe, num canal auditivo até ao tímpano ou numa cavidade nasal, e se não forem suscetíveis de absorção pela membrana mucosa, nestes casos pertencem à classe IIa. Todos os dispositivos invasivos dos orifícios do corpo, exceto os de tipo cirúrgico, que se destinem a ser ligados a um dispositivo médico ativo da classe IIa ou de classe superior, pertencem à classe IIa. (Fig.2) (8)

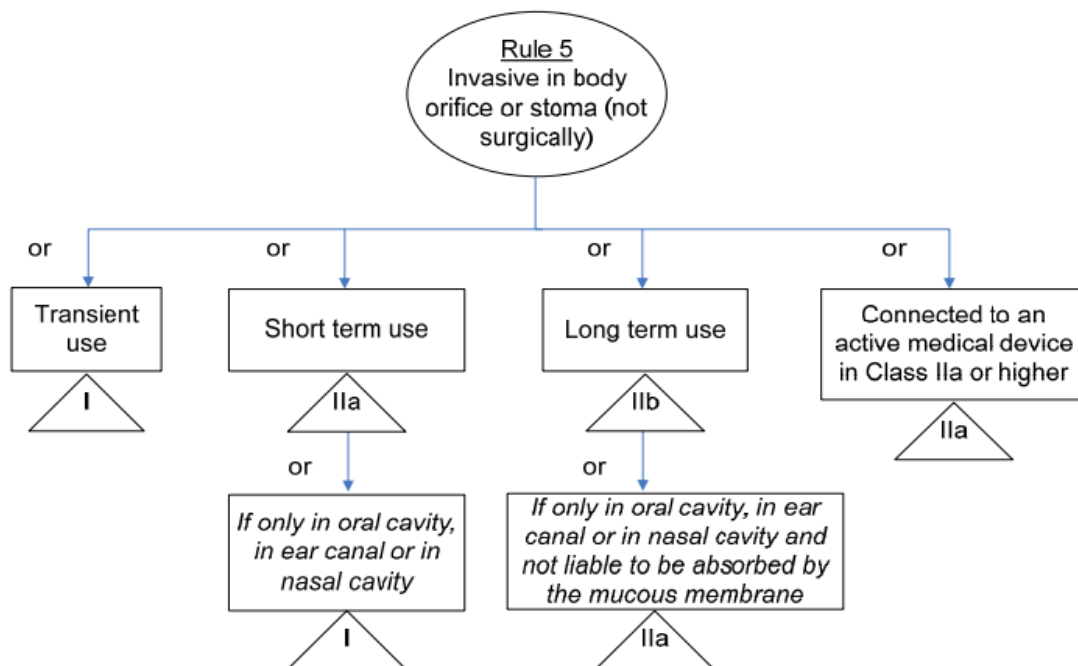


Fig.2 – Classificações para Identificação da Classe dos Dispositivos Médicos Invasivos dos Orifícios do Corpo (exceto cirúrgicos). (8)

Regra 6 Todos os dispositivos invasivos de carácter cirúrgico destinados à utilização temporária pertencem à classe IIa, exceto: se destinados especificamente para controlar, diagnosticar, monitorizar ou corrigir disfunções cardíacas ou do sistema circulatório central, através do contacto direto com essas partes do corpo, nestes casos pertencem à classe III; pertencem à classe I instrumentos cirúrgicos reutilizáveis; pertencem à classe III dispositivos destinados especificamente a serem utilizados em contacto direto com o sistema nervoso central; são de classe IIb dispositivos que se destinam a fornecer energia sob a forma de radiações ionizantes; pertencem à classe IIb dispositivos que se destinam a produzir um efeito biológico ou a serem absorvidos, totalmente ou em grande parte; dispositivos que se destinam à administração de medicamentos por meio de um sistema próprio para o efeito, e se essa administração for efetuada de forma potencialmente perigosa, atendendo ao modo de aplicação, então neste caso o dispositivo pertence à classe IIb. (Fig.3) (8)

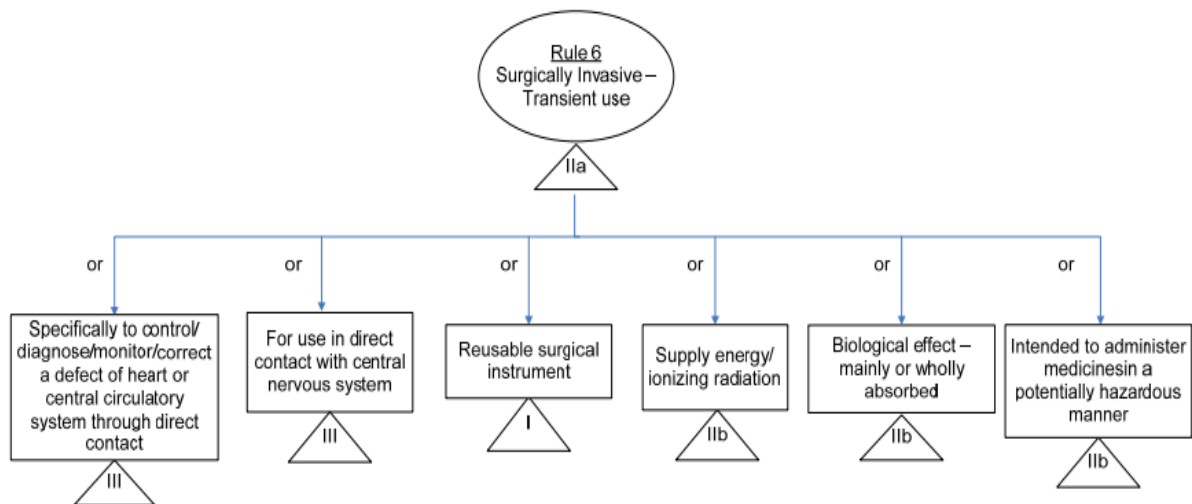


Fig.3 – Classificações para Identificação da Classe dos Dispositivos Médicos Invasivos Cirúrgicos. (8)

Regra 7 Todos os dispositivos invasivos do tipo cirúrgico, com uma utilização de curto prazo pertencem à classe IIa, exceto no caso em que se destinam especificamente a controlar, diagnosticar, monitorizar ou corrigir disfunções cardíacas ou do sistema circulatório central e a entrar em contacto direto com essas partes do corpo, nestes casos pertencem à classe III; pertencem à classe IIb, dispositivos que forneçam energia sob a forma de radiações ionizantes; dispositivos que se destinam a ter um efeito biológico ou a ser total ou parcialmente absorvidos, pertencem à classe III; pertencem à classe IIb, dispositivos que se destinam a sofrer uma transformação química no corpo, exceto os que se destinam a serem colocados nos dentes ou para administrar medicamentos. (Fig.4) (8)

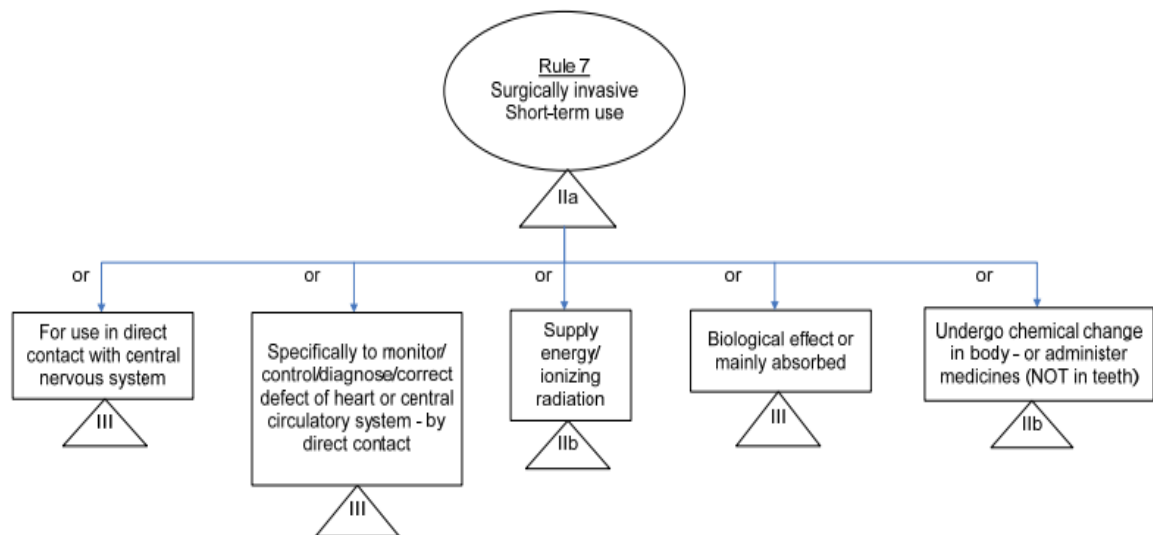


Fig.4 – Classificações para Identificação da Classe dos Dispositivos Médicos Invasivos Cirúrgicos. (8)

Regra 8 Todos os dispositivos implantáveis e dispositivos invasivos de carácter cirúrgico utilizados para longo prazo pertencem à classe IIb, exceto, quando se destinam a serem colocados nos dentes, neste último caso pertencem à classe IIa; pertencem à classe III, dispositivos destinados a serem utilizados em contacto direto com o coração, sistema circulatório central ou o sistema nervoso central; dispositivos que se destinam a ter um efeito biológico ou a ser total ou parcialmente absorvidos, pertencem à classe III; pertencem à classe III, dispositivos que se destinam a sofrer uma transformação química no corpo, exceto se destinados a serem colocados nos dentes ou para administração medicamentos. (Fig. 5) (8)

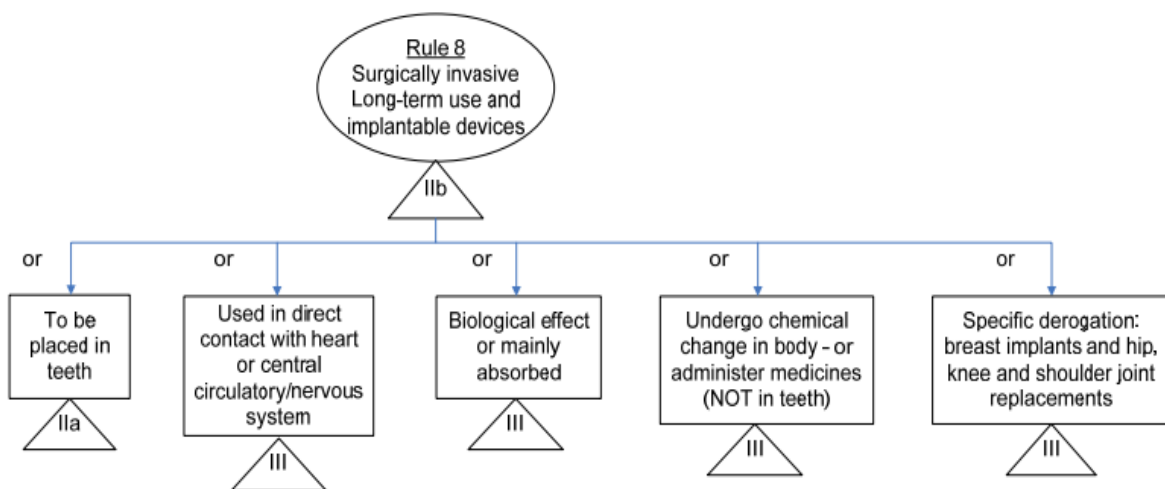


Fig.5 – Classificações para Identificação da Classe dos Dispositivos Médicos Invasivos Cirúrgicos. (8)

2.2.3. Regras Complementares Aplicadas aos Dispositivos Médicos Ativos

Regra 9 Todos os dispositivos terapêuticos ativos que se destinam a fornecer ou a permutar energia pertencem à classe IIa, a não ser que, pelas suas características, sejam suscetíveis de fornecer ou permutar energia para o corpo humano de forma potencialmente perigosa, tendo em conta a natureza, a densidade e o local de aplicação da energia, neste caso pertencem à classe IIb; contudo, são de classe IIb dispositivos ativos destinados a controlar ou a monitorizar o funcionamento de dispositivos ativos de carácter terapêutico, e igualmente de classe IIb dispositivos que influenciam diretamente o funcionamento desses dispositivos. (Fig. 6) (8)

Regra 10 Os dispositivos ativos para diagnóstico pertencem à classe IIa: caso se destinam a fornecer energia que será absorvida pelo corpo humano. Exceto se a sua função for a iluminação do corpo do doente no espectro visível; caso se destinem a visualizar in vivo a disseminação de produtos radio-farmacêuticos; caso se destinem a permitir o diagnóstico, direto ou o acompanhamento de processos fisiológicos vitais, a não ser que se destinem especificamente ao controlo de parâmetros fisiológicos vitais cujas variações possam dar origem a um perigo imediato para o doente, como é o caso das variações do ritmo cardíaco, da respiração e do funcionamento do SNC, em todos estes casos os dispositivos pertencem à classe IIb. Os dispositivos ativos destinados à emissão de radiações ionizantes, para efeitos de diagnóstico ou radiologia terapêutica, incluindo os dispositivos destinados ao respetivo controlo e monitorização ou que influenciam diretamente o seu funcionamento, pertencem à classe IIb. (Fig. 6) (8)

