

Enquadramento Científico Regulamentar no Âmbito da Nova Diretiva Europeia

Daniel Silva Matos

Dispositivos Médicos

Enquadramento Científico Regulamentar no Âmbito da Nova Diretiva Europeia

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2020

Enquadramento Científico Regulamentar no Âmbito da Nova Diretiva Europeia

Daniel Silva Matos

Dispositivos Médicos

Enquadramento Científico Regulamentar no Âmbito da Nova Diretiva Europeia

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2020

Enquadramento Científico Regulamentar no Âmbito da Nova Diretiva Europeia

Daniel Silva Matos

Dispositivos Médicos

Enquadramento Científico Regulamentar no Âmbito da Nova Diretiva Europeia

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos
para a obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas.

(Daniel Silva Matos)

Sumário

O Regulamento (EU) 2017/745 relativo aos dispositivos médicos entrou em vigor em maio de 2017, o que revogou a Diretiva 93/42/CEE de junho de 1993. Este novo Quadro Regulamentar Europeu manteve os princípios regulamentares básicos, promover elevados padrões de segurança e proteção da saúde e garantir o acesso atempado da inovação ao mercado.

Com base no princípio máximo de saúde e segurança do doente, o Conselho e o Parlamento Europeu adotaram, a 23 de abril de 2020, o Regulamento 2020/561, que alterou o Regulamento (EU) 2017/745 sobre os dispositivos médicos no que diz respeito às datas de aplicação de algumas das suas disposições. Este adiamento de um ano, veio com o objetivo de aliviar a pressão sobre as autoridades nacionais, os organismos notificados, os fabricantes e outros intervenientes, que permite que estes se concentrem totalmente nas questões relacionadas com a pandemia do coronavírus (European Commission, 2016).

Devido a dificuldades no passado, especialmente em incidentes que causaram problemas de saúde pública, este Regulamento veio reforçar áreas relevantes, como a investigação clínica, a designação e supervisão das atividades dos organismos notificados, procedimentos de avaliação de conformidade, a vigilância e fiscalização do mercado. Além deste reforço era necessário aumentar o poder de rastreabilidade em toda a cadeia de valor do dispositivo médico, possivelmente até ao doente se necessário.

Abstract

The Regulation (EU) 2017/745 on medical devices took effect on May 2017, which revoked the Directive 93/42/CEE of June 1993. This new European Regulatory Frame kept the basic regulatory principles, promoting high standards of safety and health protection, and to ensure the early market access to innovation.

In regard to the main principles, patient health and safety, the Council and the European Parliament adopted, in April 23 of 2020, the Regulation 2020/561, which changed the application dates, some of its provisions, from the Regulation (EU) 2017/745 on medical devices. This one year delay, came with the objective of relieving the national authorities, notified bodies, manufacturers and other actors, which allowed this parties to fully concentrate on coronavirus pandemic situation (European Commission, 2016).

Due to past difficulties, especially the incidents that provoked public health issues, this Regulation came to reinforce relevant areas, such as clinic investigation, notified bodies designation and supervision, conformity evaluation procedures, and market surveillance and inspection. In addition to this reinforcement was necessary to increase the tracking capacities in all medical devices chain value, possibly until the patient if needed.

Keywords: Medical Devices, Medical Devices Regulation, New Regulation Medical Devices

Índice

Introdução.....	1
Contextualização	3
Definições.....	5
Ciclo de vida dos dispositivos médicos.....	8
Classificações de dispositivos médicos.....	12
Termos de Legislação/Regulamentação:.....	13
Limitações da anterior legislação/regulamentação.....	15
Marcação CE.....	19
MEDDEV (Medical Devices Documents).....	20
Nova legislação/regulamentação.....	21
Eudamed.....	24
Sistema UDI.....	24
Conclusão e Discussão.....	26
Bibliografia.....	27

Índice de figuras

Figura 1 - Ciclo de vida dos dispositivos médicos.....1

Lista de abreviaturas

UE – União Europeia

PIP – Poly Implants Prothese

MHRA – Medicines and Healthcare Products Regulatory Authority

AFSSAPS – Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

SCENIHR - Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks

MEDDEV - Medical Devices Documents

UDI - Unique Device Identification

MDCG - Medical Device Coordination Group

SNVDM - Sistema Nacional de Vigilância de Dispositivos Médicos

Introdução

Os dispositivos médicos são instrumentos de saúde importantíssimos no mundo atual. São utilizados tanto por leigos como por todos os tipos de profissionais de saúde e o impacto destes nos cuidados de saúde, e também na economia, são cada vez mais significativos (Infarmed, 2016b).

Estes são, geralmente, produtos ou equipamentos produzidos com a intenção de utilização médica e regulados ao nível dos Estados Membros. A adoção, em abril de 2017, do Regulamento (EU) 2017/745 mudou o enquadramento jurídico europeu dos dispositivos médicos, introduzindo novas responsabilidades sob a EMA e autoridades competentes nacionais. O novo regulamento entrou em período de transição em maio de 2017 (EMA, 2020).

O Regulamento foi inserido como resposta a lacunas/limitações da anterior legislação/regulamentação, alguns dos quais provocaram problemas de saúde pública.

Este apresenta como objetivos a melhoria da vigilância, fiscalização do mercado, rastreabilidade dos dispositivos e com a garantia de que os novos produtos reflitam o estado-de-arte científico e tecnológico mais recente. Além de segurança dos dispositivos o novo regulamento também tem em vista o aumento da transparência e segurança jurídica aos fabricantes permitindo que a competitividade internacional e a inovação do setor sejam fortalecidos (Infarmed, 2016c).

Este novo quadro legislativo impõe aos intervenientes (fabricantes, distribuidores, doentes e entidades competentes) obrigações a ser respeitadas, bem como a vigilância de procedimentos em matéria de investigação clínica/avaliação do comportamento funcional, classificação, avaliação da conformidade, colocação no mercado, registo/notificação, aquisição e utilização e a supervisão do mercado (Infarmed, 2016b).

A temática desta dissertação tem como objectivo efetuar uma análise ao panorama geral relativo aos dispositivos médicos nos últimos 12 anos, que levaram à necessidade da alteração da regulamentação/legislação, e a análise do futuro do mercado dos dispositivos médicos após a fase de implementação destas alterações.

