ANEXO IIID - QUESTIONÁRIO SOBRE TRLS PARA SAÚDE

Foco em saúde única – âmbito geral (fármacos, dispositivos médicos, biotecnologia e saúde digital).

TRL 1: Princípios básicos observados e relatados

(Fase de descoberta e pesquisa científica básica)

1. A pesquisa básica inicial que originou a ideia já foi concluída e documentada?
2. Os princípios científicos ou biológicos fundamentais da tecnologia foram claramente identificados?
3. Existe literatura científica, dados epidemiológicos ou estudos prévios que sustentem a necessidade dessa solução?
4. O problema clínico, patologia ou questão de saúde pública a ser resolvido está claramente definido?
5. Foram identificados os possíveis alvos biológicos, mecanismos fisiológicos ou lógicas de software (para e-health)?
6. Há dados preliminares de observação que suportam teoricamente a ideia proposta?
7. As leis da física, química ou biologia aplicáveis ao funcionamento do conceito foram descritas?
8. O conhecimento básico que originou a ideia foi revisado por pares, publicado em revistas científicas ou apresentado em congressos?
9. A equipe de pesquisa possui a expertise acadêmica e científica necessária para fundamentar os princípios básicos?
10. A viabilidade puramente teórica da solução foi avaliada e confirmada por especialistas da área médica/científica?

TRL 2: Conceito e/ou aplicação da tecnologia formulados

(Desenho da hipótese e formulação da aplicação clínica)

1. O conceito da solução em saúde (medicamento, dispositivo, software) está claramente formulado em um documento técnico?
2. Foi elaborada uma hipótese testável sobre como a tecnologia funcionará na prática clínica?
3. As aplicações médicas e terapêuticas potenciais da tecnologia foram listadas e priorizadas?
4. O público-alvo (perfil do paciente, médicos especialistas, instituições) e o caso de uso principal estão definidos?
5. Foi realizado um levantamento preliminar de patentes para avaliar a novidade e liberdade de operação (FTO)?
6. Existe um plano teórico de desenvolvimento que descreva as etapas necessárias para materializar a ideia?

7. Foram identificados os principais componentes tecnológicos, biomateriais ou princípios ativos necessários?
8. Há um design conceitual, esboço preliminar ou arquitetura inicial (para dispositivos ou softwares)?
9. Os potenciais benefícios clínicos e diferenciais em comparação aos tratamentos atuais (padrão-ouro) foram mapeados?
10. Os critérios de sucesso e os parâmetros métricos para a fase de testes em laboratório foram estabelecidos?

TRL 3: Prova de conceito analítica e experimental

(Testes in vitro, formulação inicial e protótipo de bancada)

1. Foram realizados experimentos *in vitro* (células) ou simulações computacionais (*in silico*) para testar a hipótese central?
2. A prova de conceito demonstrou a funcionalidade básica esperada da tecnologia na bancada?
3. Os componentes individuais do produto/dispositivo funcionam conforme o previsto de forma isolada?
4. Foram identificados, medidos e documentados os primeiros parâmetros de eficácia laboratorial?
5. Os resultados experimentais iniciais são consistentes e puderam ser reproduzidos pela equipe?
6. Foram realizadas análises laboratoriais preliminares de toxicidade ou segurança celular (ex: ensaios de citotoxicidade)?
7. Já existe um primeiro protótipo de bancada (*alpha*) ou uma formulação química/biológica rudimentar desenvolvida?
8. As limitações tecnológicas, científicas ou de design da abordagem foram mapeadas durante os experimentos?
9. Foram estabelecidos os primeiros Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) para a manipulação da tecnologia?
10. A viabilidade da produção e manipulação em pequena escala (ambiente de pesquisa) foi confirmada?

TRL 4: Validação da tecnologia em laboratório

(Testes in vivo em modelos experimentais simples ou integração do sistema)

1. O protótipo ou formulação foi testado em um ambiente de laboratório controlado que tenta simular condições reais de uso?
2. Foram realizados estudos *in vivo* em modelos biológicos iniciais (animais) ou simulações físicas avançadas com sucesso?
3. A eficácia da tecnologia foi comprovada nestes modelos biológicos/físicos selecionados?