Regra 11 Todos os dispositivos ativos destinados à administração e/ou eliminação de medicamentos, líquidos corporais ou outras substâncias para/do corpo humano pertencem à classe IIa, exceto se realizado de forma potencialmente perigosa, atendendo à natureza das substâncias e à parte do corpo envolvida, bem como ao modo de aplicação, neste caso pertencem à classe IIb. (Fig. 6) (8)

Regra 12 Todos os restantes dispositivos ativos pertencem à classe I. (Fig. 6) (8)

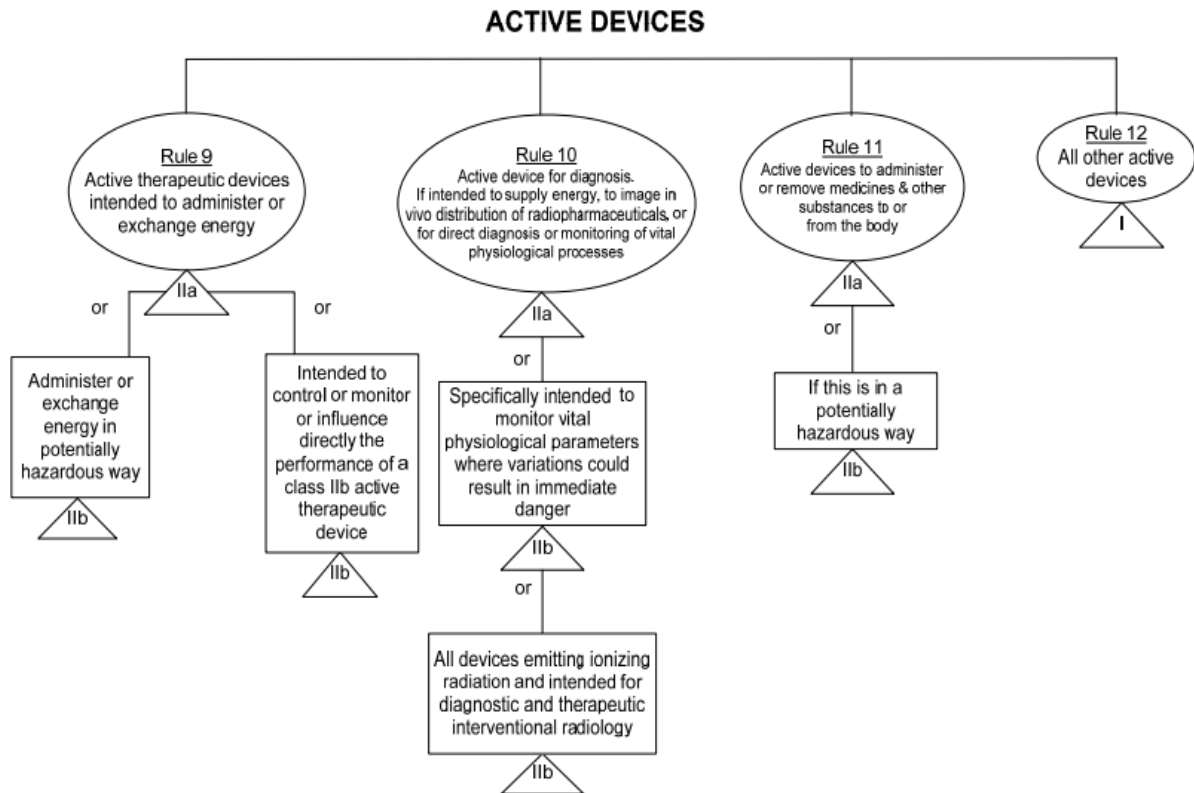


Fig.6 – Classificações para Identificação da Classe dos Dispositivos Médicos Ativos. (8)

2.2.4. Regras Especiais

Regra 13 Todos os dispositivos de que faça parte integrante uma substância que quando utilizada separadamente, possa ser considerada medicamento (na aceção da definição constante do artigo 1.º da Diretiva 2001/83/CE) e que seja suscetível de exercer uma ação complementar à ação do dispositivo, sobre o corpo humano, pertencem à classe III. Todos os dispositivos que incluam, como parte integrante, uma substância derivada do sangue humano pertence à classe III. (Fig. 7) (8)

Regra 14 Todos os dispositivos utilizados na contraceção ou na profilaxia da transmissão de doenças por contacto sexual pertencem à classe IIb, a não ser que se trate de dispositivos implantáveis ou de dispositivos invasivos destinados a uma utilização de longo prazo, neste caso pertencem à classe III. (Fig. 7) (8)

Regra 15 Todos os dispositivos especificamente destinados a desinfetar, limpar, lavar e, se necessário, hidratar lentes de contacto pertencem à classe IIb. Todos os dispositivos especificamente destinados a desinfetar dispositivos médicos pertencem à classe IIa. No entanto, esta regra não se aplica aos produtos destinados à limpeza física, de outros dispositivos médicos que não sejam

lentes de contacto. A menos que sejam especificamente destinados a desinfetar dispositivos invasivos, neste último caso pertencem à classe IIb. (Fig. 7) (8)

Regra 16 Os dispositivos médicos especificamente destinados ao registo de imagens radiográficas de diagnóstico pertencem à classe IIa. (Fig. 7) (8)

Regra 17 Todos os dispositivos cujo o fabrico integrou tecidos ou derivados de origem animal, classificam-se como dispositivos de classe III. (Fig. 7) (8)

Regra 18 Esta regra serve apenas para sacos de sangue. Em derrogação ao que está descrito nas anteriores regras, os sacos para sangue pertencem à classe IIb. (Fig. 7) (8)

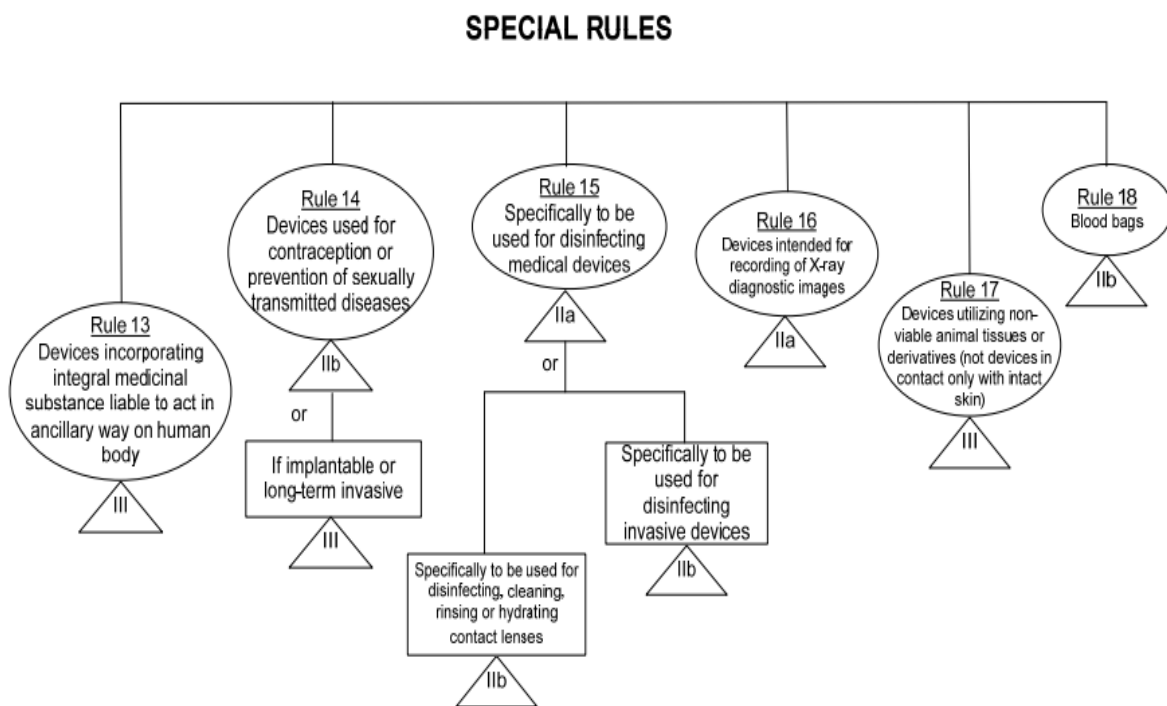


Fig.7 – Classificações para Identificação da Classe dos Dispositivos (Regras Especiais). (8)

2.3. Dispositivos Médicos Combinados

De acordo com a MEDDEV 2. 4/1 Rev. 9 Junho 2010, a regra de classificação que mais frequentemente se aplica aos DMs combinados é a regra 13, que define a utilização de dispositivos com substâncias como parte integrante e que possam ser utilizados separadamente. (8)

Segundo a alínea 3 do Artigo 1.º da Diretiva 93/42/EEC do Conselho de 14 de Junho de 1993, “*um dispositivo médico que se destine a administrar um medicamento, é regida por essa diretiva. Como exemplo, tem-se a utilização de uma seringa para administrar um medicamento. Contudo, se a comercialização é feita como um único produto integrado, destinado a ser utilizado apenas nessa associação e sem efeitos reutilizáveis, considera-se que esse produto é abrangido pela Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001*”.

Por outro lado, segundo a alínea 4 do Artigo 1.º da Diretiva 93/42/EEC do Conselho de 14 de Junho de 1993, um DM que contenha um medicamento, como parte integrante, mas, se utilizado separadamente, tem uma ação acessória, então nesse caso este dispositivo será abrangido pela Diretiva 93/42/EEC do Conselho de 14 de Junho de 1993.

É importante salientar que um DM com uma substância medicinal como parte integrante, é assim considerado apenas quando ambos são física e/ou quimicamente combinados no momento da administração, isto é, em utilização, implantação ou aplicação.

Deste modo, seguem alguns exemplos de DMs que incorporam medicamentos com ação acessória: (18)

- _ Cateteres revestidos com heparina ou antibióticos;
- _ Sacos de sangue contendo anticoagulantes e agentes de conservação;
- _ Preservativos contendo espermicida;
- _ Soluções para irrigação oftalmológica com componentes para o suporte do metabolismo das células da córnea;
- _ Material de penso com agentes antibacterianos;
- _ Stent coronário farmacológico;
- _ Agentes para o transporte, nutrição e armazenamento de órgãos destinados ao transplante que atuem por meios físicos, ou mecânicos, ou que contenham uma substância ativa cuja ação é acessória à do dispositivo.

2.4. Processo de Certificação de Dispositivos Médicos

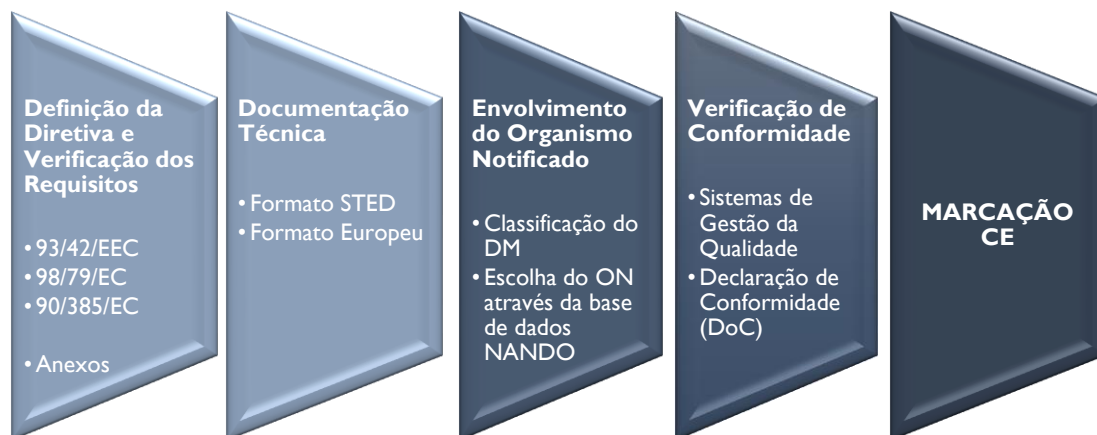


Fig. 8 – Síntese do Processo de Aprovação até à Marcação CE. (adaptado de *Certification and registration. Medical devices on the European Market. Topstart, October 2013*). (13)

2.4.1. Definição da Diretiva Aplicável e Verificação dos Requisitos

A definição da Diretiva a aplicar a um DM é o ponto fulcral no processo de certificação, o que implica um conhecimento do modo de ação e do propósito de utilização designado pelo fabricante.