A elaboração desta dissertação partiu da motivação pessoal e profissional sobre os dispositivos médicos e a sua crescente importância na saúde e economia mundial, que, impulsionada pela data de aplicação do novo regulamento e pelo adiamento devido à pandemia em decurso durante este período, me levou a tomar a decisão final.

Contextualização

Os dispositivos médicos têm um papel fundamental na preservação da vida humana com soluções inovadoras no diagnóstico, na prevenção, no monitoramento, na previsão, no prognóstico, no tratamento ou no alívio das patologias.

A Europa tem um setor de dispositivos médicos muito competitivo e inovador, caracterizado pelo papel ativo das pequenas e médias empresas. É suportado por uma estrutura regulamentar que tem como objetivo assegurar o regular funcionamento do mercado interno, tendo como pilar a alta proteção da saúde dos doentes.

O mercado europeu tem um portfólio superior a 500 000 tipos de dispositivos médicos e dispositivos de diagnóstico *in vitro*, exemplos de dispositivos médicos são esparadrapos, lentes de contacto, máquinas de raio-x, pacemakers, implantes mamários, softwares, ou próteses de anca. Os dispositivos de diagnóstico *in vitro* são usados para fazer testes em amostras biológicas, como o teste de HIV em amostras de sangue, testes de gravidez ou sistemas de monitorização dos níveis de açúcar no sangue para diabéticos (European Commission, 2016).

O novo regulamento tem por objetivo criar uma estrutura regulamentar mais robusta, transparente e sustentável, reconhecida internacionalmente, que aumenta a segurança clínica e torna o acesso ao mercado mais justo para fabricantes e profissionais de saúde. Ao contrário das diretivas, os regulamentos não são obrigatoriamente transpostos para a lei nacional, mas desta forma, os novos regulamentos vão limitar as discrepâncias de interpretação entre o mercado europeu (European Commission, 2017).

O crescimento tecnológico e a investimento na evolução científica levaram a que o desenvolvimento de tecnologias de saúde apresenta-se uma velocidade muito superior à atualização legislativa necessária para assegurar a saúde pública.

Com o objetivo de colmatar lacunas e promover o desenvolvimento e o investimento na área, a União Europeia decidiu implementar o Regulamento (UE) 2017/745. Este Regulamento vem assim atuar como principal ferramenta na regulação de dispositivos médicos, ao revogar a Diretiva 90/385/CEE dos dispositivos médicos implantáveis

ativos, e a Diretiva 93/42/CEE dos dispositivos médicos, e altera, a Diretiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, o Regulamento (CE) n. °178/2002 que determina os princípios e normas gerais da legislação alimentar, e o Regulamento (CE) n. °1223/2009 relativo aos produtos cosméticos (Comissão Europeia, 2017).

Definições

No Regulamento (UE) 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia (Comissão Europeia, 2017), dispositivo médico é definido por:

Qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, implante, reagente, material ou outro artigo, destinado pelo fabricante a ser utilizado, isolada ou conjuntamente, em seres humanos, para um ou mais dos seguintes fins médicos específicos:

- diagnóstico, prevenção, monitorização, previsão, prognóstico, tratamento ou atenuação de uma doença,
- diagnóstico, monitorização, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência,
- estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo ou estado fisiológico ou patológico,
- fornecimento de informações por meio de exame in vitro de amostras provenientes do corpo humano, incluindo dádivas de órgãos, sangue e tecidos, e 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.

São igualmente considerados dispositivos médicos os seguintes produtos:

- os dispositivos de controlo ou suporte da conceção,
- os produtos especificamente destinados à limpeza, desinfeção ou esterilização dos dispositivos.

A classificação de “Dispositivo médico” pode englobar tantos tipos de produtos/artigos que dificulta uma exata e simples explicação do termo e do que o mesmo envolve, mas simplificando, tratam-se de produtos que são destinados, pelo seu fabricante, a serem utilizados, tal como os medicamentos, para prevenir, tratar ou diagnosticar uma doença humana, mas com a distinção de atingir o seu objetivo sem ser por mecanismos farmacológicos, metabólicos, ou imunológicos (Infarmed, 2016b).

Acessório de um dispositivo médico, é um artigo que não é um dispositivo médico por definição, mas como é produzido pelo fabricante com o objetivo de ser utilizado em conjunto com um ou vários dispositivos médicos de forma a permitir a sua utilização ou assistir a sua funcionalidade médica.

Dispositivo feito por medida, trata-se de um dispositivo produzido segundo uma prescrição médica, elaborada por qualquer pessoa habilitada e autorizada pelo direito

nacional devido às suas qualificações profissionais e que, assumindo a responsabilidade, especifique as características e especificações para que o dispositivo feito por medida seja adequado apenas ao determinado doente, de forma a satisfazer o quadro clínico e as necessidades próprias do doente. Dispositivos fabricados em série e que apenas necessitam de ajuste, quer profissional quer particular, para satisfazer as necessidades específicas do doente não se enquadram neste âmbito.

Dispositivo ativo, define qualquer dispositivo que dependa de uma fonte de energia, mas não utiliza a energia gerada pelo corpo humano ou a gravidade para o seu funcionamento. Os *softwares* são também considerados dispositivos ativos.

Dispositivo implantável, qualquer dispositivo que seja parcial ou completamente absorvido com a finalidade de ser totalmente introduzido no corpo humano ou substituir uma superfície epitelial ou ocular, através de intervenção clínica e que seja aplicado com o intuito de aí permanecer após a intervenção. Qualquer dispositivo que seja parcial ou totalmente introduzido no corpo humano, durante pelo menos 30 dias após a intervenção clínica, é também considerado dispositivo implantável.

Dispositivo invasivo, qualquer dispositivo que penetre, parcialmente ou totalmente, orifícios ou atravesse superfícies.

Grupo genérico de dispositivos, grupo de dispositivos com finalidade igual ou semelhante e com tecnologia comum que permite classifica-los genericamente sem que sejam levadas em conta características específicas de cada dispositivo.

Dispositivo de uso único, qualquer dispositivo que tenha como finalidade ser utilizado individualmente apenas num único procedimento e indivíduo.