4. Os dados preliminares de segurança farmacológica/toxicológica ou integridade estrutural (para dispositivos) são aceitáveis e promissores?
5. Todos os componentes do sistema ou formulação conseguem operar integrados no laboratório sem apresentar falhas críticas?
6. O processo de fabricação ou síntese da tecnologia foi minimamente padronizado para garantir a reprodutibilidade dos lotes de teste?
7. O desempenho da tecnologia superou ou igualou as soluções existentes utilizadas como controle no laboratório?
8. O levantamento inicial dos requisitos regulatórios futuros (ANVISA, FDA, marcação CE) começou a orientar o desenvolvimento?
9. Os riscos técnicos para escalar a tecnologia e iniciar testes pré-clínicos rigorosos foram avaliados?
10. O pacote de dados gerado é denso o suficiente para justificar o investimento na etapa formal de testes pré-clínicos?

TRL 5: Validação da tecnologia em ambiente relevante

(Testes pré-clínicos sob GLP e preparação para humanos)

1. Os testes pré-clínicos rigorosos de segurança e toxicologia foram conduzidos seguindo Boas Práticas de Laboratório (BPL/GLP)?
2. O modelo animal ou ambiente de simulação utilizado nesta fase é altamente representativo da fisiologia humana e do ambiente clínico real?
3. A eficácia pré-clínica foi demonstrada de forma robusta e com significância estatística adequada?
4. O lote do produto utilizado nos testes foi produzido em condições que já simulam as Boas Práticas de Fabricação (BPF/GMP)?
5. A dosagem inicial estimada, via de administração ou os parâmetros ergonômicos e de segurança do dispositivo foram definidos?
6. O protótipo do dispositivo ou a apresentação do fármaco possui tamanho, design e características próximas ao produto final desejado?
7. Os estudos iniciais de estabilidade e prazo de validade (*shelf-life*) do produto foram iniciados?
8. Os fornecedores de matérias-primas críticas para a produção em escala piloto foram identificados e avaliados?
9. O Dossiê de Desenvolvimento Clínico está sendo montado com base em todos os dados de segurança gerados até aqui?
10. Há um protocolo clínico detalhado desenhado e submetido para os Comitês de Ética (CEP/CONEP) e agência reguladora para iniciar testes em humanos?

TRL 6: Demonstração da tecnologia em ambiente relevante

(Fase 1 Clínica - Segurança em Humanos / Protótipo funcional robusto)

1. A agência reguladora e o Comitê de Ética aprovaram formalmente o início dos ensaios clínicos (Fase I ou estudo piloto de usabilidade)?
2. A tecnologia foi testada pela primeira vez com sucesso em um pequeno grupo de voluntários humanos (saudáveis ou pacientes restritos)?
3. O perfil de segurança, biocompatibilidade e tolerabilidade em humanos foi comprovado como aceitável?
4. A farmacocinética e farmacodinâmica em humanos (para fármacos) ou o desempenho funcional (para dispositivos) correspondem aos modelos pré-clínicos?
5. Não ocorreram Eventos Adversos Graves (SAE) que inviabilizem o andamento do projeto?
6. O lote clínico utilizado no estudo humano foi fabricado sob rígidas normas certificadas de Boas Práticas de Fabricação (BPF/GMP)?
7. O protótipo clínico (para equipamentos ou softwares) demonstrou confiabilidade operacional no ambiente hospitalar de teste?
8. O Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ - ex: ISO 13485) da organização está formalmente implementado e acompanhando o projeto?
9. O pacote de dados gerado garante viabilidade técnica e financeira para a continuidade da pesquisa para grupos maiores?
10. Os protocolos estatísticos e metodológicos para o ensaio clínico de Fase II (eficácia em pacientes) já estão aprovados ou prontos para submissão?