As Diretivas que abrangem os DMs são: a Directiva 93/42/CEE do Conselho de 14 de Junho de 1993 (4), a Diretiva 90/385/EEC do Conselho de 20 de Junho de 1990 (5) e a Diretiva 98/79/EC do Conselho de 27 Outubro de 1998. (Fig. 8) (6)

Para dispositivos médicos em que a classificação é bastante ambígua, tendo por base o Anexo IX, Secção III da Diretiva 93/42/EEC do Conselho de 14 de Junho de 1993, foi elaborado em 2015, um documento intitulado *Manual On Borderline And Classification In The Community Regulatory Framework For Medical Devices*, com a finalidade de ser consultado pelas autoridades competentes e fabricantes dos diferentes EM. Este documento visa clarificar os casos em que o DM se encontra na fronteira entre regulamentações, pois uma interpretação desigual da legislação, poderá incorrer em riscos para a saúde pública, assim como em implicações financeiras negativas para os fabricantes. (19)

2.4.2. Preparação da Documentação Técnica

O dossier técnico compreende toda a documentação necessária para a avaliação de um DM, e deve conter uma compilação exaustiva dos requisitos essenciais e relevantes do DM. (9)

A elaboração da documentação técnica é da total responsabilidade do fabricante, assim como a sua atualização permanente. Deve integrar todos os requisitos previstos nas diretivas aplicáveis e sempre disponível para consulta por parte das Autoridades Competentes ou ON. (9)

Esta documentação deve ser armazenada e arquivada num local seguro e de preferência no local de produção, por um período mínimo de, pelo menos, 5 anos após o fabrico do último produto. No caso em que o fabricante não é europeu, a documentação poderá ficar guardada no Representante Autorizado na União Europeia. (9)

Para DM de classe I estéreis, ou com função de medição, classe IIa, IIb e classe III é imprescindível a avaliação e revisão do ON, contudo para DM de classe I, o mesmo não é exigido (Tabela 2), no entanto a elaboração do dossier técnico tem de estar concluída antes da colocação do DM no mercado, para que possa ser inspecionado ou auditado a qualquer momento. Os DM de classe I caracterizam-se por ter um dossier técnico menos extenso e complexo, devendo, no entanto, integrar toda a informação relevante para a sua colocação no mercado. (9,20)

O tipo de documentação a preparar para os dispositivos médicos de classe I estéreis, ou com função de medição, classe IIa, IIb e III, é diferente. Para DM de classe III é preparado um Dossier de *Design*, com informação bastante detalhada e mais complexa, ao passo que para os restantes tipos de DM, é elaborado um Dossier Técnico, igualmente detalhado, contudo de diferente extensão. (20)

Existem duas orientações na estruturação da documentação técnica: por via do *Coordination of Notified Bodies Medical Devices (NB-MED)*, designado como europeu, ou por via da *Global Harmonization Task Force (GHTF) Study Group* designado formato STED (*Summary Technical Documentation*). (20)

O primeiro organismo, criado em 2000, emitiu uma recomendação NB-MED/2.5.1/Rec5, que visa clarificar e orientar todos os *stakeholders* envolvidos, relativamente à documentação técnica e informação a integrar nos dossiers. Neles devem constar a: (21)

- i. Descrição geral do DM;
- ii. Descrição do uso pretendido e da utilização do DM;

- iii. Para DMs que incorporam substâncias ativas, deverá ser clarificado o objetivo da inclusão da substância ativa e o seu modo de ação;
- iv. Para DM que incorporam materiais de origem animal, deverá ser incluído riscos adicionais e benefícios associados;
- v. Para DM que requerem considerações especiais, nas quais são objeto de preocupações emergentes (ex. uso de latex que potencialmente podem conduzir a reações alérgicas);
- vi. Descrição do método de fabrico;
- vii. Descrição dos acessórios, adaptadores e outros DM ou equipamento e outras interfaces que se destinam a ser utilizados em combinação com o dispositivo;
- viii. Classificação do DM ao abrigo da Diretiva relevante, integrando uma breve justificação para essa classificação.

- Requisitos Técnicos

- i. Identificação de requisitos técnicos, na qual o fabricante deve identificar claramente a diretiva subjacente;
- ii. Soluções adotadas para cumprir os requisitos europeus;
- iii. Normas aplicadas, na qual o fabricante demonstra a conformidade do DM através do cumprimento de determinadas Diretivas.

- Conceção (Design)

- i. Resultado da análise de risco, que deve incluir todos os riscos possíveis e previsíveis de ocorrer com o DM, juntamente com as medidas preventivas;
- ii. Especificação de materiais e fabrico/processos especiais, onde o fabricante deve descrever os materiais utilizados na conceção do DM;
- iii. Especificações, desenhos e diagramas dos circuitos dos componentes, sub-montagens e produto final incluindo material de acondicionamento, quando apropriado;
- iv. Especificações dos testes, verificações e ensaios realizados;
- v. Desempenho e compatibilidade pretendida pelo fabricante, onde descreve indicações de segurança e operacionalização correta do DM;
- vi. Rotulagem, incluindo o folheto de instruções;
- vii. Prazo de validade/tempo de vida do DM;
- viii. Resultados de *Bench Testing*, incluindo estudos in vitro/em animais, validação de software e resultados de processos especiais como por exemplo esterilização);

- ix. Dados clínicos, incluindo dados de experiências de mercado com o mesmo ou outros DM, investigações clínicas prospetivas e informação da literatura científica;
- x. Documentação e notificação de alterações do design, juntamente com as suas justificações de alteração.

- Detalhes administrativos

- i. Declaração de conformidade;
- ii. Aplicação da avaliação da conformidade;
- iii. Declaração de não existência de outro ON envolvido na avaliação da conformidade;
- iv. Relatórios e decisões do ON;
- v. Procedimento de revisão sistemática do processo de pós-comercialização.

O segundo organismo, é constituído pela União Europeia, Japão, Canadá, Austrália e Estados Unidos, criado em 1992, com o principal objetivo de garantir uma harmonização e uniformização global da documentação técnica requerida nestes países. A orientação STED torna-se mais vantajosa do que a NB-MED/2.5.1/Rec5, na medida em que facilita a uniformização da documentação, essencialmente para empresas multinacionais, na preparação de um exemplar de documentação técnica sabendo-se, à partida que será aceite e reconhecido por outros países. Nestes dossiers devem constar: (25)

- Descrição do DM, uso pretendido e regra de classificação;

- a. Especificação do produto;
- b. Referência a dispositivos similares anteriormente aprovados.

- Rotulagem

- a. Folheto de instruções;
- b. Material promocional.

- Informação sobre a conceção (*design*) e fabrico

- a. Design do DM;
- b. Processo de fabrico;
- c. Local de fabrico e design.

- *Checklist* dos requisitos europeus.

- Análise do risco e resumo do controlo realizado.

- Verificação e Validação do produto
 - a. Geral (sumário dos resultados de verificação e estudos de validação efetuados para demonstrar a conformidade com os requisitos europeus);
 - b. Biocompatibilidade;
 - c. Substâncias ativas;
 - d. Segurança biológica (ex. materiais de origem humana ou animal) utilizados no DM;
 - e. Esterilização;
 - f. Verificação e validação do *software*;
 - g. Estudos em animais;
 - h. Evidência clínica.

Segundo o artigo XI, da alínea 12 da Diretiva 93/42/CEE do Conselho de 14 de Junho de 1993, a documentação técnica deve ser redigida na língua oficial do fabricante ou numa outra língua comunitária acordada entre o fabricante e o ON. (4)

2.4.3. Envolvimento do Organismo Notificado na Verificação da Conformidade

Os ONs são organismos jurídicos, independentes presentes em cada EM, na qual a principal função é prestar um serviço aos fabricantes na avaliação da conformidade dos DMs, tendo por base a regulamentação europeia, com a finalidade de obtenção da marcação CE. (9)

Os ONs são frequentemente auditados e inspecionados pelas Autoridades Competentes, por forma a garantir o cumprimento dos pressupostos exigidos na legislação. São avaliadas as suas competências, imparcialidade, transparência, integridade, independência e sigilo profissional. (22)

A escolha do ON é realizada pelo fabricante e poderá ser feita com o auxílio de uma base de dados NANDO (*New Approach Notified and Designated Organisations*) criada pela Comissão Europeia, com o propósito de auxiliar os fabricantes a identificar com maior facilidade os ONs existentes no EM pretendido para a comercialização. (9)

A avaliação da conformidade passa pela análise da documentação técnica do DM, com identificação prévia da classe e dos anexos das Diretivas que o designam. Como é possível

analisar na Tabela 2, onde ilustra as diferentes diretivas aplicáveis aos DMs, com a categoria e as classes existentes. Por conseguinte, existem DMs que não necessitam da atuação do ON na avaliação da conformidade, como é o caso dos DMs de classe I e dos Dispositivos de Diagnóstico *In Vitro* de baixo risco. Nestes casos, compete ao fabricante a avaliação de conformidade, garantindo a aplicação de todas as normas, legislações e diretivas europeias, para a comercialização do DM, sendo necessário o preenchimento, da Declaração de Conformidade (DoC), em que atesta o seguimento dessas normas regulamentares. (20)

Por outro lado, para DMs de classe I estéreis, ou com função de medição, classe IIa, IIb e classe III, é obrigatória a intervenção de um ON, para atestar a conformidade dos mesmos. (20)

DIRETIVA UE	CATEGORIA DO DM	CLASSE/LISTA	ENVOLVIMENTO ON
93/42/EEC	DM Baixo Risco	Classe I	X
		Classe I (estéril)	✓
		Classe I (função de medição)	✓
	DM Médio Risco	Classe IIa	✓
		Classe IIb	✓
DM Alto Risco	Classe III Dispositivos Médicos Combinados	✓	
98/79/EC	DIV Alto Risco	Anexo II Lista A	✓
		Anexo II Lista B	✓
		Autodiagnóstico	
	DIV Baixo Risco	Outro	X
90/385/EC	AIMD	Não aplicável	✓

Tabela 2 – Síntese das Diretivas, Categorias, Classes/Listas e Envolvimento do ON no processo de aprovação de um DM (adaptado de *Certification and registration. Medical devices on the European Market. Ttopstart, October 2013*). (20)

Os ONs podem estar presentes numa outra vertente regulamentar global dos DMs, com intervenção na escrita e implementação de ISOs (*International Organization for Standardization*). Estes documentos visam garantir uma harmonização internacional em vários setores. No dos DMs, pode-se destacar a ISO 13485, que assenta em normas importantes

para os fabricantes, na garantia de um Sistema de Gestão de Qualidade adequado e robusto. (Fig. 9) (9, 22)

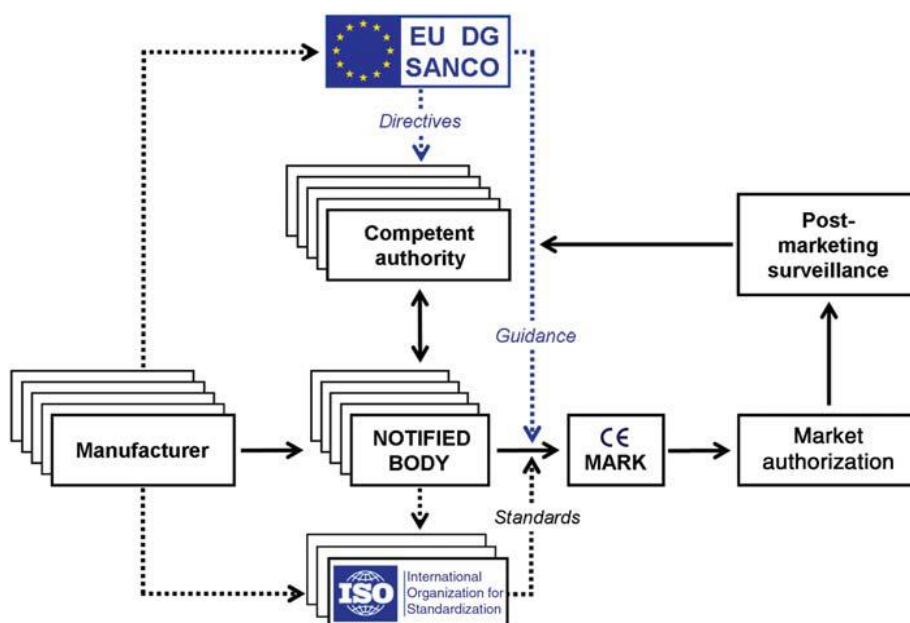


Fig. 9 – Processo de Autorização de Entrada no Mercado de um DM, com a Intervenção de todos os Organismos Regulamentares. *DG SANCO - Directorate General for Health and Consumer Affairs. (22)

Os ONs estão, adicionalmente, envolvidos no processo de vigilância do pós-mercado de um DM. Em 2013, foi criada uma Recomendação da Comissão Europeia, (2013/473/EU), de 24 de setembro de 2013, por forma a harmonizar o processo de vigilância do pós-mercado, abrangendo normas para as auditorias e avaliação dos fabricantes pelos ONs. Esta recomendação permitiu aos ONs efetuarem auditorias não anunciadas aos fabricantes, por forma a garantir a *compliance* regulamentar ao nível da obtenção dos requisitos essenciais.

Uma outra recomendação incidiu no processo de auditoria dos ONs na qual deveria ser conduzido por, pelo menos 2, auditores, com uma duração de, pelo menos 1 dia, e com uma regularidade de pelo menos 1 vez de 3 em 3 anos.

Estas auditorias poderiam ser realizadas em qualquer entidade envolvida no processo de certificação, tanto no fabricante, nas empresas subcontratadas ou nos fornecedores. (9)

Em 2015, estavam registados cerca de 50 ONs na Europa. (22) Contudo, este número engloba ONs que regulamentam outro tipo de produtos, abrangidos por outras diretivas, para além das descritas até então. Esta informação pretende apenas ilustrar a existência de um número particularmente interessante de ONs na Europa.

2.4.4. Marcação CE

Após o processo de avaliação de conformidade, o ON atesta a certificação do DM, com a Marcação CE.