Fabricante é o responsável pela conceção, fabrico, acondicionamento e rotulagem do dispositivo médico, com a finalidade de o introduzir no mercado sob o seu nome, existindo a possibilidade de outras entidades executarem as referidas operações, mas sempre por conta do fabricante (Comissão Europeia, 2017).

Investigação clínica é definida como qualquer investigação sistemática envolvendo testes em um ou mais humanos, elaborados com o objetivo de verificar a segurança e performance do dispositivo em questão.

Avaliação clínica é um termo mais abrangente que investigação clínica. Engloba mais áreas de informação, pois recorre a toda a informação científica disponível que possa ser relevante, como informação técnica, informação pré-clínica, etc., em adição à informação obtida pela investigação clínica (Martelli *et al.*, 2019).

Organismos notificados são entidades responsáveis que avaliam os dispositivos médicos. Elas são parte indispensável no sistema regulatório pois garantem a conformidade dos dispositivos (marcação CE) antes de serem colocados no mercado (Comissão Europeia, 2017).

Entrada de serviço é a fase em que o utilizador final obtém o acesso ao dispositivo, preparado para a primeira utilização.

Colocação no mercado é a colocação à disposição, quer seja gratuita ou não, pela primeira vez, de um dispositivo que não é destinado a investigações clínicas com o objetivo de distribuição, e ou, utilização no mercado comunitário, podendo se tratar de um dispositivo novo ou renovado.

Disponibilização no mercado de um dispositivo em seu nome, nome comercial ou marca registada, a não ser que o distribuidor ou o importador, entrem em acordo com o fabricante e determine que o fabricante seja identificado no rótulo e este seja responsável pelo cumprimento dos requisitos impostos aos fabricantes pelo regulamento.

Ciclo de vida dos dispositivos médicos

Quando em comparação com os medicamentos, os dispositivos médicos apresentam um desenvolvimento muito mais acelerado que os primeiros. Em média, o tempo estimado para investigação e desenvolvimento dos dispositivos médicos é de 18 a 24 meses. No entanto, assume-se que a “vida” de um dispositivo médico é um ciclo fechado (**figura 1**) (MedTech Europe, 2019).



Figura 1 – Ciclo de vida dos dispositivos médicos

O que permite que este ciclo seja fechado é o facto da supervisão e vigilância pós-comercialização providenciar informação que é extremamente importante para a investigação e conceção de novos dispositivos médicos.

A investigação/conceção é considerada a fase inicial, apesar de a supervisão e vigilância de dispositivos médicos já no mercado contribuírem com informações para esta fase. A transição da investigação e conceção para a fase seguinte, a avaliação do risco, é geralmente rápida, visto que grande parte dos novos dispositivos são apenas versões mais recentes de dispositivos já em comercialização, que devido à experiência real do produto no mercado em utilização, possibilita a recolha de informação prática e

contínua durante o período de tempo em que este se encontra no mercado, e dessa informação são desenvolvidas correções ou melhorias que conseqüentemente dão origem a um dispositivo diferente do original. A investigação e conceção de dispositivos inovadores sem terem por base um dispositivo já comercializado, necessitam de um maior espaço temporal para criar de raiz o dispositivo. Esta fase é a base do desenvolvimento do produto, nela são discutidas e desenhadas as características principais, tais como por exemplo, ergonomia, design ou adequabilidade.

A avaliação teórica do risco é a etapa seguinte à investigação e conceção. Esta fase determina teoricamente a probabilidade da ocorrência de acontecimentos negativos. Estas previsões e análises refletem a segurança não só na utilização do dispositivo, mas também, os riscos associados a todas as etapas do circuito, desde o fabrico até à sua utilização. A norma ISO 14971 define os requisitos internacionais dos sistemas de gestão de risco para dispositivos médicos, que, assim, estabelece as melhores práticas durante todo o ciclo de vida do dispositivo médico. Os fabricantes, para assegurar que o dispositivo que representam entra no mercado de forma eficiente e segura, devem implementar com sucesso um sistema de gestão de risco. O cumprimento desta norma não é obrigatório para a obtenção da marcação CE, no entanto, a norma, atualizada em 2019, representa o estado da arte para a gestão de risco, harmonizada com as diretivas que regulam o mercado dos dispositivos médicos, Por fim, é entregue a informação técnica ao organismo notificado para ser avaliada a conformidade (BSI, 2019).

As organizações devem comprovar que o fabrico do dispositivo garante as expectativas tanto dos clientes como cumpre a regulamentação. Para garantir a qualidade dos dispositivos e comprovar, os fabricantes são levados a cumprir os rigorosos requisitos da norma ISO 13485. A norma tem por objetivo aperfeiçoar os ciclos de vida dos dispositivos e garantir um lançamento no mercado no momento certo. A ISO 13485 é uma norma internacional de sistemas de gestão da qualidade, e é atualizada quando são necessários ajustes ou melhorias, sendo que a última atualização aconteceu em 2016. A norma é, não raras vezes, um requisito de fabricantes para com os fornecedores, dado que a certificação é uma forma destes se manterem competitivos. Além desta necessidade, é também assegurada a conformidade em toda a cadeia de fornecimento, garantindo assim a segurança dos doentes. O processo de rotulagem e embalamento constituem parte fundamental do processo de fabrico, devido, não só, às informações

obrigatórias, estabelecidas pelo regulamento, presentes na rotulagem, como também, a segurança que da embalagem advém.

A avaliação clínica é um processo contínuo em todo o ciclo de vida do dispositivo. Geralmente, a primeira avaliação acontece durante o desenvolvimento do dispositivo, com o objetivo de identificar a informação necessária para que seja possível a colocação no mercado. A recolha de evidências por parte do fabricante deve fornecer uma base sólida para comprovar a segurança, o desempenho e que o benefício do dispositivo supera o risco. A informação pode ser recolhida de literatura ou bibliografia científica de dispositivos semelhantes. A avaliação clínica é obrigatória para a obtenção da marcação CE inicial, e deve ser atualizada ativamente desde essa fase. A avaliação clínica é necessária e importante para assegurar que a avaliação da segurança e performance é baseada em evidências clínicas suficientes durante todo o espaço de tempo em que o dispositivo se encontra no mercado. Este processo contínuo possibilita a entrega de evidências clínicas suficientes às organizações notificadas e às entidades competentes para a demonstração de conformidade do dispositivo durante todo o seu ciclo de vida (European Commission, 2009).

