UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

LETÍCIA BAREL FILIER

PANORAMA NACIONAL E INTERNACIONAL SOBRE DADOS E EVIDÊNCIAS DE MUNDO REAL: SUBSÍDIOS PARA A REGULAÇÃO SANITÁRIA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS NO BRASIL

CAMPINAS
2023

LETÍCIA BAREL FILIER

PANORAMA NACIONAL E INTERNACIONAL SOBRE DADOS E EVIDÊNCIAS DE MUNDO REAL: SUBSÍDIOS PARA A REGULAÇÃO SANITÁRIA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS NO BRASIL

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Saúde Coletiva: Políticas e Gestão em Saúde, na área de Política, Gestão e Planejamento.

ORIENTADOR: PROFESSOR DOUTOR HERLING GREGORIO AGUILAR ALONZO

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA LETÍCIA BAREL FILIER, E ORIENTADA PELO PROF. DR. HERLING GREGORIO AGUILAR ALONZO.

CAMPINAS
2023

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

F476p

Filier, Letícia Barel, 1985-
Panorama nacional e internacional sobre dados e evidências de mundo real : subsídios para a regulação sanitária de dispositivos médicos no Brasil / Letícia Barel Filier. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Herling Gregorio Aguilar Alonzo.
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Dispositivos médicos. 2. Controle sanitário de equipamentos e provisões. 3. Dados de mundo real. 4. Evidências de mundo real. 5. Legislação de dispositivos médicos. I. Alonzo, Herling Gregorio Aguilar, 1961-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: National and international overview of real-world data and real-world evidence : subsidies for Brazil's medical device health regulation.
Palavras-chave em inglês:
Medical devices
Sanitary control of equipments and provisions
Real-world data
Real-world evidence
Medical devices legislation
Área de concentração: Saúde Coletiva: Políticas e Gestão em Saúde
Titulação: Mestra em Saúde Coletiva: Políticas e Gestão em Saúde
Banca examinadora:
Herling Gregorio Aguilar Alonzo [Orientador]
Priscila Maria Stolses Bergamo Francisco
Vivian Cardoso de Morais Oliveira
Data de defesa: 09-11-2023
Programa de Pós-Graduação: Saúde Coletiva: Políticas e Gestão em Saúde

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)
- ORCID do autor: https://orcid.org/0009-0007-7507-7503
- Currículo Lattes do autor: http://lattes.cnpq.br/8690644695024786

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO
LETÍCIA BAREL FILIER

ORIENTADOR: PROF. DR. HERLING GREGORIO AGUILAR ALONZO

MEMBROS TITULARES

1. PROF. DR. HERLING GREGORIO AGUILAR ALONZO

2. PROFA. DRA. PRISCILA MARIA STOLSES BERGAMO FRANCISCO

3. DRA. VIVIAN CARDOSO DE MORAIS OLIVEIRA

Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva: Políticas e Gestão em Saúde da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata da defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de defesa: 09/11/2023

AGRADECIMENTOS

O fazer deste trabalho só foi possível devido ao apoio e contribuição de muitas pessoas.

Começo agradecendo à minha família - pais, irmãs e minha tia Vitória - por terem nutrido minha vida de carinho e por terem orientado e apoiado minha trajetória educacional, o que, em grande parte, define quem eu sou hoje.

Ao Luiz, meu companheiro e maior incentivador dos meus desejos, que durante o desenvolvimento desta pesquisa me forneceu apoio material e emocional além de ter assumido, dentre tantos papéis, o de ouvinte e revisor.

À minha amiga Camila, com quem pude dividir as alegrias e angústias do desafio de conciliar o trabalho com o processo de criação de um trabalho acadêmico enquanto a vida acontecia. Também por ter sido revisora deste texto.

Aos meus amigos Francisco, Tiago, Thiago e novamente Camila, que me propiciaram uma linda e revigorante viagem em um momento desafiador que precisei de apoio, embora tenha abatido alguns de nós nos seus momentos finais.