A Marcação CE atesta a conformidade ao nível da segurança, higiene e proteção dos produtos comercializáveis no Espaço Económico Europeu (EEE), que significa *Conformité Européene* (Conformidade Europeia) e, tal como descrito no Anexo XII da Diretiva 93/42/EEC do Conselho de 14 de Junho de 1993, tem de seguir regras restritas de aplicação no produto, ao nível do *design*.

Deve conter exatamente a mesma dimensão vertical e não pode exceder os 5 mm. Caso a marcação seja reduzida ou ampliada, as proporções devem ser mantidas. (Fig. 10) (4)

No caso, de não ser legível ou visível no produto, deve ser integrada na embalagem do produto e no documento de instruções de utilização. (23)

A marcação CE, deve conter a identificação do ON que o avaliou, que implica o aparecimento de quatro dígitos junto à sigla (tal como hipoteticamente elaborado na imagem seguinte). (23)



Fig. 10 – Exemplo do símbolo de marcação CE com a identificação do ON.

O passo seguinte, após a certificação do DM, é o seu registo nas Autoridades Competentes dos EM, onde se pretende comercializar o DM. E, quando aplicável, na base de dados EUDAMED, criada pela União Europeia, em maio de 2001. A EUDAMED visa a partilha de informação relativa aos fabricantes, representantes, DM autorizados, dados relacionados com certificados emitidos, e/ou modificados, suspensos, retirados ou recusados e dados relativos ao processo de vigilância pós-mercado. Contudo, atualmente apenas as Autoridades Competentes têm acesso à informação contida na base de dados. (24)

2.5. Conceitos Chave do Recente *Draft* da Regulamentação dos Dispositivos Médicos (MDR)

A 27 de junho de 2016 o Conselho da União Europeia, publicou uma versão preliminar do novo regulamento dos DMs. (12)

Espera-se que entre em vigor no final de 2019 ou início de 2020, com a publicação da versão final em 2016 ou 2017, incorrendo de um período de transição de 3 anos. (12)

Sumariamente, as principais alterações regulamentares serão: (12)

- Ao nível dos fabricantes: aqueles que pretendam comercializar DMs na Europa, terão de garantir um sistema de gestão de risco e de gestão de qualidade. Contudo, os fabricantes de DMs de Classe I (auto-certificáveis), estão isentos da obrigatoriedade de sistema de gestão de qualidade avaliados por um ON;
- Ao nível das evidências clínicas: os fabricantes poderão contar com produtos equivalentes, sob condições restritas;
- Ao nível da rotulagem: o DM passará a ser identificado com um código de “Identificação do Dispositivo Único (UDI), que deverá constar em todos os DM;
- Ao nível das cadeias de distribuição: existirá um maior controlo, ao nível dos requisitos para os importadores, distribuidores e representantes autorizados; sendo também introduzidos novos propósitos para os importadores e representantes autorizados;
- Inserção de uma nova linha de produto: em que dispositivos do Anexo XV e seus acessórios, bem como alguns acessórios para produtos esterilizados terá que cumprir com os requisitos de MDR;
- Ao nível dos ONs: na qual a atividade dos ONs deixará de ser "parceiro da indústria" para passar a ser "órgão de policiamento";
- Ao nível das Autoridades Competentes: terão as suas responsabilidades aumentadas, no sentido em que serão os controladores dos DM com problemas identificados, sendo necessária uma supervisão aos fabricantes externos à UE, que pretendam comercializar DMs no mercado europeu.

Com a esta nova abordagem, prevê-se a resolução e harmonização de muitos dos aspetos negativos da atual regulamentação europeia.

3. APROVAÇÃO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS SEGUNDO A FDA

Nos EUA, o mercado dos DMs tem crescido significativamente ao longo dos anos. Num estudo efetuado pela FDA, estima-se que mais de 8000 DMs sejam colocados, por ano no mercado americano. (26)

A FDA, concedeu ao *Center for Devices and Radiological Health (CDRH)*, a responsabilidade de avaliação da aprovação de pré-mercado (PMA) dos DMs, assim como a orientação das empresas para a aplicação das boas práticas de fabrico e de vigilância de pós-mercado. (26)

De acordo com o documento redigido pelo *The Global Harmonization Task Force*, a FDA utiliza o sistema universal de classificação de DMs, tendo por base a avaliação do risco associado à utilização do mesmo. Sendo que, dispositivos de classe I estão associados a baixo risco de utilização, dispositivos de classe II associados ao risco moderado, e por fim, dispositivos de classe III, conhecidos como de elevado risco de utilização. São, adicionalmente classificados de acordo com a sua intenção de utilização e indicação terapêutica para a qual está designado. (27)

A classificação correta de um DM é o passo essencial para uma eficaz e rápida aprovação. O pedido de avaliação para aprovação de um DM pode ser efetuado através duas vias: (Fig. 11)

- notificação de pré mercado (sob a via de aprovação 510 (k) – para alguns DM de classe I e classe II (ambas as classes podem estar ou não isentas deste processo);
- submissão de aprovação de pré-mercado (sob a via de avaliação PMA- para DM de classe III ou *de Novo*).

3.1. Processo de Notificação de Pré-Mercado (Via 510(k))

Dispositivos de classe I ou II podem estar ou não isentos do processo de notificação de pré-mercado. (27)

No caso em que os DM estão isentos do processo de notificação de pré-mercado, estão sujeitos às limitações de isenção, cobertos pela regulamentação 21CFR (862-892). (27)

Neste caso, o fabricante necessita de garantir que o DM foi fabricado de acordo com as GMPs (*Good Manufacturing Practices*), sendo necessário o registo e listagem do mesmo, antes da sua comercialização. (Fig. 11) (27)

Para DM não isentos do processo de notificação de pré-mercado, terá de ser feita uma comparação de regulamentações onde o fabricante tem de garantir que um DM já existente no mercado (conhecido como “Predicado”), é similar ao seu relativamente à eficácia e segurança. Adicionalmente, tem de garantir que o DM Predicado não foi aprovado segundo uma submissão PMA. Assim, este processo é regulamentado pela via 510(k). (Fig. 11) (28)

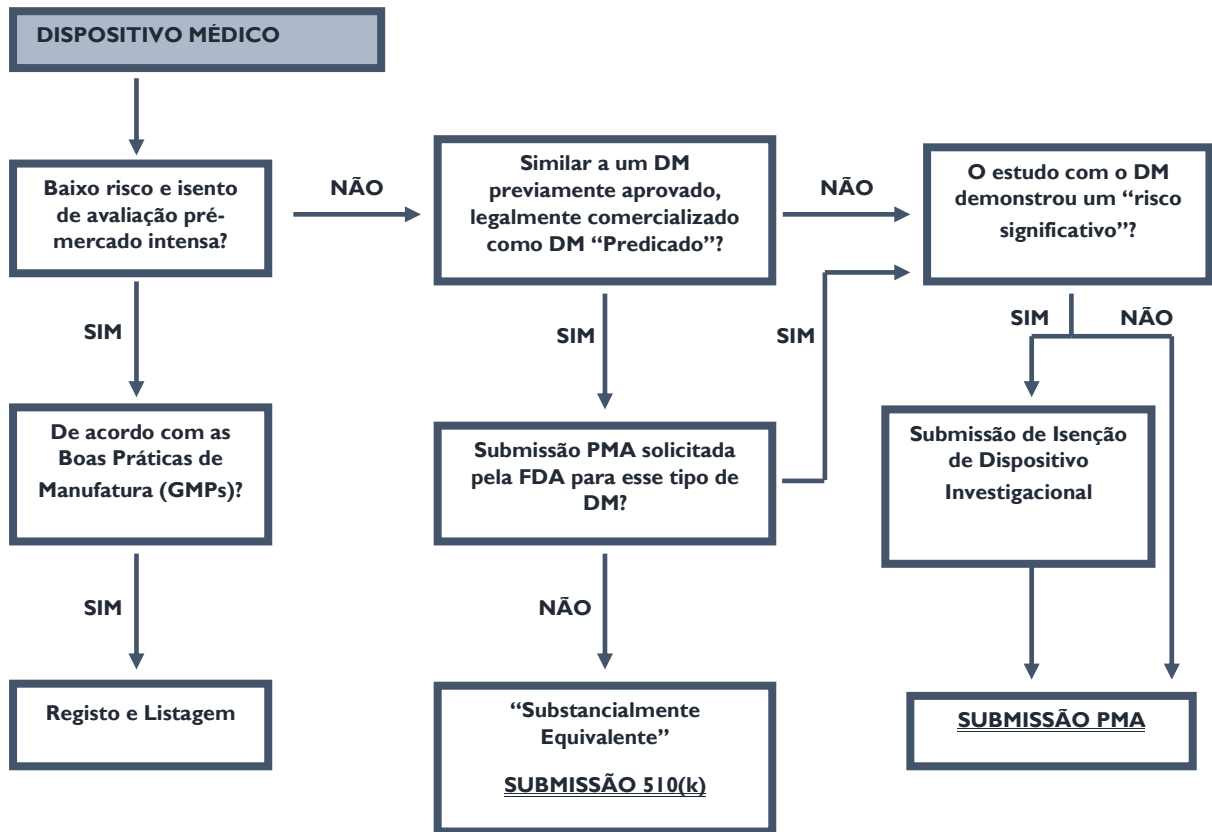


Fig. 11 – Processo de Aprovação de DM pela FDA. (adaptado de *Challenges in Evaluating and Standardizing Medical Devices in Health Care Facilities*. Vol. 33 No. 6 (June 2008).) (26)

Neste sentido, a FDA criou uma base de dados (consultável no site: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpdc/classification.cfm>) onde os fabricantes podem obter informação relativa aos DMs previamente aprovados, com a finalidade de auxiliar na classificação e determinação de isenção, assim como na identificação de um DM Predicado. (27)

O processo de notificação de pré-mercado está bem descrito no Subcapítulo E do ato CFR21, com a descrição dos requisitos, de toda a informação e documentação necessária, com fim a demonstração da equivalência substancial. Esta documentação será entregue à FDA, contendo: (29)

1. O nome do dispositivo, incluindo o *trade name* ou *proprietary name* ou o nome usual do DM;
2. O número de registo do promotor, se aplicável, que submete a notificação pré-comercialização;
3. A classe aplicável ao DM, segundo a secção 513 do CFR 21;
4. As medidas tomadas pelo promotor para cumprir os requisitos do CFR 21, ao abrigo da secção 514;
5. Os rótulos, rotulagens e publicidade que descrevem o DM, com a sua utilização pretendida, e instruções de utilização. Quando aplicável, podem ser apresentadas fotografias ou desenhos do DM;
6. Uma declaração indicando que o dispositivo é semelhante e/ou diferente de outros produtos comparáveis, acompanhada de dados que apoiem a informação da declaração. Essas informações podem incluir a identificação de outros produtos, materiais, desenhos, ou descrição do funcionamento do DM;
7. Quando o promotor pretende comercializar um DM que sofreu uma alteração ou modificação significativa ou no caso de o DM estar destinado a ser comercializado para uma nova indicação ou uma nova utilidade, é necessária a apresentação de uma notificação de pré-mercado assente na preocupação e conhecimento das implicações dessas alterações na segurança e eficácia do DM;
8. Um resumo onde conste:
 - a. O nome do promotor, endereço, número de telefone, nome pessoa de contacto, bem como a data em resumo foi preparado;
 - b. O nome do DM, incluindo o *trade name* se for o caso, o nome comum ou vulgar, e o nome de classificação, se conhecidos;
 - c. Uma identificação do dispositivo previamente comercializado, à qual o promotor afirma equivalência. O DM Predicado tem que ter sido que foi previamente comercializado antes a 28 de maio de 1976, ou reclassificado de classe III para classe II ou I;
 - d. A descrição do DM que é alvo de notificação de pré-mercado, como o rótulo ou material, incluindo uma explicação de quais as funções do DM, os conceitos científicos que formam a base para o DM, e as características físicas e de desempenho significativas do mesmo, tais como a conceção do dispositivo, o material utilizado, e as propriedades físicas;
 - e. A indicação do uso pretendido do DM que é alvo de notificação de pré-mercado, incluindo uma descrição geral das doenças ou condições na qual o

- DM irá diagnosticar, tratar, prevenir, curar, ou mitigar, incluindo uma descrição, se for caso, da população de doentes para os quais o dispositivo se destina;
- f. Se o dispositivo tem as mesmas características tecnológicas (ou seja, *design*, material, composição química, fonte de energia) comparativamente ao Predicado;
 - g. Uma breve discussão dos ensaios não clínicos apresentados, referenciando, ou invocando essa informação na apresentação de notificação de pré-mercado, na determinação da equivalência substancial;
 - h. Uma breve discussão dos ensaios clínicos submetidos, referenciando, ou invocando essa informação na apresentação de notificação de pré-mercado, na determinação da equivalência substancial. Esta discussão deve incluir, quando aplicável, uma descrição dos doentes na qual o DM foi testado, uma discussão sobre os dados de segurança e eficácia obtidos, referência específica aos efeitos adversos e complicações, e quaisquer outras informações a partir de ensaios clínico relevantes na determinação da equivalência substancial;
 - i. As conclusões dos ensaios não-clínicos e clínicos que demonstram que o dispositivo é mais seguro, eficaz, e funcional do que o DM Predicado.
9. Uma declaração em como o promotor acredita que, com o seu melhor conhecimento, todos os dados e informações apresentadas na notificação de pré-comercialização, são verdadeiras, e que nenhum fato relevante foi omitido.