Após a avaliação de conformidade é então possível a colocação no mercado. A colocação no mercado e entrada em serviço, encontra-se regido pelo capítulo II do regulamento. Após a colocação no mercado os dispositivos ficam disponíveis para aquisição, distribuição e dispensa por todo o Espaço Económico Europeu (Comissão Europeia, 2017).

A monitorização pós-comercialização é definida no Regulamento como todas as atividades desenvolvidas em conjunto entre os fabricantes e os operadores económicos envolvidos com o objetivo de estabelecer e manter atualizado procedimentos proativos para recolher e analisar dados da experiência adquirida após a colocação no mercado, disponibilização no mercado ou que tenham entrado em serviço, para que com esta informação seja possível identificar necessidades corretivas ou preventivas que se afigurem necessárias. No Anexo III é possível encontrar detalhado o plano de monitorização pós-comercialização, e neste plano é feita a recolha e utilização de informações como: Incidentes graves, não graves e efeitos secundários indesejáveis, relatórios de tendência, publicações, bases de dados e/ou registos relevantes,

informações de reações e reclamações fornecidas por doentes, distribuidores e importadores, e informações disponíveis relativos a dispositivos médicos semelhantes.

Em Portugal, o Sistema Nacional de Vigilância de Dispositivos Médicos (SNVDM) monitoriza incidentes resultantes das experiências de utilização dos dispositivos. Um incidente é considerado qualquer ocorrência adversa ou indesejável proveniente da utilização de um dispositivo médico, passível de causar morte, deterioração do estado de saúde ou que coloque em causa o a saúde de saúde do doente, do utilizador ou da saúde pública. Os incidentes são investigados para identificar as causas para prevenção e minimização do risco decorrente da utilização dos dispositivos. O Infarmed é uma das autoridades competentes associadas à rede europeia, que permite a partilha de dados relativos à segurança entre todos os países da UE (Infarmed, 2016d).

O Capítulo VII, secção 2, do Regulamento, está destinado à vigilância, mais especificamente direcionado para a perspetiva dos fabricantes e das autoridades competentes. Neste capítulo encontram-se detalhadas as guias de comunicação e análise de incidentes (Comissão Europeia, 2017).

Classificações de dispositivos médicos

Os produtos considerados dispositivos médicos estão sujeitos a uma classificação baseada no risco, atendendo a vulnerabilidade do corpo humano e aos potenciais riscos derivados da conceção técnica do fabrico. Esta classificação divide-se em 4 classes, dispositivos médicos de classe I (oxímetros de dedo, candeeiros ou papel para registo de ECG), IIa (cateteres urinários, agulhas das seringas ou luvas cirúrgicas), IIb (canetas de insulina, preservativos masculinos ou soluções de conforto para portadores de lentes de contacto) e III (pensos com medicamentos, dispositivo intrauterinos ou preservativos com espermicida). É atribuída a classe I para os dispositivos de baixo risco, a classe IIa para dispositivos de baixo médio risco, a classe IIb para dispositivos de alto médio risco, e a classe III para dispositivos de alto risco (Infarmed, 2016a).

A atribuição destas classes é feita pelo fabricante e é baseada em quatro pontos:

- Período de tempo em contato com o corpo humano,
 - Temporário, produtos que são destinados a ser usados por um período contínuo não superior a 60 minutos,
 - Curto prazo, produtos que são destinados a ser usados por um período contínuo não superior a 30 dias,
 - Longo Prazo, produtos que são destinados a ser usados por um período contínuo superior a 30 dias,
- Invasibilidade do corpo humano,
- A parte do corpo humano afetada pelo uso,
- Riscos potenciais decorrentes da conceção técnica e do fabrico (Ministério da Saúde, 2009).

Termos de Legislação/Regulamentação:

Importa inicialmente diferenciar os tipos de atos jurídicos da UE:

- Tratados da UE, são tratados que indicam os objetivos da União Europeia, as regras de funcionamento das suas instituições, o processo de tomada de decisões e a relação entre a União Europeia e os seus integrantes. Os tratados podem ser alterados, como já aconteceu anteriormente, para introduzir reformas nas instituições europeias e atribuir novas áreas de competência à União Europeia, e para permitir a entrada de novos países. Para a aprovação dos tratados é recorrido a negociação entre os estados membros, que após aprovado são ratificados pelos parlamentos nacionais, recorrendo ou não a referendo.
- Regulamentos são atos jurídicos que são aplicados uniformemente pelos estados membros, e são aplicados em todos automaticamente imediatamente após a entrada em vigor do regulamento, sem necessidade de ser incorporados no direito nacional.
- Diretivas obrigam os estados membros a desenvolver medidas para atingir determinado resultado, ou seja, é estabelecido um objetivo e cabe aos países individualmente desenvolver medidas e adotá-las no direito nacional de forma a que o resultado seja o esperado. A comunicação à Comissão Europeia é estabelecida através das autoridades nacionais, onde devem ser comunicadas as medidas adotadas. Para aplicação de medidas e transposição para o direito nacional é estabelecido um período de tempo, geralmente de dois anos, que caso não seja respeitado, a Comissão tem o poder de dar início a um processo de infração.
- Decisões são atos jurídicos vinculativos que podem ser aplicados tanto a um país como a vários, empresas ou particulares. O destinatário é notificado com a decisão e estas não necessitam de ser transportas para o direito nacional.
- Atos de execução são atos vinculativos que permitem à comissão assegurar condições para garantir que a legislação da União Europeia é aplicada uniforme e transversalmente a todos os estados membros (European Commission, 2019).

A legislação que regulava os dispositivos médicos, e respetivos acessórios, era a diretiva 93/42/CEE de 14 de junho de 1993, e tinha em vista tomar disposições necessárias para assegurar que aquando a colocação no mercado, os dispositivos não

comprometessem a segurança e a saúde dos doentes ou utilizadores, quando corretamente instalados e utilizados, com as devidas condições de manutenção em conformidade com a finalidade do dispositivo, dada pelo fabricante (Comissão Europeia, 1993).