À Anvisa, que apoiou o desenvolvimento desta pesquisa. Ainda na Anvisa, agradeço expressamente aos colegas Júlia Souza Vidal, Nelio Cezar de Aquino, Maria Glória Vicente e Mônica da Luz Carvalho Soares, que aceitaram, sem qualquer hesitação, participar no *workshop* que foi preparado como produto técnico deste trabalho. Agradeço também aos servidores da Gerência-Geral de Conhecimento, Inovação e Pesquisa, em especial Lúcia de Fatima Teixeira Masson, André Vaz Lopes e Artur Iuri Alves De Sousa, bem como demais servidores da Anvisa que diretamente ou indiretamente contribuíram para que o *workshop* tenha acontecido. Agradeço ao colega Hélio Bomfim de Macedo Filho, que me orientou e auxiliou na identificação dos dados dos dispositivos médicos regularizados no Brasil.

À banca de qualificação e exame final, Profa. Dra. Priscila Maria Stolses Bergamo Francisco, Dra. Vivian Cardoso de Morais Oliveira, Dra. Aline de Oliveira Costa e Dra. Mônica da Luz Carvalho Soares, que dedicaram seu tempo para a leitura deste trabalho e o enriqueceram com suas sugestões e orientações.

Por fim, meu agradecimento especial ao Professor Herling, hoje mentor e amigo, que aceitou a condução deste projeto mesmo sendo de tema singular dentro da instituição. Agradeço pela generosidade na orientação, pelos ensinamentos, pelo cuidado com minha saúde mental, pelo

apoio nas minhas iniciativas e pela parceria. Destaco sua preocupação quanto ao rigor acadêmico e ética tão necessários na vida acadêmica, ensinando pelo exemplo. Foi uma caminhada muito produtiva e feliz.

"... aceitar o sonho do mundo melhor e a ele aderir é aceitar entrar no processo de criá-lo. Processo de luta profundamente ancorado na ética."

Paulo Freire

RESUMO

Na regulação sanitária, evidências são necessárias para apoiar a aprovação e o monitoramento de diversos produtos de interesse à saúde pública, dentre eles os dispositivos médicos. Atenção tem sido dada a um tipo de evidência denominado como de mundo real, obtida a partir de dados diversos, compreendidos como dados de mundo real, tais como os gerados de sistemas administrativos de serviços ou planos de saúde ou registrados pelo próprio paciente, incluindo os aplicativos em celulares ou dispositivos *wearable*. Nos últimos anos, agências reguladoras internacionais têm explorado a utilização destas evidências em diversas etapas regulatórias de dispositivos médicos. Entretanto, o Brasil ainda não conta com arcabouço científico ou regulatório que aborde o tema de forma aprofundada. Este trabalho teve como objetivo analisar o arcabouço regulatório acerca do uso das evidências de mundo real na área de dispositivos médicos, visando contribuir para o aprimoramento do sistema regulatório brasileiro. Para tanto, foi conduzida análise documental a partir de documentos de órgãos reguladores e instituições de saúde de países de relevância no âmbito regulatório de dispositivos médicos ou de seus sistemas de saúde, incluindo Brasil, Canadá, China, Estados Unidos da América, Japão, Reino Unido e União Europeia. Adicionalmente, foi conduzido evento na modalidade de *workshop*, o qual disseminou e discutiu, no âmbito da Anvisa, o conhecimento oriundo desta pesquisa. Como resultado, foram mapeados os principais conceitos relacionados ao tema; as potencialidades e limitações inerentes a este tipo de evidência; os principais usos dos dados e evidências de mundo real na regulação de dispositivos médicos; os requisitos relacionados à adequabilidade desses dados para uso regulatório e o panorama regulatório internacional e nacional aplicável ao tema. Identificou-se que as evidências de mundo real têm sido empregadas em diversas etapas do ciclo de vida dos dispositivos médicos, destacando-se seu uso para a regularização de produtos inovadores e doenças raras. Preocupações e desafios incluem a qualidade dos dados de mundo real, a transparência metodológica, além de aspectos éticos. Verificou-se que o Brasil se encontra em estágio incipiente quando comparado ao cenário internacional estudado. A partir do mapeamento obtido da análise documental, foram identificadas oportunidades de aprimoramento do sistema regulatório brasileiro quanto ao uso das evidências de mundo real no campo dos dispositivos médicos, contempladas nos seguintes eixos: estabelecimento do tema como pilar estratégico; elaboração de documentos orientativos; aperfeiçoamento do marco regulatório nacional, tais como a adoção do regime de aprovação

condicional e o aprimoramento do sistema atual de Tecnovigilância; aperfeiçoamento e aproveitamento dos sistemas de informação já existentes para obtenção de dados de segurança e efetividade de dispositivos médicos utilizados por usuários do SUS; trabalho conjunto com outros atores de interesse e qualificação do corpo técnico da Anvisa e demais órgãos e instâncias do SUS.