Num prazo máximo de 90 dias o fabricante receberá uma carta indicando se o dispositivo é considerado SE (Substancialmente Equivalente). Se a resposta for positiva o fabricante poderá iniciar a comercialização do DM, desde que garanta que está preparado para uma possível inspeção pela FDA; no caso de a resposta ser negativa, o fabricante pode argumentar com documentação adicional. (27)

Estima-se que em 2014, cerca de 74% dos dispositivos de classe I estavam isentos do processo de notificação pré-mercado. (27)

3.2. Processo de Submissão para Aprovação Pré-Mercado (Via PMA)

Os DM de classe III, de elevado risco, terão de passar por um processo de submissão PMA.

Dependendo se o DM tem um risco significativo, a FDA pode entender que é necessária uma submissão IDE (Investigational Device Exemption). Isto ocorre quando uma empresa tem por finalidade ampliar a indicação de um dispositivo ou implementar alterações significativas nas suas instruções de utilização. Deve ser relatada toda a informação sobre o desenho e qualidade do DM, assim como o(s) protocolo(s) do(s) estudo(s) clínico(s) que se propõem a realizar. Num prazo máximo de 30 dias, o fabricante obterá resposta da FDA. (Fig. 11) (30)

Para a FDA conceder a PMA de um DM de elevado risco (Classe III) é necessário o fabricante promover ensaios clínicos pivotais, no entanto para DMs de *Novo* as exigências são maiores e, não só ensaios clínicos pivotais são requeridos, como por vezes ensaios clínicos piloto. (30)

O propósito dos ensaios clínicos piloto está no estabelecimento da segurança e na definição do desenho/conceção do estudo pivotal. Esta fase, integra menos de 100 doentes, tratados em poucos centros. O principal objetivo é a definição da população de doentes na qual a sua aplicação é segura e eficaz. Para um DM, como por exemplo um *stent* farmacológico, a FDA requer um ensaio clínico piloto prospetivo, randomizado, controlado. (30)

3.3. Definição de Produto Combinado

Segundo a regulamentação 21 CFR 3.2 (e), um produto combinado é considerado como: (31)

- a. Dois ou mais componentes, isto é, medicamento/dispositivo, biológico/dispositivo, medicamento/biológico ou medicamento/dispositivo/biológico, que se encontrem física ou quimicamente combinados ou misturados e produzidos como um único elemento;
- b. Dois ou mais produtos distintos contidos numa única embalagem ou como uma unidade composta por dispositivo/medicamento, dispositivo/biológico ou biológico/medicamento;
- c. Um medicamento, dispositivo ou biológico embalados separadamente, que de acordo com o plano investigacional ou o propósito de rotulagem, se destina a ser aprovado individualmente como sendo um medicamento, dispositivo ou biológico, na qual

ambos são necessários para alcançar a utilidade, indicação e efeito pretendido. Neste caso, a aprovação e rotulagem do novo produto aprovado terá de ser alterada, de forma a explicitar a mudança do uso pretendido, forma farmacêutica, via de administração, ou alteração significativa da dose;

- d. Qualquer medicamento, dispositivo ou produto biológico investigacional embalados separadamente, que de acordo com a descrição da rotulagem é para utilização somente com outro produto individualmente especificado, como um medicamento, dispositivo ou produto biológico, onde ambos são necessários para alcançar o uso, indicação ou efeito pretendidos.

3.3.1. Definição de Medicamento

Segundo a secção 201(g) da FD&C Act (21 USC 321(g)), entende-se como medicamento:
(32)

- a. Um composto reconhecido na Farmacopeia Oficial dos Estados Unidos, na Farmacopeia Homeopática Oficial dos Estados Unidos, no Formulário Nacional Oficial, ou em qualquer outro suplemento;
- b. Um composto destinado a ser utilizado no diagnóstico, cura, mitigação, tratamento ou prevenção de doenças em seres humanos ou noutros animais;
- c. Um composto (exceto alimentos) destinado a afetar a estrutura ou qualquer outra função do corpo humano ou outros animais.

3.3.2. Definição de Dispositivo

Tal como descrito na secção 201(h) da FD&C Act (21 USC 321(h)), a FDA considera um dispositivo como sendo um instrumento, aparelho, máquina, artifício, implante, reagente *in vitro*, ou outro artigo similar, incluindo qualquer componente, peça ou acessório, que é: (33)

- a. reconhecido no Formulário Nacional Oficial, ou na Farmacopeia dos Estados Unidos, ou qualquer outro suplemento;
- b. destinado a ser utilizado para o diagnóstico de doenças ou outras condições, ou na cura, mitigação, tratamento, ou prevenção de doença, no homem ou em outros animais;

c. destina-se a afetar a estrutura ou qualquer outra função do corpo humano ou de outros animais, mas não a atuar com uma ação química dentro ou no corpo humano ou de outros animais.

3.3.3. Definição de Biológico

A FDA define como produto biológico um vírus, soro terapêutico, toxina, antitoxina, vacina, sangue, componentes de sangue ou derivado, produto alergénico, proteína (exceto qualquer polipéptido sintetizado quimicamente), ou produto análogo, ou arsfenamina ou derivado de arsfenamina (ou qualquer outro composto orgânico do arsénio trivalente), aplicável para a prevenção, tratamento ou cura de uma doença ou condição de ser humano. (33)

3.4. Ação do Office of Combination Products (OCP)

O *Office of Combination Products*, foi criado em 2002, em resposta ao MDUFMA, por forma a garantir uma rápida resposta no processo de aprovação, dado o crescente desenvolvimento e investigação de produtos combinados.

O OCP supervisiona oportuna e eficazmente a PMA e intervém para uma adequada regulamentação pós-mercado, auxiliando e clarificando as questões que a indústria e os colaboradores dos Centros especializados possam levantar relativamente à regulamentação dos produtos combinados; desenvolve orientações e regulamentos para clarificar a regulamentação dos produtos combinados. (14)

O OCP integra três centros especializados para avaliação de produtos combinados, sendo estes: *Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)*, *Center for Drug Evaluation and Research (CDER)*, e o *Center for Devices and Radiological Health (CDRH)*. Esta avaliação depende inequivocamente das características da combinação do produto. (14)

Quando um produto combinado é um DM, a aprovação passa a ser realizada pelo *Center for Devices and Radiological Health (CDRH)*. (14)

Para validação da submissão é necessário efetuar um pedido onde conste toda a informação do produto combinado, sendo este conhecido como *Request for Designation*. (14)

3.5. Pedido para Designação (*Request for Designation- RFD*)

O OCP recomenda ao promotor a apresentação de um Pedido para Designação (RFD), por forma a identificar e classificar o produto combinado, para de seguida direcionar especificamente o pedido ao Centro mais especializado nesse processo de aprovação. (35)

O promotor deve apresentar o RFD ao OCP, assim que obtiver todas as informações suficientes acerca do produto, que satisfaçam as necessidades de avaliação.

Um pedido de designação não deve exceder as 15 páginas (incluindo os anexos), deve ser arquivado um original e duas cópias do mesmo, e estruturalmente deve incluir: (35)

- a. A identificação do fabricante, incluindo nome da empresa e endereço, número de registo, nome da pessoa de contato e número de telefone da empresa;
- b. A descrição do produto, incluindo:
 - i. Classificação, nome do produto e de todos os produtos que o compõem (se for o caso);
 - ii. O nome genérico ou o nome comum do produto e de todos os produtos que o compõem;
 - iii. Nome do proprietário do produto;
 - iv. Identificação de qualquer componente do produto que já tenha sido submetido a uma PMA. Neste caso, é comercializado como não sendo sujeito a PMA ou caso tenha recebido uma isenção de investigação. A identificação dos promotores e a informação de todas as discussões/acordos entre os promotores, relativamente à utilização de um determinado produto, como um componente de nova combinação;
 - v. Características químicas, físicas, biológicas e a sua composição;
 - vi. Relatórios sobre os resultados dos EC desenvolvidos, incluindo as experiências com animais;
 - vii. Descrição do processo de produção, incluindo os fabricantes de todos os componentes;
 - viii. O uso ou indicações propostas;
 - ix. Descrição de todos os modos de ação conhecidos, identificação do promotor do único modo de ação que fornece a ação terapêutica mais importante do produto, e a base para essa determinação;
 - x. Duração de utilização;
 - xi. Dose e via de administração do medicamento ou biológico;

- xii. Descrição de produtos relacionados, incluindo o estatuto regulamentar desses produtos;
 - xiii. Qualquer outra informação relevante.
- c. A opinião do promotor, relativamente à definição do Centro que deve ter jurisdição primária com base no modo de ação que fornece a ação terapêutica mais importante ao produto combinado. Se o promotor e o Centro não souberem determinar com razoável certeza qual o modo de ação, a definição deverá ser baseada num algoritmo de atribuição.

3.6. Carta de Designação (*Letter of Designation*)

O oficial de jurisdição do OCP, emite uma Carta de Designação ao promotor, num prazo máximo de 60 dias (após o dia da entrega do pedido de designação), informando qual o Centro designado para jurisdição primária e avaliação de pré-comercialização do produto combinado. (24)

O promotor pode solicitar um pedido de reconsideração da designação final do produto, ao oficial de jurisdição primário. Essa reconsideração deve ser redigida por escrito, não ultrapassando as 5 páginas, sendo que nenhuma nova informação deve ser integrada. Seguidamente, o oficial de jurisdição primário deve analisar e responder até 15 dias após a receção do pedido de reconsideração. (24)

Por forma a proteger a saúde pública, o oficial de jurisdição do produto pode modificar o Centro inicialmente designado para a avaliação, sem consentimento do promotor. Neste caso, a notificação ao promotor deverá ser efetuada com, pelo menos 30 dias de antecedência. No entanto, o mesmo pode apresentar, por escrito, as suas objeções (não excedendo as 15 páginas), solicitando uma reunião com os oficiais do OCP e do centro designado. Num prazo máximo de 30 dias, a OCP emite uma resposta ao promotor com a fundamentação para a alteração do Centro designado. (24)

No entanto, caso a alteração de jurisdição não tenha impacto na saúde pública deverá ser consentida com o promotor. (24)

4. ESTUDO DE CASO: Stent Coronário

A área dos DMs cardiovasculares tem vindo a expandir significativamente ao longo dos anos, acompanhando um mercado cada vez mais exigente e competitivo, ao nível das necessidades dos doentes, complexidade e investimento. Estima-se que, em 2020 o mercado dos DM cardiovasculares seja dominado por duas grandes companhias, a Medtronic, com valores em vendas de 11.6 bilhões de dólares e com uma cota de mercado de 21.4%, competindo diretamente com a St. Jude Medical, com uma cota de mercado de 11.7%. (36)

Uma das doenças mais prevalentes na sociedade atual, abrange cerca de 13,2 milhões de americanos, é a Doença Arterial Coronária (CAD). No entanto, o tratamento para esta doença tem vindo a evoluir vigorosamente, com o aparecimento de *stents*, e mais recentemente dos *stents* farmacológicos. No mercado dos *stents* farmacológicos, existem dois grandes *players* que dominam as vendas dos *stents* farmacológicos a nível mundial, sendo a Johnson & Johnson e a Boston Scientific. (37)

Contudo a Abbott Vascular, Inc, veio revolucionar o mercado dos *stents* farmacológicos com o desenvolvimento de um *stent* farmacológico totalmente bioreabsorvido pelo organismo.

A linha Absorb™ da Abbott Vascular, Inc, é utilizada para desobstruir as artérias coronárias, em procedimentos não cirúrgicos, conhecidos como Angioplastia ou Intervenção Coronária Percutânea (PCI).