Limitações da anterior legislação/regulamentação

Os dispositivos médicos possuíam um processo regulamentar único e não era amplamente compreendido. Devido a incidentes, que serão resumidos e explicados por estudos de caso, as anteriores diretivas e os processos de controlo dos dispositivos médicos ficaram sob um escrutínio particular (Parvizi e Woods, 2014).

Estudo de caso 1: Implantes PIP

A Medicines and Healthcare Products Regulatory Authority (MHRA) começou a receber relatórios de potenciais problemas com os implantes PIP em 2002, cerca de 8 anos antes do escândalo. No total a MHRA recebeu 269 casos reportados de reações adversas com os implantes PIP entre 2001 e 2009. Desde 2003 que as informações destes casos passaram a ser transmitidas ao fabricante em França e, depois de uma inspeção pelas autoridades nacionais (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, AFSSAPS), os implantes deixaram de ser comercializados, em março de 2010, devido à suspeita de uso de enchimento não aprovado.

Uma parte significativa do produto é o silicone (polidimetilsiloxano), que não deve ser confundido com o elemento químico silicone. O silicone comercializado, e que é utilizado nos implantes, é inteiramente sintético e devido ao seu método de produção, contém uma variável concentração de tamanho e massa molecular. Num processo normal de produção, é possível obter resultados com vestígios de platina, que é usada como um catalisador essencial. Estes vestígios podem ser considerados aceitáveis em silicone comercializado para fins medicinais, ao contrário de outros metais pesados como o zinco, estanho, cromo, arsénio, chumbo, antimónio, níquel ou cobre. Além das preocupações de saúde relativas a cada um destes metais pesados individualmente, acresce ainda o risco de induzirem toxicidade da platina. Foi reportado nos relatórios relativos ao silicone usado nos implantes da marca PIP, vestígios de chumbo e zinco, mas as concentrações estavam dentro dos limites regulados (Martindale e Menache, 2013).

A 12 de Maio de 2014, a comissão europeia lançou uma atualização ao comunicado de imprensa de fevereiro de 2012, reagindo à publicação da Scientific Committee on

Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), com a opinião e as conclusões finais.

As ruturas precoces dos implantes são predominantes e a sobrevivência destes aos primeiros dez anos estão ao nível de implantes de segunda geração de vários fabricantes. O risco de rutura dos implantes antes dos 10 anos é cerca de 25-30%, outros fabricantes apresentam uma média de 2-15%. Alguns casos de derrame de gel ou rutura do implante estão associados a reações inflamatórias locais ou nas regiões de nódulos linfáticos, mas nenhum dos dois se mostrou associado a cancro da mama.

Não foram encontrados dados médicos, toxicológicos ou qualquer outro tipo de informação que justifique a remoção dos implantes da marca PIP com uma perspetiva de prevenção. A remoção destes, caso haja uma ausência de funcionamento defeituoso, pode ser considerado em casos de significativa ansiedade provocada pela possibilidade de problemas futuros. A decisão final de remover um implante intacto por esta razão deve ser baseada na avaliação individual por parte do cirurgião ou por parte do médico que acompanha o caso (SCENIHR, 2014).

Estudo de caso 2: Implantes de metal-metal

Mais de um milhão de doentes são propostos, todos os anos, a cirurgia e completam a substituição de anca para aliviar dores e restaurar o normal funcionamento da anca. A artrose, ou osteoartrite, é uma doença degenerativa que afeta maior parte da população na sétima década de vida e é o principal motivo da substituição de anca por implantes. Apesar da cirurgia ser, geralmente, finalizada com sucesso, podem acontecer reações adversas no tecido local provenientes dos materiais usados nos implantes, que afetam a saúde dos doentes e diminui a qualidade de vida. As reações adversas no tecido local afetam pelo menos 10% dos doentes com implantes metal-metal e, com menos incidência, mas com valores também significativos, implantes metal-polietileno, que são os mais usados em substituições completas de anca (Eltit, Wang e Wang, 2019).

Em agosto de 2010, foi anunciada a retirada do mercado de uma marca de implantes de anca de metal-metal devido à sua necessidade de revisão superior à esperada. Mais tarde foram divulgados novos estudos que estudavam as consequências da libertação de

substâncias metálicas no organismo humano. As autoridades de saúde em França (AFSSAPS), e na Inglaterra (MHRA, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) foram os primeiros a recomendar a os portadores destas próteses, mesmo que assintomáticos, fossem identificados e acompanhados anualmente (Freitas, 2012).

O histórico de utilização de implantes da anca metal-metal tem vários anos, mas há estudos que revelam consequências desta utilização com reações locais, como inflamação e necrose de tecidos, às partículas de metal libertadas pelos dispositivos em questão. Estas reações apresentam uma baixa taxa de incidência, e quanto mais precoce for a remoção e substituição maior é a taxa de sucesso. Estima-se que em Portugal o uso deste tipo de implantes se aproxime dos 6 pontos percentuais das cirurgias, no entanto, o Infarmed após as tomadas de medidas por parte das autoridades de saúde francesas e inglesas decidiu proceder a similares ações:

- No caso de haver sintomas:
 - Nos primeiros 5 anos após a cirurgia, deve ser implementado um acompanhamento anual, exceto para os implantes da anca com haste em que a cabeça femoral possua um diâmetro ≥ 36 mm;
 - Exames de imagem (ecografia ou ressonância magnética nuclear).
- Na ausência de sintomas:
 - Os exames e acompanhamento deve permanecer com a prática clínica habitual, exceto para os implantes em que a cabeça femoral possua um diâmetro ≥ 36 mm;
 - Para os implantes da anca com haste em que a cabeça femoral possua um diâmetro ≥ 36 mm, nos primeiros 10 anos após a cirurgia, o acompanhamento é recomendado ser anual com a realização de exames de imagem (ecografia ou ressonância magnética nuclear).

Para qualquer situação deve ser analisada a necessidade de substituição com base nos resultados de todos os exames (INFARMED, 2012).