Palavras-chave: Dispositivos Médicos; Legislação de Dispositivos Médicos; Dados de Mundo Real; Evidências de Mundo Real; Controle Sanitário de Equipamentos e Provisões

ABSTRACT

In health regulation, evidence is needed to support the approval and the monitoring of several products of interest to public health, including medical devices. Attention has been drawn to a type of evidence known as real-world evidence, which is obtained from different data understood as real-world data, such as those generated by administrative systems of health services and health plans or recorded by the patient, including applications on cell phones or wearable devices. In recent years, international regulatory agencies have been exploiting the use of this evidence in various regulatory stages of medical devices´ life cycle. However, Brazil still does not have a scientific or regulatory framework that addresses this topic in depth. This work aimed to analyze the regulatory framework regarding the use of real-world evidence in the medical devices scenario, aiming to contribute to the improvement of the Brazilian regulatory system. To this end, a document analysis was carried out from documents issued by government agencies and health institutions from countries of relevance regarding the regulatory field of medical devices or their health systems, including Brazil, Canada, China, United States of America, Japan, United Kingdom United Kingdom, and European Union. Additionally, an event was conducted in the form of a workshop, which disseminated and discussed in Anvisa the knowledge obtained from this research. As a result, the following topics were mapped: the main concepts related to the theme; the potentialities and limitations inherent to this type of evidence; the main uses of real-world data and real-world evidence in medical device regulation; the requirements related to the suitability of these data for regulatory purposes and, lastly, the international and national regulatory landscape related to the topic. It was identified that real-world evidence has been used in several stages of medical devices´ life cycle, such as its use for the regularization of innovative products and those intended for rare diseases. Concerns and challenges include real-world data quality, methodological transparency, and ethical aspects. It was found that Brazil is in incipient stage when compared to the international scenario studied. Based on the knowledge structured from the document analysis, opportunities regarding the use of real-world evidence in the field of medical devices were identified in order to improve the Brazilian regulatory system. The opportunities were organized in the following axes: establishment of the subject as a strategic pillar; preparation of guidance documents; improvement of the national regulatory framework, such as the adoption of the conditional approval regime and the improvement of the current surveillance system; improvement

and use of existing information systems to obtain data on the safety and effectiveness of medical devices used by SUS users; joint work with stakeholders and qualification of Anvisa´s technical staff and other instances of SUS.

Keywords: Medical Devices; Medical Devices Legislation; Real-World Data; Real-World Evidence; Sanitary Control of Equipment and Provisions

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Hierarquia geral das evidências de acordo com os tipos de estudo 26
Figura 2 - Fases da vida útil de um dispositivo médico 37
Figura 3 - Atuação regulatória nas diferentes fases da vida útil de um dispositivo médico, segundo a OMS 39
Figura 4 - Perspectivas científica (destacada em verde) e regulatória (destacada em fundo azul) no ciclo de vida total de um dispositivo médico, ... 40
Figura 5 - Número de dispositivos médicos regularizados pela Anvisa de 2010 a 2021 46
Figura 6 - Número de notificações de queixas técnicas e eventos adversos de dispositivos médicos na Anvisa de 2006 a 2021 47
Figura 7 - Número de notificações de Tecnovigilância de 2006 a 2021, de acordo com o tipo de dispositivo médico 48
Figura 8 - Distribuição das notificações de Tecnovigilância de acordo com a classe de risco, de 2006 a 2021 49
Figura 9- Fluxograma do processo de seleção de documentos para análise documental 64

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Fontes de documentos consultadas e respectivos localizadores uniformes de recursos pesquisados ou endereços eletrônicos, 2022 56
Quadro 2 - Definições e exemplos para dados e evidências de mundo real..... 67
Quadro 3 - Elementos-chave de protocolos de estudos com dados de mundo real, segundo a Health Canada. 82
Quadro 4 - Aspectos relacionados à qualidade dos dados de mundo real, segundo o CMDE, China. 84
Quadro 5 - Fatores relacionados à relevância de dados de mundo real, segundo FDA. 86
Quadro 6 - Fatores relacionados à confiabilidade de dados de mundo real, segundo FDA (6) 86
Quadro 7 - Guias orientativos publicados pelos atores considerados na análise documental 132