O Absorb GTI™ Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS) System, é um *stent* que tem como objetivo primário melhorar o diâmetro luminal coronário em doentes com doença isquémica devido a uma lesão na artéria coronária nativa *de novo* (comprimento ≤ 24 mm) com um diâmetro de referência do vaso $\geq 2,5$ mm e $\leq 3,75$ mm, implantado na PCI. (38)

No início da PCI, utiliza-se um cateter guia, com um balão pequeno na extremidade, que irá ser colocado no vaso sanguíneo ao nível da virilha ou do braço, até alcançar o local oclusivo ou obstruído da artéria coronária. Seguidamente, o *stent* é insuflado por um balão, no local mais estreito da artéria coronária, fazendo com que expanda a prótese endovascular e a pressione contra a parede da artéria coronária, permitindo um aumento do diâmetro do vaso e permanência no local da obstrução. O balão e o cateter guia são retirados. O *stent* permanece implantado na artéria mantendo-a aberta. Simultaneamente é libertado ao longo do tempo um composto (everolimus) que previne o re-estreitamento do vaso. O *stent* é composto por ácido poli(L-lactídeo) (PLLA) e revestido por ácido poli(D, L-lactídeo) (PDLLA), que serão dissolvidos ao longo do tempo, e absorvidos pelo organismo. (39)

Os *stents Absorb™*, são formados por uma malha polimérica que na sua constituição integram Ácido Poli-Lático (PLA). Quando o PLA está em contacto com a água, leva à hidrólise do mesmo, formando-se Ácido Lático, que por sua vez reagirá ao nível do Ciclo de Krebs fazendo com que sejam libertadas moléculas de H₂O e CO₂, levando à completa absorção da malha polimérica. (Fig. 12) (39)

O *Absorb GTI™ Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS) System* contém um ácido poli (D, L-lactídeo) (PDLLA), um polímero amorfo, que

contém uma mistura equimolar de D e L lactídeo. Este composto é utilizado para armazenar e controlar a libertação de everolimus. (Fig. 13) (15)

O everolimus atua ao nível molecular, formando um complexo com a proteína citoplasmática FKBP-12 (Proteína de Ligação FK 506). Este complexo liga-se e interfere com FRAP (Proteína Associada à Rapamicina- FKBP-12), também conhecido como mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*), que induz a inibição do metabolismo, proliferação e crescimento celular, ao inibir o ciclo celular na fase G1. (15)

O *stent* com everolimus irá ajudar na eliminação das placas de ateroma, sendo capaz de, por um lado manter a artéria aberta, e por outro aferir o tratamento para a eliminação dos compostos trombóticos. Sendo possível observar, após aproximadamente 3 anos, que a artéria

coronária está totalmente descomprometida. (Fig. 14) (38) Este é um fator importante para a qualidade de vida do doente. Comparativamente com *stents* metálicos, os *stents* farmacológicos e poliméricos permitem que o local previamente intervencionado, não esteja

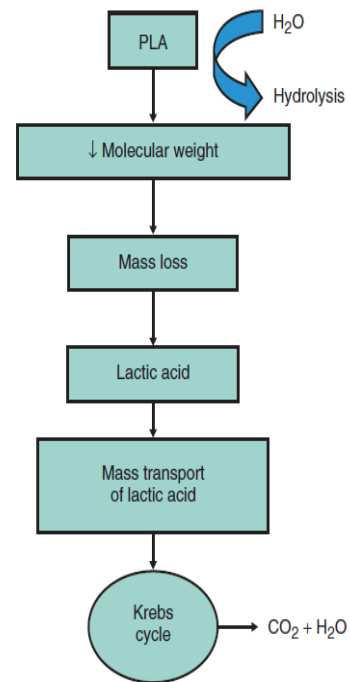


Fig. 12 – Bioabsorção metabólica dos polímeros *scaffolds*. Processo de hidrólise com conversão em dióxido de carbono e água. (39)

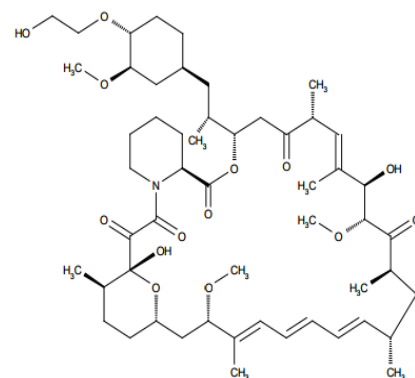


Fig. 13 – Estrutura química do everolimus. (15)

sujeito a uma reestenose, com novas acumulações de placas de ateroma no vaso, implicando uma revascularização. (38)

Após o processo absorvível, são fixados pequenos marcadores de platina nas paredes das artérias, que permitem identificar o local onde o *Absorb GTI™ BVS* foi previamente inserido. (38)

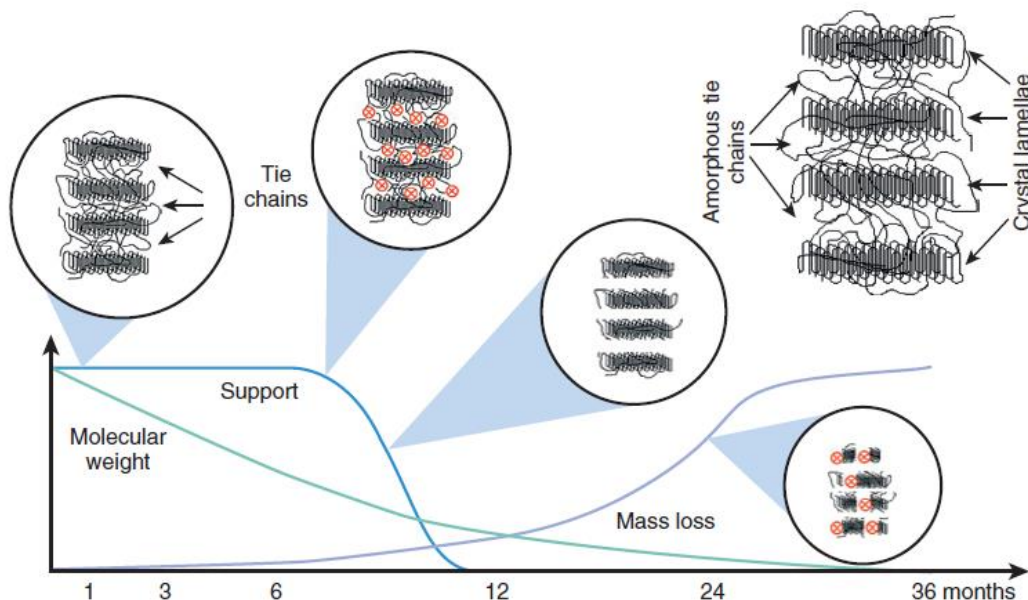


Fig. 14 – Mecanismo de desintegração de um scaffold bio absorvível, com a demonstração da diminuição do peso molecular até que perde a massa molecular. (39)

O *stent Absorb GTI™ BVS*, para além de todas as propriedades anteriormente referidas, apresenta um design melhorado que facilita a implantação no local desejado, comparativamente à linha de *stents Absorb BVS™*. (Fig. 15) (41)

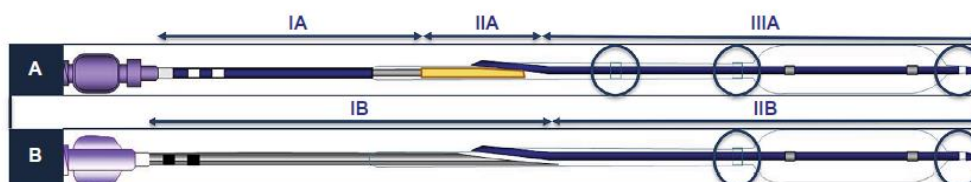


Fig. 15 – Sistema de entrega de cateter do *Absorb BVS™* (A) e do *Absorb GTI™ BVS* (B). (41)

Em 19 de maio de 2015, o *Absorb GTI™ BVS* obteve a Marcação CE e a 5 de julho de 2016, obteve a PMA pela FDA, após avaliação pelo CDRH, sendo ele o primeiro *stent* completamente reabsorvível no mercado Americano. (42, 43)

Processo de Aprovação pela FDA

A Abbott Vascular, iniciou a 28 de dezembro de 2012, um estudo pivotal do stent Absorb GTI™ BVS, nos EUA e na Austrália, ao abrigo do IDE (*Investigational Device Exemption*) G120002, por forma a garantir a segurança e eficácia do DM na Intervenção Coronária Percutânea. Os resultados deste estudo conhecido como ABSORB III randomizado controlado (RCT), foram fundamentais para a PMA deste DM. Adicionalmente, estudos prévios foram essenciais para a garantir o suporte dos dados deste DM, desenhados para demonstrar o desempenho do dispositivo, em indivíduos com doença isquémica cardíaca, causada por lesões *de novo* em artérias coronárias nativas. Estes estudos foram: ABSORB Cohort B, ABSORB EXTEND, ABSORB II RCT e ABSORB Japan RCT. (Fig. 16.1) (Fig. 16.2) e (Fig.16.3) (15)

O estudo pivotal, ABSORB III RCT, prospetivo, multicêntrico, randomizado, *single-blinding* e controlado, contou com a participação de 2.008 doentes, distribuídos em 193 centros de investigação. O seu principal objetivo foi avaliar a segurança e eficácia do Absorb GTI™ BVS comparativamente com um grupo controlo conhecido como XIENCE (tecnologia com revestimento de PDLLA semelhante). (15)

	ABSORB III RCT	ABSORB Cohort B	ABSORB EXTEND	ABSORB II RCT	ABSORB Japan RCT
Study Design	Multi-center Randomized (2:1) Single-blinded Active-Control	Multi-center Non-randomized	Multi-center Non-Randomized Continued Assessment	Multi-center Randomized (2:1) Single-blinded Active-Control	Multi-center Randomized (2:1) Single-blinded Active-Control
Numbers of Patients	Total: 2008 primary analysis population Absorb: 1322 XIENCE Control: 686	Total: 101 Absorb Group 1: 45 Group 2: 56	Total: 812 Absorb	Total: 501 Absorb: 335 XIENCE Control: 166	Total: 400 Absorb: 266 XIENCE Control: 134
Numbers of Enrolling Sites	193 sites for the primary analysis population	12 sites	58 sites	46 sites	38 sites
Study Geography	US and AUS	AUS, EU, NZ	AP, EU, CA, BZ	EU, NZ	JN
Vessel Size and Lesion Length	RVD: ≥ 2.5 and ≤ 3.75 mm Length: ≤ 24 mm	RVD: 3.0 mm Length: ≤ 14 mm	$D_{max} \geq 2.0$ mm and $D_{max} \leq 3.3$ mm Length: ≤ 28 mm	$D_{max} \geq 2.25$ mm and \leq 3.8 mm Length: ≤ 48 mm	$D_{max} \geq 2.5$ mm and \leq 3.75 mm, Length: ≤ 24 mm
# of Treated Lesions Allowed	Up to two <i>de novo</i> lesions in different epicardial vessels. No planned overlap allowed	Up to two <i>de novo</i> lesions in different epicardial vessels. No planned overlap allowed	Up to two <i>de novo</i> lesions in different epicardial vessels. Planned overlap allowed.	Up to two <i>de novo</i> lesions in different epicardial vessels. Planned overlap allowed.	Up to two <i>de novo</i> lesions in different epicardial vessels. No planned overlap allowed.
Scaffold/Stent Sizes	Diameter: 2.5, 3.0, 3.5 mm Length: 8, 12, 18, 28 mm	Diameter: 3.0 mm Length: 18 mm	Diameter: 2.5, 3.0, 3.5 mm Length: 12, 18, 28 mm	Diameter: 2.5, 3.0, 3.5 mm Length: 12, 18, 28 mm	Diameter: 2.5, 3.0, 3.5 mm Length: 8, 12, 18, 28 mm

Fig. 16.1 – Desenhos dos EC da família ABSORB. Destacando o desenho do estudo ABSORB III RCT, referente ao stent Absorb GTI™ BVS. (15)

	ABSORB III RCT	ABSORB Cohort B	ABSORB EXTEND	ABSORB II RCT	ABSORB Japan RCT
Primary Endpoint(s)	One-year TLF (non-inferiority)	None	None	<ul style="list-style-type: none"> Change in Mean Lumen Diameter from pre- to post-nitrate infusion at 3 years (superiority) Change in Minimum Lumen Diameter (MLD) from pre- to post-nitrate infusion at 3 years (non-inferiority, reflex to superiority) 	One-year TLF (non-inferiority)
Major Secondary Endpoints	<ul style="list-style-type: none"> Angina at 1 year Target Vessel Revascularization at 1 year All revascularization at 1 year Diabetic subjects at 1 year Vasoreactivity at 3 years Change in MLA (Mean Lumen Area) at 3 years 	None	None	Change in MLA (Mean Lumen Area) at 3 years	<ul style="list-style-type: none"> Late loss at 13 months Vasoreactivity at 3-years Change in MLA (Mean Lumen Area) at 3-years
Post Procedure Antiplatelet Therapy	Clopidogrel, prasugrel or ticagrelor 12 months minimum (per site standard). Aspirin for 5 years	Clopidogrel 6 months minimum (per site standard). Aspirin for 5 years.	Clopidogrel, prasugrel or ticagrelor 6 months minimum (per site standard). Aspirin for 3 years	Clopidogrel, prasugrel or ticagrelor 6 months minimum (per site standard). Aspirin for 5 years	Clopidogrel or prasugrel 12 months minimum (per site standard). Aspirin indefinitely.

Fig. 16.2 – Desenhos dos EC da família ABSORB. Destacando o desenho do estudo ABSORB III RCT, referente ao stent Absorb GTI™ BVS. (15)

	ABSORB III RCT	ABSORB Cohort B	ABSORB EXTEND	ABSORB II RCT	ABSORB Japan RCT
Clinical follow-up	30, 180 days, and annually 1 to 5 years	30, 180, 270 days, and annually 1 to 5 years	30, 180 days, and annually 1 to 3 years	30, 180 days, and annually 1 to 5 years	30, 180 days, and annually 1 to 5 years
Angiographic Follow-up	3 years*	Group 1: 180 days, 2 years and 5 years (n=45) Group 2: 1 year, 3 years, and 5 years (n=56)	Post-procedure and 2 years*	3 years	13 months, 2 to 4 years*
Angiography, IVUS and/or OCT Follow-up	3 years*	Group 1: 180 days, 2 years and 5 years (n=45) Group 2: 1 year, 3 years and 5 years (n=56)	Post-procedure and 2 years*	3 years	2 to 3 years*
PK Study	Yes (12 subjects; US)	None	None	None	None
Status	Completed enrollment. Follow-up through 1 year completed. Follow-up through 5 years ongoing.	Completed enrollment and follow-up.	Completed enrollment. Follow-up through 1 year completed. Follow-up through 3 years ongoing.	Completed enrollment. Follow-up through 1 year completed. Follow-up through 5 years ongoing	Completed enrollment. Follow-up through 1 year completed. Follow-up through 5 years ongoing.