As ligas de metal utilizadas nos implantes são consideradas resistentes à corrosão, devido, em grande parte, à proteção providenciada por uma camada densa de 2-4 nm de um óxido passivo à superfície. Estudos de laboratórios mostraram que as ligas de Ti6Al4V (titânio alfa-beta) e CoCrMo (cobalto) não experienciavam significativa

corrosão em contato um com o outro em condições fisiológicas simuladas num ambiente estático (Lucas, Buchanan e Lemons, 1981)(Griffin, Buchanan e Lemons, 1983). No entanto, com o desgaste do uso mecânico, o filme passivo vai se degradando e a corrosão nas ligas metálicas promove a libertação partículas sólidas, assim como iões metálicos, para a zona envolvente do implante. A presença destes compostos provocam geralmente reações adversas no tecido local que por último levam a uma cirurgia de revisão (Eltit, Wang e Wang, 2019).

Marcação CE

Com exceção dos dispositivos médicos feitos por medida e dos destinados à investigação clínica, os dispositivos médicos para serem colocados no mercado necessitam de uma prova da sua conformidade, cumprindo todos os requisitos essenciais para o efeito, que no mercado europeu é definida pela marcação CE. A obtenção da marcação CE é uma responsabilidade do fabricante, que é feita previamente ao lançamento do dispositivo no mercado. A marcação deve ser colocada de forma legível, visível e indelével com o grafismo próprio no dispositivo ou na embalagem estéril. Apenas com esta marcação é possível colocar o dispositivo em livre circulação no mercado europeu.

O fabricante é o único responsável pela declaração de conformidade do produto e para isso deve:

- Garantir a conformidade com todos os requisitos a nível da UE relevantes.
- Analisar a necessidade de avaliação do próprio produto ou se tem de recorrer a um organismo notificado.
- Elaborar um dossiê técnico com a documentação que declare a conformidade.
- Redigir e assinar uma declaração UE de conformidade (Infarmed, 2019).

A declaração UE de conformidade é um atestado de que todos os requisitos estabelecidos no Regulamento 2017/745 do parlamento europeu e do conselho foram cumpridos no que diz respeito ao dispositivo em questão. Além deste regulamento podem existir outras legislações que carecem de análise dependendo do dispositivo em questão (Comissão Europeia, 2017).

Os organismos notificados são organismos de avaliação nomeados pelas autoridades de nomeação nacional, sendo reconhecidos pela Comissão Europeia, que lhe atribui um código de identificação de quatro algarismos. Todos os produtos avaliados, para a obtenção da marcação CE, pelo organismo notificado têm estes quatro algarismos associados. O organismo notificado tem funções como, efetuar os procedimentos de avaliação de conformidade, autorizar a atribuição da marcação CE, emitir os certificados de conformidade, tratar dos processos de renovação dos certificados de

conformidade, assegurar que o sistema de qualidade é corretamente cumprido pelo fabricante, colaborar com as autoridades competentes nacionais e colaborar com os restantes organismos notificados dos Estados Membros da UE.

Um organismo notificado deve assegurar que os procedimentos de avaliação de conformidade são completos seguindo as Diretivas, excetuando-se os dispositivos de classe I que não necessitam de ser estéreis nem apresentam funções de medida, que apenas estão sujeitos a uma auto certificação por parte do fabricante. O fabricante inicialmente determina a classificação para o dispositivo em questão, em caso de não concordância na classificação entre o fabricante e o organismo notificado, qualquer uma das duas entidades pode recorrer às autoridades competentes. O Regulamento não modificou o princípio dos organismos notificados, mas foram adicionados procedimentos mais rigorosos para estes organismos no que diz respeito aos dispositivos de classe III e dispositivos implantáveis. E estes procedimentos requerem um processo de avaliação clínica (Comissão Europeia, 2017).

MEDDEV (Medical Devices Documents)

O guia de documentos MEDDEV foi desenvolvido pela Comissão Europeia, em conjunto com as organizações notificadas, representantes da indústria, autoridades europeias dos Estados Membros entre outros, para auxiliar as partes interessadas na implementação das diretivas relacionadas com os dispositivos médicos. O MEDDEV promove abordagens comuns para serem seguidas por parte dos fabricantes e das organizações notificadas que estão envolvidas nos procedimentos da avaliação de conformidade. Apesar destas *guidelines* não serem vinculativas legalmente, é esperado que sejam seguidas, de forma a assegurar uniformemente a aplicação das diretivas.

Nova legislação/regulamentação

O objetivo dos reguladores foi para estabelecer um quadro legislativo europeu mais moderno e robusto. Com foco neste objetivo, as novas regulamentações representam um fortalecimento e reforço em vários elementos do atual sistema. Após os incidentes relativos aos implantes metal-metal e aos implantes mamários, a nova legislação foi elaborada com a clara finalidade de assegurar um alto nível de segurança e saúde mantendo o apoio à inovação. O regulamento de dispositivos médicos também traz alguns novos procedimentos que vão ser importantes no que diz respeito às evidências clínicas requeridas para os dispositivos (Melvin e Torre, 2019).

Sob a atual legislação, os fabricantes devem submeter os dados clínicos a uma das 60 entidades autorizadas notificadas para emitir o certificado CE, que garante o acesso do dispositivo ao mercado da UE. No entanto, as atuais diretivas são um pouco vagas no que respeita ao quando e quais estudos clínicos são requeridos para obter o certificado. Além da segurança e da performance, o fabricante deve mostrar que o uso do dispositivo apresenta riscos aceitáveis quando comparados com os benefícios. Uma análise aos estudos clínicos, prévios à colocação do dispositivo no mercado, é bastante limitada. Na UE o campo de estudos clínicos só pode ser analisado sob regras de confidencialidade, devido às aplicações aos estudos serem consideradas informações comerciais confidenciais pelas entidades reguladoras e pelos comités de ética, com o objetivo de proteger as propriedades intelectuais dos fabricantes (Sauerland *et al.*, 2019).