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Capes	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CIOMS	*Council for International Organizations of Medical Sciences*
CMDE	*Center for Medical Device Evaluation*
CNS	Conselho Nacional de Saúde
Conass	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
Conasems	Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
Datavisa	Sistema de Produtos e Serviços sob a Vigilância Sanitária
EHR	*Eletronic Health Records*
EMA	*European Medicines Agency*
ESAVI	Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização
Eudamed	*European Database on Medical Devices*
Evipnet	*Evidence-Informed Policy Network*
FDA	*Food and Drug Administration*
Getec	Gerência de Tecnovigilância
Gfarm	Gerência de Farmacovigilância
GGCIP	Gerência-Geral de Conhecimento, Inovação e Pesquisa
GGMED	Gerência-Geral de Medicamentos
GGTIN	Gerência-Geral de Tecnologia da Informação
GGTPS	Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde
GHTF	*Global Harmonization Task Force*
HTAi	*Health International Assessment Internacional*
ICH	*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*
ICMRA	*International Coalition of Medicines Regulatory Authorities*
IDMP	Identificação Única de Medicamentos
IMDRF	*International Medical Device Regulators Forum*

ISPE	*International Society for Pharmacoepidemiology*
ISPOR	*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*
LGPD	Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais
MDCG	*Medical Device Coordination Group*
MHRA	*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*
MS	Ministério da Saúde
NEST	*National Evaluation System for Health Technology (NEST)*
NESTcc	*National Evaluation System for health Technology Coordinating Center*
NMPA	*National Medical Products Administration*
Notivisa	Sistema de Notificações para a Vigilância Sanitária
OMS	Organização Mundial da Saúde
PGRSS	Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde
PMDA	*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*
PNIIS	Política Nacional de Informação e Informática em Saúde
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
REBRATS	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em SaúdE
RES	Registro Eletrônico de Saúde
RNDS	Rede Nacional de Dados em Saúde
RNI	Registro Nacional de Implantes
SUS	Sistema Único de Saúde
TPLC	*Total Product Life Cycle*
UDI	*Unique Device Identification, Identificação Única de Dispositivos Médicos*
URL	*Uniform Resource Locator*
UNESCO	Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura
Vigimed	Sistema de notificação de eventos adversos no uso de medicamentos

Sumário

Apresentação 18
1 Introdução 20
2 Revisão da literatura 24
2.1 Evidências no Campo da Saúde 24
2.2 Dados e Evidências de Mundo Real 27
2.3 Iniciativas e Diretrizes do SUS quanto ao Uso e Avaliação de Evidências 29
2.4 Dispositivos Médicos 32
2.5 Ciclo de Vida dos Dispositivos Médicos 37
2.6 Regulação Brasileira de Dispositivos Médicos 41
2.7 Panorama dos Dispositivos Médicos Aprovados no Brasil 45
2.8 Panorama das Notificações Pós-mercado dos Dispositivos Médicos Aprovados no Brasil 47
3 Objetivos 50
4 Método 51
4.1 Delineamento Metodológico 51
4.2 Etapa preliminar 51
4.3 Material para Análise Documental 54
4.4 Análise, Síntese e Apresentação dos Resultados 58
4.5 Aspectos Éticos 59
4.6 Evento: *Workshop* Evidências de Mundo Real e Regulação Sanitária 59
5 Resultados 62
5.1 Conceitos gerais 65
5.2 Potencialidades e limitações 71
5.3 Usos dos dados e evidências de mundo real na regulação de dispositivos médicos 73
5.4 Adequabilidade dos Dados de Mundo Real para Uso Regulatório 81
5.5 Proteção de dados pessoais e aspectos éticos 92
5.6 Dados e evidências de mundo real na área de dispositivos médicos: perspectiva regulatória internacional 95
5.7 Dados e evidências de mundo real na área de dispositivos médicos: perspectiva brasileira 112

5.8 Contribuições para o sistema regulatório brasileiro quanto ao uso das evidências de mundo real no campo dos dispositivos médicos 118
5.9 Contribuições resultantes do *Workshop* Evidências de Mundo Real e Regulação Sanitária 122
6 Discussão 128
7 Considerações Finais 142
8 Referências 146
9 Apêndices 165
9.1 Apêndice 1. Proposta de Produto Técnico apresentada à Anvisa 165
9.2 Apêndice 2. Cronograma do *Workshop* 170
10 Anexos 171
10.1 Anexo 1. Ofício CEP/PRP/Nº 097/2020 171

Apresentação

Sendo este um mestrado profissional, faz-se oportuno apresentar o contexto profissional e institucional em que este estudo está inserido. Neste contexto também se insere minha trajetória na instituição na qual trabalho e os motivos que me levaram a realizar esta pesquisa.