AP, Asia Pacific; AUS, Australia; BZ, Brazil; CA, Canada; EU, Europe; JN, Japan; NZ, New Zealand; US, the United States of America

*Imaging sub-group. Three-year follow-up imaging data are not available to date.

**On a subset of patients that were available for follow-up

Fig. 16.3 – Desenhos dos EC da família ABSORB. Destacando o desenho do estudo ABSORB III RCT, referente ao stent Absorb GTI™ BVS. (15)

Processo de Certificação pela UE

A escassa informação pública no processo de certificação do *stent Absorb GTI™BVS* dificultou a comparação regulamentar entre os dois sistemas de avaliação do DM combinados.

Contudo, sabe-se que o *stent Absorb GTI™BVS* foi certificado, com a inclusão de 501 doentes com CAD, na Europa. (15)

A carência de informação regulamentar, reflete a necessidade de garantir um ambiente de transparência, com fácil acesso a toda a informação, reunida ao longo da investigação clínica e do processo de Marcação CE, na UE.

5. DIFERENÇAS ENTRE OS SISTEMAS DE APROVAÇÃO

Em ambos os sistemas de aprovação, nos EUA e na UE, a legislação e regulamentação implementadas convergem numa comercialização de DMs seguros e eficazes, com processos de aprovação em que os conceitos básicos são semelhantes. É importante realçar que a regulamentação aplicada em ambos os processos de aprovação, aumenta tendo em conta a perceção do risco associado ao DM.

Contudo, existem diferenças notórias entre os dois sistemas.

Na EU, ao nível do processo de certificação e vigilância de pós-mercado, existem duas formas de atuação das entidades regulamentares: atuação centralizada pela Comissão Europeia e descentralizada pelas Autoridades Competentes e ONs de cada EM.

A Comissão Europeia atua ao nível da elaboração da regulamentação e legislação aplicáveis aos DMs, na UE. É uma entidade defensora da harmonização europeia no processo de certificação, definição e comercialização dos DMs. Ao nível da descentralização, a Comissão Europeia aferiu às Autoridades Competentes de cada país a responsabilidade de inspecionar e aprovar a entrada de DM no mercado de cada país. Adicionalmente, os ONs, são a entidade jurídica que atesta a conformidade do DM, tendo por base a aplicação da regulamentação vigente. Contudo, cada ON tem o seu sistema de certificação, podendo levar a inconsistências nos processos de marcação CE. Deste modo, a descentralização traz implicações ao nível da divulgação dos dados de segurança, resultado dos estudos clínicos, uma vez que os ONs não são autorizados a divulgar as razões e decisões pela qual aprovaram os DMs. Isto coloca em causa a transparência da divulgação pública da informação relativa à certificação de um DM. Por forma a ser possível consultar os DMs aprovados no mercado europeu, foi criada uma base de dados, a EUDAMED. Contudo, não se encontra funcionalmente otimizada, pelo que este processo de pesquisa ainda não é totalmente harmonizado.

Contrariamente, nos EUA, o processo de aprovação pré-mercado e pós-mercado é criteriosamente regulamentado e vigiado pela mesma entidade centralizada, a FDA. Existe uma base de dados de DMs aprovados, assim como toda a informação relativa à investigação clínica e ao processo de aprovação. Isto facilita a consulta de DMs Predicados para o processo 510(k), onde é possível consultar a classificação e descrição de outros DMs existentes. Adicionalmente, existe uma base de dados, consultável publicamente, de eventos adversos e relatórios de pós-mercado de DMs. Assegurando um ambiente de total

transparência no sistema de aprovação, assim como permite antever um padrão de requisitos necessários para o processo de aprovação e pós-mercado de um outro DM.

Ao nível dos ensaios clínicos exploratórios e confirmatórios, a divergência de regulamentação aplicada ao processo de PMA nos EUA, e ao processo de marcação CE na UE, é bastante discutida.

Na UE, um DM novo para receber a marcação CE, tem de incluir na documentação do dossier técnico, o relatório de avaliação clínica que demonstre inequivocamente uma relação benefício/risco favorável para o DM. A realização deste relatório assenta na existência de dados clínicos relativos ao DM em causa que podem ser obtidos da bibliografia publicada na área com o DM ou DMs equivalentes (DMs que se encontram no mercado e que têm equivalência clínica, técnica e biológica), da experiência clínica com o DM ou DMs equivalentes e da Investigação Clínica com o DM. Com estes dados a empresa pretende demonstrar garantia da segurança e demonstrar de forma clara a utilidade e finalidade do dispositivo. (25) Os estudos clínicos realizados pela empresa são normalmente realizados num pequeno número de participantes, com um único braço, culminando num impacto financeiro não muito elevado. (41)

Nos EUA, para DMs que seguem o processo 510(k), a FDA não exige EC piloto ou pivotais, contudo, para DM novos ou de classe III, a exigência é bastante criteriosa. No caso de um DM de *Novo* a FDA aconselha a realização de EC pivotais, por vezes piloto, de forma a avaliar a segurança e eficácia do DM; para DM de classe III, é aconselhável um EC multicêntrico, prospetivo, randomizado e controlado.

A figura 17 ilustra as exigências ao nível do desenho dos EC nos EUA, onde é possível observar um exemplo dos parâmetros requeridos para a aprovação de uma submissão PMA, de um DM cardiovasculares. (28)

Ao nível dos dados demográficos, a idade média dos doentes que participam em ensaios clínicos é 62.7 anos, com uma percentagem de doentes do sexo masculino de 66.9%, predominando a raça branca com uma percentagem de 87%. Em média são incluídos, 308 doentes num estudo, em que a média de doentes por centro de ensaio é de 40 doentes. (28)

Ao nível da força do estudo, é possível observar que estudos para um DM cardiovascular são randomizado numa proporção de 33/123 estudos, maioritariamente *double-blind* (11/123 estudos) e multicêntrico (110/114 estudos). No caso de um *stent* cardíaco o tempo de *follow-*

up médio, para a obtenção de endpoints primários é de 180 dias, destacando-se os dispositivos intracardíacos com um follow-up de 365 dias. (28)

	Value ^a	Range	Studies for Which Data Available, No. (%) (N = 123)
Demographic Data			
Age, mean, y	62.7	0.1-99	87 (71)
Age, SD, y ^b	11.4		55 (45)
Male sex, %	66.9	28-92	89 (72)
Race, mean, %			
White	87	77-94	11 (9)
African American or black	6	2-11	8 (7)
Hispanic or Latino	5	2-6	8 (7)
Other ^c	3	0-6	9 (7)
Studies with total enrolled patients stated, No. (%)	98 (80)		
Enrolled patients, mean (SD)	308 (284)	23-1548	
Enrolled patients/site, mean (SD)	40 (172)	2-1492	80 (65)
Enrolled patients/site, interquartile range		8-21	
Study Strength			
Randomized studies	33/123 (27)		
Blinded studies	17/123 (14)		
Double-blind	11/123 (9)		
Single-blind	6/123 (5)		
Studies stating multicenter or single center	114/123 (93)		
Multicenter	110/114 (96)		
Multicenter but did not state No. sites	20/110 (18)		
No. of sites, mean (SD)	23/123 (16.9)	1-80	94 (76)
Studies with location stated	83/123 (67)		
All US sites	43/83 (52)		
Some US sites	18/83 (22)		
No US sites	22/83 (27)		
Median follow-up time for primary end points by device type, d			
Cardiac stents	180	1-284	
Noncardiac stents	270	1-720	
Bridge to transplant	180	30-180	
Intracardiac devices	365	180-2020	
Hemostasis devices	1	1-30	
Electrophysiology devices	90	0.02-609	
Endovascular grafts	365	30-365	
Miscellaneous/other	180	0.01-365	

^aValues are number/total number (percentage) unless otherwise stated.
^bStandard deviation is presented separately for age because it was not available for all studies for which age was available.
^cAsian, American Indian or Alaskan Native, Pacific Islander or Hawaiian Native, nonwhite, other, and unknown.

Fig. 17 – Características dos ECs exigidos pela FDA para a aprovação de um DM. (28)

O processo de desenvolvimento de um EC requer uma exigência logística considerável, implicando a contratação de CROs (*Clinical Research Organization*), laboratórios centrais, formação de um quadro de monitorização de segurança de dados (DSMB- *Data Safety Monitoring Board*) e um Comité Executivo. (30)

As CROs promovem as condições requeridas pelos promotores, no que respeita ao recrutamento de doentes, qualidade dos dados inseridos no CRF (*Case Report Form*) com

serviços de monitorização e preparação dos intervenientes clínicos dos hospitais, para eventuais auditorias ou inspeções aos centros de ensaio.

Os laboratórios centrais são responsáveis por apresentar os resultados de análises de bioquímica, hematologias, ou por avaliarem parâmetros de segurança como resultados de eletrocardiogramas, ultrassons, angiografias, angioplastias, entre outras.

O DSMB é composto por investigadores clínicos e estatistas, que avaliam periodicamente os dados do estudo. Nos casos em que o estudo pode colocar em causa a segurança do doente, estes têm legitimidade para parar o estudo. (30)

Estas exigências logísticas são requeridas tanto pelos EUA como pela UE, contudo, a elevada exigência regulamentar aplicada aos desenhos destes estudos, proporciona um impacto financeiro acrescido aos promotores, na ordem dos milhões de dólares, para uma avaliação PMA de um DM, nos EUA.

Esta exigência, potencia diferenças significativas nos tempos de aprovação de um DM nos EUA, comparativamente com o tempo de aprovação na UE (em média diferem de 1-3 anos). (30)

Em 2006, um processo de revisão de uma submissão 510(k) demorava, em média 54 dias e, um processo de revisão de submissão PMA demorava, em média, 283 dias. (28)

Estes factos, influenciam a indústria na procura de mercados mais favoráveis a nível financeiro e regulamentar, traduzindo-se num impacto negativo ao acesso dos cuidados de saúde com DMs inovadores.

6. CONCLUSÃO

Ao longo deste trabalho foram apresentadas diferenças ao nível dos sistemas de aprovação e avaliação de pré-mercado, tanto nos EUA como na UE.

O extenso processo regulamentar dos EUA para uma PMA traz implicações negativas para os promotores, e potencialmente para os doentes, com um atraso no acesso a tratamentos inovadores. Para evitar estas desigualdades no acesso a tecnologias inovadoras, seria importante uma reavaliação dos sistemas regulamentares, ao nível das exigências clínicas, com o objetivo de tornar um pouco mais célere a entrada no mercado americano, mantendo os mesmos padrões de segurança, mas ainda assim aproximando-se dos *timings* do sistema europeu.

Por outro lado, o sistema regulamentar da UE é questionável pela sua rapidez, facilidade e inexistência de informação pública relativa a determinados parâmetros de segurança dos DMs. Coloca-se em causa a transparência dos dados e da informação. Adicionalmente, é importante garantir a uniformização e harmonização da atuação dos ONs no processo de certificação e vigilância do mercado dos DMs.

Como forma de colmatar estas dificuldades regulamentares, o Conselho da União Europeia elaborou um *draft*, em junho de 2016, com medidas que irão otimizar a atuação de praticamente todos os intervenientes do processo regulamentar de um DM, ao nível da atuação dos ONs, fabricantes, autoridades competentes e melhoramento nas evidencias clínicas.