TRL 7: Demonstração do protótipo em ambiente operacional

(Fase 2 Clínica - Eficácia inicial em pacientes / Escalonamento)

1. O ensaio clínico de Fase II (ou validação clínica equivalente para *medtech*) foi concluído testando a tecnologia diretamente no grupo de pacientes portadores da patologia?
2. A eficácia clínica inicial da intervenção foi comprovada estatisticamente na população doente?
3. A dosagem ideal, a janela terapêutica segura ou a calibração fina de parâmetros do dispositivo foram confirmadas empiricamente?
4. O perfil de segurança manteve-se aceitável e controlável após a exposição a um número maior e mais diversificado de indivíduos?
5. O processo de fabricação do produto foi escalonado e demonstrou reprodutibilidade e qualidade consistentes em lotes maiores?
6. O design final do produto, incluindo embalagem primária, instruções de uso e interface do usuário final, foi estabelecido e validado?
7. Foram mapeadas e solucionadas as barreiras práticas de integração da tecnologia ao fluxo de rotina de hospitais ou clínicas?
8. As reuniões de aconselhamento ou pré-submissão com as agências reguladoras indicam um caminho claro para o registro futuro?

9. Os ensaios de estabilidade de longo prazo continuam demonstrando que o produto mantém suas propriedades?
10. O protocolo para o estudo clínico multicêntrico de grande escala (Fase III / Pivotal) está finalizado, desenhado e regulatoriamente aprovado?

TRL 8: Sistema completo e qualificado

(Fase 3 Clínica - Ensaios pivotais e Aprovação Regulatória)

1. Os ensaios clínicos de Fase III (ou estudos pivotais para dispositivos médicos) foram concluídos com sucesso em larga escala e múltiplos centros?
2. O risco-benefício da tecnologia no ambiente clínico do "mundo real" foi definitivamente comprovado como favorável?
3. A nova tecnologia demonstrou não-inferioridade, superioridade ou vantagens inquestionáveis em relação ao padrão de tratamento atual?
4. A linha de fabricação está totalmente qualificada, validada e operando de forma estável sob padrões comerciais de BPF/GMP?
5. Toda a cadeia de suprimentos, armazenamento, logística (incluindo cadeia de frio, se necessária) está validada para distribuição comercial?
6. Os manuais de treinamento definitivos, bulas e materiais de apoio para profissionais de saúde e pacientes estão aprovados?
7. Os estudos de avaliação farmacoeconômica e de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) para precificação estão prontos?
8. O dossiê de registro completo foi protocolado na agência reguladora competente (ex: ANVISA)?
9. As auditorias regulatórias de fábrica e sistema de qualidade foram aprovadas com sucesso e as devidas certificações foram emitidas?
10. **A tecnologia obteve formalmente a autorização e o registro da autoridade sanitária para comercialização?**

TRL 9: Sistema comprovado em ambiente operacional

(Lançamento no Mercado e Fase 4 - Pós-comercialização)

1. O produto foi oficialmente lançado e já está disponível para aquisição ou prescrição no mercado de saúde?
2. A tecnologia está sendo efetivamente utilizada na prática clínica rotineira pelos médicos e pacientes finais fora de ambientes de pesquisa?
3. O sistema de farmacovigilância ou tecnovigilância contínua (Fase IV) está ativo, capturando e monitorando eventos adversos a longo prazo?
4. A evidência de mundo real (*Real-World Evidence*) obtida pós-lançamento confirma os dados de segurança e eficácia vistos nas Fases 2 e 3?

5. A capacidade de produção industrial em larga escala consegue atender de forma confiável à demanda do mercado sem rupturas de estoque?
6. O suporte técnico, assistência técnica hospitalar ou Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) estão operando de forma estruturada?
7. O produto foi incorporado com sucesso nas tabelas de reembolso de sistemas públicos de saúde (ex: SUS/CONITEC) ou operadoras de saúde suplementar?
8. A aceitação e curva de adoção do produto pelos formadores de opinião (KOLs) e classe médica atende às projeções comerciais?
9. Existem planos operantes para gerenciar o ciclo de vida do produto (atualizações de software, novas dosagens, extensões de indicação)?
10. O produto é financeiramente sustentável e cumpre plenamente o seu propósito clínico na sociedade?