Este projeto é de tema relacionado ao escopo de atuação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), órgão no qual atuo e sou servidora pública na posição de Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária desde 2014. Desde minha entrada na Anvisa até este ano, 2023, desenvolvi minhas atividades na Gerência de Tecnologia de Materiais de Uso em Saúde, área responsável pela avaliação de segurança e eficácia e regularização dos materiais de uso em saúde disponibilizados para uso no Brasil. Esses produtos estão contemplados dentro de uma categoria maior, denominada dispositivos médicos, sem os quais parte importante das ações de assistência em saúde não seria possível. No Brasil, todos os dispositivos médicos são sujeitos a requisitos de segurança e eficácia, de forma que se exige que a Anvisa realize na sua rotina de trabalho a avaliação de resultados de investigações clínicas, ou seja, resultados de estudos clínicos que tenham sido conduzidos com dispositivos médicos.

Ao longo de minha trajetória profissional recebi a oportunidade de aprofundar meus conhecimentos na área de investigações clínicas. Fui contemplada com uma vaga no curso *Principles and Practice of Clinical Research*, na época ministrado pela *Harvard Medical School*. A partir dessa experiência me dediquei a este campo do conhecimento e, posteriormente, tive a oportunidade de assumir a posição de Coordenadora Substituta da Coordenação de Pesquisa Clínica em Produtos para a Saúde de 2016 a 2019. Além disso, participei como representante da Anvisa no grupo de Avaliação Clínica de Dispositivos Médicos do *International Medical Device Regulators Forum* (IMDRF), grupo responsável pela promoção de convergência regulatória na avaliação clínica de dispositivos médicos e na Comissão de Estudo CE 26:130.01, Comissão de Estudo de Avaliação Biológica e Clínica de Dispositivos Médicos da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

Por estar inserida nessas diversas atividades da área de avaliação clínica de dispositivos médicos, pude notar, ao longo do tempo, a evolução de órgãos reguladores internacionais em ações

referentes aos dados e as evidências de mundo real. Ao mesmo tempo, notei que havia uma importante lacuna de conhecimento científico e espaço para avanço do tema no Brasil. Conjugou-se a este cenário o meu desejo por avançar na caminhada científica e participar de um programa de mestrado.

Então, em 2019, participei do processo seletivo para o Mestrado Profissional do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva: Políticas e Gestão em Saúde da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, momento que tive a oportunidade de estruturar e apresentar para apreciação da banca de seleção o projeto desta pesquisa. Uma vez aprovada no Programa, iniciei a pesquisa sob a generosa orientação do Professor Doutor Herling Gregorio Aguilar Alonzo.

Foi neste contexto profissional, acadêmico e pessoal que esse trabalho foi pensado, organizado, produzido e está inserido. Finalizo esta pesquisa após a lapidação do método sob orientação do Professor Herling e a consideração de ricas contribuições recebidas da banca de qualificação. Além da produção desta dissertação, que por si só se caracteriza como produto técnico oriundo deste estudo, foi conduzido produto técnico adicional no formato de evento. Em fevereiro de 2023 foi realizado na Anvisa o "*Workshop* Evidências de Mundo Real e Regulação Sanitária", que também se encontra documentado nesta dissertação. Me sinto honrada por poder contribuir, ainda que pontualmente e de forma modesta, na geração de conhecimento para o SUS.

1 Introdução

A palavra evidência vem do latim *evidentia* que significa “algo que prova a existência de algo com certa probabilidade; indício, sinal”, ou ainda “constatação de uma verdade, de conhecimento que, pelo grau de clareza, não suscita nenhuma dúvida” (1). No campo científico, evidência é aquilo que confirma ou refuta teorias ou hipóteses (2), são aquelas informações geradas por meio de um conjunto pré-definido de procedimentos considerados científicos (3).

No campo da saúde pública, as evidências podem ser originadas diretamente de dados observacionais, tipicamente obtidos dos sistemas de vigilância de saúde, ou de dados especificamente obtidos de pesquisas científicas (4). Atualmente, atenção tem sido dada ao que se entende por “evidências de mundo real”.