O regulamento agora declara que a avaliação clínica não é apenas baseada na investigação clínica e, a revisão crítica de informação relevante presente em literatura científica pode ser suficiente para maior parte dos dispositivos. Por exemplo, um dispositivo da classe IIa, como uma seringa estéril, não requiere investigação clínica, e informação técnica ou informação pré-clínica reunida seria suficiente para constituir a avaliação clínica. Em contraste, para dispositivos implantáveis e dispositivos de classe III, investigações clínicas são obrigatórias. No entanto o regulamento inclui três exceções:

- Um dispositivo que já esteja certificado com a marcação CE de acordo com as diretivas. Neste caso, investigações clínicas não são obrigatórias se o fabricante possuir e entregar informação clínica suficiente para comprovar a conformidade para especificações comuns.
- O dispositivo é designado de “modificação” de um outro dispositivo produzido pelo mesmo fabricante e este segundo já possui a marcação CE de acordo com os requisitos do regulamento. Neste caso, o novo dispositivo é considerado uma modificação não substancial do dispositivo já existente. O fabricante apenas tem de demonstrar perante o organismo notificado que a performance, eficácia e a segurança do dispositivo não é alterada comparativamente ao dispositivo já existente.
- O dispositivo é equivalente a um dispositivo produzido por outro fabricante e já possui a certificação CE de acordo o regulamento. O fabricante tem de demonstrar que o dispositivo novo é equivalente ao dispositivo que possui/já possuiu autorização para estar no mercado, e esta demonstração deve ser aceite pelo organismo notificado. Para este caso devem ser cumpridas três condições: A primeira condição é um acordo e contrato entre os dois fabricantes no qual o fabricante com o dispositivo já certificado garante explicitamente total acesso, do fabricante com o dispositivo novo, à documentação técnica de forma contínua. A segunda condição é a avaliação clínica que deve ter sido realizada sob os requisitos do regulamento. Terceira condição, o fabricante do novo dispositivo deve providenciar a claras evidências para entregar ao organismo notificado (Martelli *et al.*, 2019).

As investigações clínicas não são só requeridas para a certificação CE, mas também no acompanhamento clínico pós comercialização. Este acompanhamento é de extrema importância para confirmar a informação clínica já existente, e para manter a informação atualizada após a entrada do dispositivo no mercado.

As principais alterações foram:

- Organismos notificados:
 - Reforço dos critérios de designação
 - Auditorias conjuntas (três Estados Membros e Comissão)

- Auditorias surpresa
- Evidências clínicas:
 - Menos equivalência e mais informação para dispositivos de alto risco
 - Publicação de informação de segurança e performance
 - Acompanhamento clínico pós-comercialização
- Pré-comercialização:
 - Escrutínio para dispositivos de alto risco
 - Especificações comuns
 - Pessoas responsáveis para fabricantes e Representantes autorizados
- Vigilância pós-comercialização e vigilância:
 - Base de dados e coordenação central
 - Relatórios de tendências
 - Atividades reforçadas
- Transparência e rastreabilidade:
 - Dispositivos e Operadores económicos registados centralmente
 - Identificação Única de dispositivos (UDI, Unique Device Identification)
 - Cartões de implante
- Governança e supervisão:
 - Comité central: MDCG
 - Painel de peritos e laboratórios especialistas

Eudamed

Os objetivos do Regulamento eram claros, e para fundamentar os resultados, era necessário aumentar a transparência e o acesso à informação. O Regulamento veio, assim, criar uma base de dados europeia onde as informações relativas aos dispositivos médicos presentes no mercado e aos operadores económicos relevantes vão convergir e ser tratadas. A base de funcionamento da Eudamed é constituída por vários sistemas eletrónicos e além de informações relativas aos dispositivos médicos e operadores económicos, também tem presente informações sobre organismos notificados, certificados, aspetos da avaliação de conformidade, investigações clínicas, vigilância e à fiscalização do mercado. Com esta base de dados central europeia, que permite o acesso por parte de profissionais de saúde e público geral, é possível evitar múltiplos requisitos de notificação, melhorar a coordenação entre Estados-Membros e racionalizar e facilitar o fluxo de informações entre operadores económicos, organismos notificados ou promotores e os Estados-Membros, tal como entre Estados-Membros e entre Estados-Membros e a Comissão.

Para facilitar o uso da Eudamed, que por força do regulamento, é de uso obrigatório por parte dos fabricantes e pessoas singulares ou coletivas, foi disponibilizada gratuitamente uma nomenclatura reconhecida a nível internacional (Comissão Europeia, 2017).

Sistema UDI

O sistema UDI é uma sequência de caracteres numéricos ou alfanuméricos que são criados através de normas de identificação e codificação de dispositivos aceites a nível mundial. Permite a identificação única e inequívoca de um dispositivo já em comercialização.

O sistema UDI, permite a identificação e facilita a rastreabilidade dos dispositivos, com exceção dos dispositivos feitos por medida e dos dispositivos experimentais. O código UDI consiste em: UDI-DI, que consiste no código específico de cada fabricante e cada dispositivo, e UDI-PI, que identifica a unidade de produção do dispositivo.

O fabricante é responsável por cumprir todos os requisitos necessários para obter um UDI, isto inclui o registo do UDI na base de dados Eudamed, e a aplicação do código no dispositivo ou na embalagem (European Commission, 2020).

Conclusão e Discussão

No desenvolvimento do Regulamento foi adotada uma estratégia de processamento de informação mista de *top-down* e *bottom-up*. Esta abordagem iniciou-se com a abordagem *top-down*, começando pela topo da hierarquia. O governo central da União Europeia elaborou uma primeira versão do regulamento, seguindo a teoria *top-down*, definindo funções e determinando as responsabilidades para cada ator. O passo seguinte foi a inclusão dos representantes dos Estados Membros, políticos e as autoridades competentes, na elaboração e discussão da proposta legislativa. Após esta fase foi apresentada a proposta e debatida pelas três partes, governo central, representantes dos Estados Membros e instituições europeias. Mais tarde foram incluídas outras partes, como representantes dos cidadãos, profissionais de saúde e da indústria farmacêutica, para que as opiniões de todas as partes envolvidas fossem tidas conta, típico da abordagem *bottom-up*.

A rápida evolução tecnológica dos dispositivos, e principalmente, os dois problemas de saúde pública que aconteceram no início da década anterior, levaram a que a mudança dos parâmetros legais relativos aos dispositivos médicos fosse necessária. Esta mudança é vista como essencialmente focada no alcance de um objetivo a longo prazo, embora o seu prazo inicial de aplicação pelos Estados Membros fosse em 2020, que após o impacto da pandemia da covid-19 foi adiada para 2021. A nova regulamentação veio também tentar resolver problemas menores de quem contacta diariamente com os dispositivos, tanto cidadãos como profissionais de saúde ou outros agentes envolvidos, o que reforça novamente a posição mais vincada da abordagem teórica *bottom-up* da estratégia total.