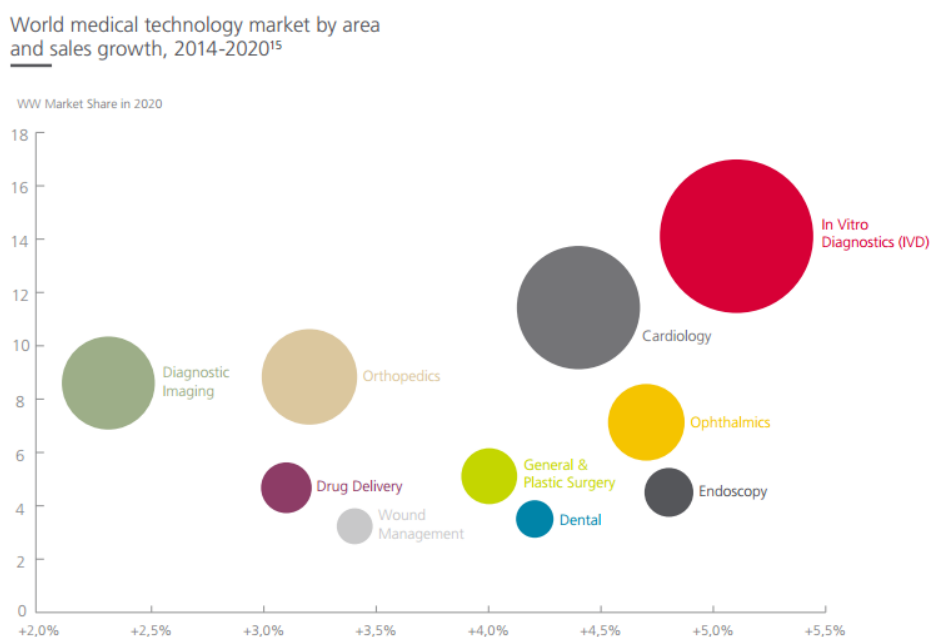


Fig. 18 – Mercado Mundial da Tecnologia Médica por área e crescimento em vendas. (44)

Perspetiva-se que até 2020 haja um crescimento das vendas no mercado global de *medtech*, em determinadas áreas de DMs, como DMs *in vitro* e DMs cardiológicos. (Fig. 18) (44)

A figura 18 é um exemplo de como num futuro próximo os sistemas de aprovação, americano e europeu, terão de ser otimizados no que concerne à atuação nos processos de aprovação, garantindo um sistema controlado, equilibrado e eficaz que acompanhe o enorme desenvolvimento do setor dos DMs a nível mundial, essencialmente em DMs *in vitro*, cardiológicos e ortopédicos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFIAS

- (1) MedTech Europe – **The MedTech Industry in Europe**. [Acedido a 04 setembro de 2016]. Disponível na Internet:
http://www.medtecheurope.org/sites/default/files/resource_items/files/2014_mte_eumedtechindustryfigures_infographic_0.pdf
- (2) JEARY Theresa- **A European perspective and guide to key regulatory considerations for combination products**. Regulatory Rapporteur, Volume 12, nº 6 (junho 2015), p. 5-9.
- (3) Conselho da Comunidade Europeia- **Resolução Do Conselho de 7 de Maio de 1985 relativa a uma nova abordagem em matéria de harmonização técnica e de normalização- (85/C 136/01)**. Parlamento Europeu. Jornal Oficial das Comunidades: 07 maio 1985. [Acedido a 09 abril 2016]. Disponível na Internet: [http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31985Y0604\(01\)&from=PT](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31985Y0604(01)&from=PT)
- (4) The Council of the European Communities- **Council Directive 93/42/EEC**. 1993L0042 — EN — 11.10.2007 — 005.001 — I. European Parliament. Official Journal of the European Union: 14 junho 1993, 11 outubro 2007. [Acedido a 09 abril 2016]. Disponível na Internet: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:01993L0042-20071011&from=EN>
- (5) The Council of the European Communities- **Council Directive 90/385/CEE**. 1990L0385 — PT — 11.10.2007 — 003.001 — I. EUROPEAN PARLIAMENT. Official Journal of the European Communities: 20 junho 1990, 11 outubro 2007. [Acedido a 09 abril 2016]. Disponível na Internet: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:01990L0385-20071011&from=EN>
- (6) The Council of the European Communities- **Council Directive 98/79/EC**. 1998L0079 — EN — 11.01.2012 — 003.001 — I. European Parliament. Official Journal of the European Communities: 27 outubro 1998, 11 janeiro 2012. [Acedido a 09 abril 2016]. Disponível na Internet: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:01998L0079-20120111&qid=1413308118275&from=EN>
- (7) Comunidade Europeia- Comunicação Da Comissão Ao Conselho E Ao Parlamento Europeu. Bruxelas: 07 maio 2003. [Acedido a 21 agosto de 2016]. Disponível na Internet: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52003DC0240&from=PT>
- (8) European Commission - **MEDDEV 2. 4/1- Medical Devices: Guidance document - Classification of medical devices. Rev. 9**. European Parliament. DG Health and Consumer: junho 2010. [Acedido a 09 abril 2016]. Disponível na Internet:
http://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/guidance/index_en.htm
- (9) FREITAS, Ana Sílvia- **Dispositivos Médicos: Enquadramento Regulamentar e Documentação Técnica**. julho 2014. [Acedido a 16 abril 2016]. Trabalho para candidatura ao Título de Especialista em Assuntos Regulamentares. Disponível na Internet em:
http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Docs337.pdf
- (10) Comissão Europeia- Síntese Da Avaliação De Impacto Relativa À Revisão Do Quadro Regulamentar Aplicável Aos Dispositivos Médicos. Bruxelas: 26 setembro 2012. [Acedido a 21 agosto de 2016]. Disponível na Internet:
[http://www.europarl.europa.eu/meetdocs/2009_2014/documents/swd/com_swd\(2012\)0274_/com_swd\(2012\)0274_pt.pdf](http://www.europarl.europa.eu/meetdocs/2009_2014/documents/swd/com_swd(2012)0274_/com_swd(2012)0274_pt.pdf)

- (11) The Council of the European Communities- **Council Directive 2001/83/EC. L 311/67.**
European Parliament. Official Journal of the European Communities: novembro 2001. [Acedido a 09 abril 2016]. Disponível na Internet: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&qid=1460556197536&from=PT>
- (12) Council of the European Union- **Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on medical devices, and amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009.** Bruxelas, 27 junho 2016. [Acedido a 09 abril 2016]. Disponível na Internet: <http://www.emergogroup.com/sites/default/files/europe-medical-device-regulation-consolidated-negotiated-text.pdf>
- (13) NSF Health Sciences Medical Devices – Combination Products: A 40 Year Regulatory Evolution. 2001. [Acedido a 23 agosto 2016]. Disponível na Internet em: https://www.nsf.org/newsroom_pdf/hs_combination_products_whitepaper.pdf
- (14) Kramer, Mark- **Combination Products: Challenges and Progress.** Food and Drug Administration: agosto 2005. [Acedido a 30 abril 2016]. Disponível na Internet em: <http://www.fda.gov/downloads/CombinationProducts/MeetingsConferencesWorkshops/UCM116723.pdf>
- (15) U.S. Food and Drug Administration – Absorb GT1™ Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS) System- PI50023. julho 2016. [Acedido a 25 agosto 2016]. Disponível na Internet em: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm509951.htm>
- (16) Abbott, Inc- Abbott Announces CE Mark for New Advancement of Absorb Stent System for People with Heart Disease. 19 de maio de 2015. [Acedido a 20 agosto 2016]. Disponível na Internet em: <http://www.multivu.com/players/English/7519551-abbott-vascular-absorb-gt1-ce-mark/>
- (17) Parlamento Europeu e do Conselho. **Directiva 2007/47/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 5 de Setembro de 2007.** Jornal Oficial da União Europeia. 21 de setembro de 2007. [Acedido a 20 agosto 2016]. Disponível na Internet em: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007L0047&from=PT>
- (18) INFARMED- Fronteira entre dispositivos médicos e outros produtos. [Acedido a 12 abril 2016]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS/CLASSIFICACAO_E_FRONTEIRAS/FRONTEIRA_DM_OUTROS_PRODUTOS
- (19) Commission of All Member States - **Manual On Borderline and Classification In The Community Regulatory Framework For Medical Devices.** Version 1.17. European Parliament: setembro 2015. [Acedido a 12 abril 2016]. Disponível na Internet: http://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/specific-areas-development/index_en.htm#borderline
- (20) **Certification and registration - Medical devices on the European Market.** Ttopstart, outubro 2013. [Acedido a 14 abril 2016].
- (21) Notified Bodies Medical Devices (NB-MED)- **Recommendation NB-MED/2.5.1/Rec5.** [Acedido a 16 abril 2016]. Disponível na Internet em: http://www.meddev.info/_documents/R2_5_1-5_rev4.pdf

- (22) FRASER, Alan [et al.] - Clinical evaluation of cardiovascular devices: principles, problems, and proposals for European regulatory reform. 10.1093/eurheartj/ehr171. maio 2011. p.3-18.
- (23) European Commission – Affix CE Marking. 05 abril 2016. [Acedido a 16 abril 2016]. Disponível na Internet em: http://ec.europa.eu/growth/single-market/ce-marking/manufacturers/affix-ce-marking/index_en.htm?filter=15
- (24) European Commission - EUDAMED: European Database on Medical Devices. 03/2005. [Acedido a 16 abril 2016]. Disponível na Internet em: <http://ec.europa.eu/idabc/en/document/2256/5637.html>
- (25) Global Harmonization Task Force - **Summary Technical Documentation for Demonstrating Conformity to the Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices (STED)**. GHTF/SGIINOII:2008. 21 fevereiro 2008. [Acedido a 16 abril 2016]. Disponível na Internet em: <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sgl/technical-docs/ghtf-sgl-n011-2008-principles-safety-performance-medical-devices-080221.pdf>
- (26) VENTOLA, Lee MS- Challenges in Evaluating and Standardizing Medical Devices in Health Care Facilities. Vol. 33 No. 6 (junho 2008). p.349
- (27) Food and Drug Administration- Classify Your Medical Device. 2014. [Acedido a 23 agosto 2016]. Disponível na Internet em: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/ClassifyYourDevice/default.htm>
- (28) HINES, Jonas Zajac [et al.] - Left to Their Own Devices: Breakdowns in United States Medical Device Premarket Review. julho 2010 | Volume 7. p. 1-8.
- (29) Food and Drug Administration- **CFR - Code of Federal Regulations Title 21**. [Acedido a 23 agosto 2016]. Disponível na Internet em: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=807&showFR=1&subpartNode=21:8.0.1.1.5.5>
- (30) KAPLAN, Aaron. [et al.]- Medical Device Development. (Junho 2004). p. 3069-3072.
- (31) Code of Federal Regulations- **Subpart A-Assignment of Agency Component for Review of Premarket Applications**. 21 CFR Ch. I (4–1–02 Edition). Estados Unidos: GPO, 1 abril 2015. [Acedido a 30 abril 2016]. Disponível na Internet em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=3&showFR=1&subpartNode=21:1.0.1.1.3.1>
- (32) U.S. Food and Drug Administration- **Importation of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) Requirements FD&C Act 201(g) & (p) [21 USC 321(g) & (p)] Definitions; generally (Tab B)**. [Acedido a 30 abril 2016]. Disponível na Internet em: <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm118000.pdf>
- (33) U.S. Food and Drug Administration- **21 U.S. Code § 321 - Definitions; generally**. [Acedido a 30 abril 2016]. Disponível na Internet em: <https://www.law.cornell.edu/uscode/text/21/321>
- (34) U.S. Food and Drug Administration- **42 U.S. Code § 262 - Regulation of biological products**. [Acedido a 30 abril 2016]. Disponível na Internet em: <https://www.law.cornell.edu/uscode/text/42/262>
- (35) Office of Combination Products- **Guidance for Industry How to Write a Request for Designation (RFD)**. Food and Drug Administration: abril 2011. [Acedido a 30 abril 2016].

Disponível na Internet em:

<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM251544.pdf>

- (36) EvaluateMedTech®- **World Preview 2015, Outlook to 2020**. 4th Edition – outubro 2015. [Acedido a 30 agosto 2016]. Disponível na Internet em: <http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/mtwp15.pdf>
- (37) KIM, Jiny, PARIKH, Nimish, WHITE, Rebecca **Future of the Coronary Stent Market: Who Will Win and Why?**. 11 maio 2005. [Acedido a 06 setembro 2016]. Disponível na Internet em: http://ocw.ur.ac.rw/NR/rdonlyres/Sloan-School-of-Management/15-912Spring-2005/3AA0ACA0-6D1F-4B76-8955-E5ED85293EA7/0/drug_el_s_te_stt.pdf
- (38) U.S. Food and Drug Administration- FDA approves first absorbable stent for coronary artery disease. Food and Drug Administration: 5 julho 2016. [Acedido a 21 agosto 2016]. Disponível na Internet em: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm509805.htm>
- (39) IQBAL, Javaid; SERRUYS, Patrick - **Bioresorbable Coronary Scaffolds**. Em: TOPOL, Eric J.; TEIRSTEIN, Paul S.. *Interventional Cardiology*. Filadélfia: Elsevier, Inc., 2016, ISBN: 978-0-323-34038-0. p. 1-1052.
- (40) Abbott Vascular- How Absorb™ Works. [Acedido a 21 agosto 2016]. Disponível na Internet em: <http://www.multivu.com/players/English/7826651-abbott-fda-approval-stent/docs/infographic-how-absorb-works-657413888.pdf>
- (41) GIACCHI, Giuseppe [et al.] - Bioresorbable vascular scaffolds technology: current use and future developments. Barcelona, Espanha: 11 julho 2016. [Acedido a 20 agosto 2016]. Disponível na Internet em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27468252>
- (42) Abbott- FDA approves Abbott's Absorb™ bioresorbable stent, the only fully dissolving heart stent. [Acedido a 20 agosto 2016]. Disponível na Internet em: <http://www.multivu.com/players/English/7826651-abbott-fda-approval-stent/>
- (43) Abbott- Abbott Announces CE Mark for New Advancement of Absorb Stent System for People with Heart Disease. [Acedido a 20 agosto 2016]. Disponível na Internet em: <http://www.multivu.com/players/English/7519551-abbott-vascular-absorb-gt1-ce-mark/>
- (44) MedTech Europe - **The European Medical Technology industry**. [Acedido a 04 setembro de 2016]. Disponível na Internet: http://www.medtecheurope.org/sites/default/files/resource_items/files/MEDTECH_FactFigures_ONLINE2.pdf