As evidências de mundo real podem ser compreendidas como as evidências resultantes da interpretação de dados obtidos em condições de uso de rotina de diversas intervenções terapêuticas, denominados dados de mundo real (5). Tradicionalmente fruto de estudos epidemiológicos, as evidências de mundo real têm sido obtidas a partir de fontes de dados diversas, tais como dados obtidos de formulários eletrônicos e dados administrativos de planos de saúde; informações de registros de produtos e doenças; dados gerados pelo próprio paciente no ambiente domiciliar e até mesmo dados obtidos por meio de outras fontes, como celulares ou dispositivos *wearables* (5,6).

Em contraste às evidências obtidas de estudos clínicos controlados, as evidências de mundo real possuem como característica seu potencial de generalização de resultados para populações maiores e mais diversas, seja de pacientes, de profissionais ou de serviços de atenção à saúde (7). Além de permitir a identificação de facetas sociais ou estruturais que podem ser importantes para determinados desfechos clínicos, os dados e evidências de mundo real podem viabilizar a identificação de novos padrões de prática clínica e orientar guias e condutas da prática médica (8).

No campo regulatório sanitário, as evidências de mundo real estão habitualmente relacionadas aos estudos de monitoramento pós-mercado e à captação de eventos adversos de produtos como dispositivos médicos e medicamentos (9,10). Sabe-se, contudo, que este tipo de evidência pode apontar para efeitos terapêuticos e usos adicionais além dos originalmente considerados nos estudos clínicos controlados (11). Portanto, na atualidade, este tipo de evidência

está sendo empregado em novos contextos regulatórios, fornecendo subsídios para aprovação de novos produtos, para ampliação de indicações de uso de produtos já regularizados ou para aprimoramento dos sistemas de vigilância pós-mercado (6,12), incluindo a retirada de produtos do mercado.

Apesar de suas potencialidades, os dados de mundo real apresentam natureza observacional. Assim, apresentam limitações quanto à sua capacidade de estabelecer relações causais (6,11). Além disso, existem preocupações quanto relacionadas a aspectos de seleção, qualidade, integridade e confiabilidade deste tipo de dado, uma vez que são dados gerados em cenários fora dos ambientes controlados dos estudos clínicos (7,13). Frente às potencialidades e preocupações relacionadas ao uso dos dados de mundo real na área da saúde, diversos esforços têm sido realizados para o avanço da compreensão e utilização desta fonte de evidência em âmbito internacional.

Sociedades internacionais de profissionais de saúde e grupos de pesquisa têm publicado artigos, documentos orientativos e estudos sobre os potenciais usos deste tipo de evidência, como por exemplo a força-tarefa especial sobre evidências de mundo real na tomada de decisões em saúde da *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) em conjunto com a *International Society for Pharmacoepidemiology* (ISPE) e orientações emitidas pela instituição *Duke-Margolis Health Policy Center* (5,14).

Especificamente no campo regulatório, nos últimos anos agências reguladoras de diversos países têm realizado iniciativas e publicado guias orientativos sobre como este tipo de evidência pode ser utilizado nas aprovações regulatórias e os cuidados relacionados ao manejo dos dados de mundo real. Em 2017, a agência reguladora estadunidense *Food and Drug Administration* (FDA) publicou um guia sobre o uso das evidências de mundo real para apoiar a tomada de decisão regulatória para dispositivos médicos (6). Em 2019, a autoridade reguladora do Canadá, *Health Canada*, em colaboração com a instituição *Pan-Canadian Health Technology Assessment*, desenvolveu uma estratégia de otimização do uso das evidências de mundo real ao longo do ciclo de vida de dispositivos médicos (15). Ainda em 2019, a instituição chinesa *Center for Medical Device Evaluation* (CMDE) publicou um esboço de documento orientativo denominado “Dados do mundo real para dispositivos médicos - Diretrizes técnicas para avaliação clínica” (16). Em 2020, o Reino Unido contemplou no planejamento estratégico de sua agência reguladora, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA), o desenvolvimento e publicação

de propostas e orientações sobre o uso das evidências de mundo real nas submissões regulatórias (17). Em 2021, a agência reguladora de medicamentos e dispositivos médicos do Japão, *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA), publicou documento acerca dos princípios básicos para utilização de registros clínicos, fonte de dados de mundo real, em submissões regulatórias (18).