Com o novo Regulamento os níveis de qualidade e segurança dos dispositivos médicos são melhorados, e principalmente, a rastreabilidade dos dispositivos alcança um patamar muito superior quando comparado com o modelo anterior.

Bibliografia

BSI (2019). *ISO 14971 Risk Management for Medical Devices* / BSI Australia [Em linha]. Disponível em <<https://www.bsigroup.com/en-AU/Medical-Devices/Our-services/ISO-14971-Risk-Management/>> [Consultado em 02/03/2021].

Comissão Europeia (1993). «Directiva 93/42/CEE do Conselho», *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*, 0709(327), pp. 24–26.

Comissão Europeia (2017). «Regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho relativo aos dispositivos médicos e que altera a Diretiva 2001/83/CE, o Regulamento (CE) n.º 178/2002 e o Regulamento (CE) n.º 1223/2009», *Jornal Oficial da União Europeia*, L117, pp. 0–175.

Eltit, F., Wang, Q. e Wang, R. (2019). «Mechanisms of adverse local tissue reactions to hip implants», *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. Frontiers Media S.A. doi: 10.3389/fbioe.2019.00176.

EMA (2020). *Medical devices* / European Medicines Agency, *EMA.europa.eu* [Em linha]. Disponível em <<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/medical-devices>> [Consultado 18/05/2021].

European Commission (2009). «MEDDEV. 2.7.1 Rev.4: Clinical Evaluation: A Guide for Manufacturers And Notified Bodies Under Directives 93/42/EEC and 90/385/EEC», *MEDDEV. 2.7.1 Rev.4*, (April 2003), pp. 1–65.

European Commission (2016). *Overview* / *Public Health, European Commission*. [Em linha]. Disponível em <https://ec.europa.eu/health/md_sector/overview_en> [Consultado em 30/11/2020].

European Commission (2017). *Getting ready for the new regulations* / *Public Health, European Commission*. [Em linha]. Disponível em <https://ec.europa.eu/health/md_newregulations/getting_ready_en> [Consultado em 30

/11/2020].

European Commission (2019). *Tipos de direito europeu*, European Commission [Em linha]. Disponível em <https://ec.europa.eu/info/law/law-making-process/types-eu-law_pt> [Consultado em 22/1/2021].

European Commission (2020). «Unique Device Identification System», *Federal Register*, 78(185), pp. 58786–58828.

Freitas, A. C. (2012). «Cientistas alertam para os riscos de próteses da anca de metal-metal», *Público*, p. 19 março.

Griffin, C. D., Buchanan, R. A. e Lemons, J. E. (1983). «In vitro electrochemical corrosion study of coupled surgical implant materials», *Journal of Biomedical Materials Research*. John Wiley & Sons, Ltd, 17(3), pp. 489–500. doi: 10.1002/jbm.820170308.

Infarmed (2016a). *Classificação e Fronteiras - INFARMED, I.P* [Em linha]. Disponível em <<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/classificacao-e-fronteiras>> [Consultado em 16/12/2020].

Infarmed (2016b). *Dispositivos médicos - INFARMED, I.P*. [Em linha]. Disponível em <<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos>> [Consultado em 16/12/2020].

Infarmed (2016c). *Implementação dos novos regulamentos de DM e DIV*. [Em linha]. Disponível em <<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/implementacao-dos-novos-regulamentos-de-dm-e-div>> [Consultado em 20/05/2021].

Infarmed (2016d). *Vigilância de dispositivos médicos - INFARMED, I.P*. [Em linha]. Disponível em <<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/profissionais-de-saude/informacao-seguranca/vigilancia-dispositivos-medicos>> [Consultado em 01/04/2021].

Infarmed (2019). *Certificação - Avaliação da Conformidade*. [Em linha]. Disponível em <<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/avaliacao-da-conformidade>> [Consultado em 22/01/2021].

INFARMED (2012). «Infarmed Circular Informativa», pp. 1–2.

Lucas, L. C., Buchanan, R. A. e Lemons, J. E. (1981). «Investigations on the galvanic corrosion of multialloy total hip prostheses», *Journal of Biomedical Materials Research*. John Wiley & Sons, Ltd, 15(5), pp. 731–747. doi: 10.1002/jbm.820150509.

Martelli, N. *et al.* (2019). «New European Regulation for Medical Devices: What Is Changing?», *CardioVascular and Interventional Radiology*. Springer US, 42(9), pp. 1272–1278. doi: 10.1007/s00270-019-02247-0.

Martindale, V. e Menache, A. (2013). «The PIP scandal: An analysis of the process of quality control that failed to safeguard women from the health risks», *Journal of the Royal Society of Medicine*, 106(5), pp. 173–177. doi: 10.1177/0141076813480994.

MedTech Europe (2019). *The European Medical Technology Industry, MedTech Europe*. [Em linha]. Disponível em <<https://www.medtecheurope.org/resource-library/the-european-medical-technology-industry-in-figures-2019/>> [Consultado em 23/02/2021].

Melvin, T. e Torre, M. (2019). «New medical device regulations: The regulator’s view», *EFORT Open Reviews*, 4(6), pp. 351–356. doi: 10.1302/2058-5241.4.180061.

Ministério da Saúde (2009). «Ministério da Saúde. (2009). Decreto-Lei nº145/2009, de 17 de Junho de 2009. Diário Da República, 1.ª Série, 115, 3707–3765. <https://dre.pt/application/conteudo/494558>creto-Lei nº145/2009, de 17 de Junho de 2009», *Diário da República, 1.ª série*, 115, pp. 3707–65.

Parvizi, N. e Woods, K. (2014). *Regulation of medicines and medical devices: contrasts*

and similarities, ISSUES Clinical Medicine.

Sauerland, S. *et al.* (2019). «Pre-market evaluation of medical devices: A cross-sectional analysis of clinical studies submitted to a German ethics committee», *BMJ Open*, 9(2), p. 27041. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027041.

SCENIHR (2014). *The safety of Poly Implant Prothèse (PIP) Silicone Breast Implants - Update of the Opinion of February 2012.* doi: 10.2772/66097.