No Brasil, a agência reguladora responsável pela aprovação de comercialização e uso de determinados produtos relacionados à saúde é a Anvisa. Dentre diversas categorias de produtos regulados pela Anvisa, destacam-se os dispositivos médicos. Dispositivos médicos se referem aos produtos destinados a, dentre outros objetivos, o tratamento, diagnóstico, prevenção, reabilitação ou anticoncepção sem a utilização de meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos no corpo humano como seu principal mecanismo de ação (19). Nesta categoria estão incluídos desde produtos simples como instrumentais cirúrgicos, luvas, agulhas e seringas até produtos complexos tais como testes laboratoriais, implantes cardíacos e equipamentos de diagnóstico por imagem, por exemplo. São, portanto, produtos essenciais para a atenção à saúde tanto nos âmbitos público e privado do Sistema Único de Saúde (SUS).

A aprovação e monitoramento de dispositivos médicos no Brasil envolve a avaliação de dados e evidências. No contexto pré-mercado, ou seja, anterior à aprovação regulatória, especialmente para os produtos de maior risco, evidências clínicas devem ser apresentadas para fins de demonstração de segurança e eficácia desses produtos (20). Já no cenário posterior à aprovação sanitária, dados e evidências são empregados para monitoramento e identificação de riscos dos dispositivos médicos em uso no País (21). Assim, compõem o conjunto de dados e evidências relacionados à aprovação e monitoramento de dispositivos médicos tanto aqueles obtidos por meio de estudos clínicos controlados quanto aqueles considerados de mundo real.

Em contraste com o avanço regulatório internacional sobre a utilização de evidências de mundo real no campo sanitário, não existe no Brasil, até o momento, arcabouço teórico ou regulatório que aborde de forma consistente o tema das evidências de mundo real e como estas poderiam ser usadas para suporte a decisões regulatórias relacionadas a dispositivos médicos. Embora existam algumas iniciativas ou direcionamentos gerais relacionados ao tema, como por exemplo, a previsão do uso de dados de experiência clínica com dispositivos médicos no seu processo de avaliação clínica (22), não foram encontradas publicações científicas ou delineamentos governamentais brasileiros especificamente destinados à conceituação e previsão de usos deste tipo

de evidência na regulação de dispositivos médicos, ou mesmo para outros tipos de produtos. Consequentemente, a avaliação deste tipo de evidência é realizada sem que existam diretrizes nacionais claras e formalmente estabelecidas. A incipiência da temática no cenário nacional é identificada também no perfil de eventos técnico-científicos dedicados ao tema. Enquanto nota-se grande oferta de eventos em âmbito internacional, como conferências e fóruns específicos para discussão do tema de pesquisa, no Brasil observam-se iniciativas isoladas ou inseridas de modo discreto em eventos não especificamente dedicados ao tema, que ainda não alcançou espaço e o devido destaque em discussões e abordagens de maior abrangência.

Existe no Brasil, portanto, uma lacuna de conhecimento técnico-científico sobre o tema de dados e evidências de mundo real, que também se estende ao contexto regulatório de dispositivos médicos. Destaca-se que o desenvolvimento científico está incluído no campo de atuação do SUS, reconhecido no Artigo 6° da Lei 8.080, de 19 de setembro de 1990. Além disso, essa mesma lei prevê que compete ao SUS a definição de "critérios, parâmetros e métodos para o controle da qualidade sanitária de produtos, substâncias e serviços de consumo e uso humano"(23). Considerando o crescente uso das evidências de mundo real na aprovação sanitária e no monitoramento pós-mercado de dispositivos médicos, que exige a definição de critérios para seu uso, justifica-se a necessidade de desenvolvimento científico deste tema no cenário do sistema público de saúde brasileiro.

Frente ao exposto, esta pesquisa propõe estruturar o arcabouço regulatório acerca do uso das evidências de mundo real na área de dispositivos médicos. Com isso, almeja-se contribuir para o desenvolvimento do conhecimento técnico-científico e das práticas em saúde pública; para o aprimoramento da regulação sanitária em âmbito nacional, trazendo subsídios para o aperfeiçoamento do processo de avaliação, aprovação e controle de dispositivos médicos no Brasil; bem como para o amadurecimento das discussões e avanço do tema no cenário nacional.

2 Revisão da literatura

2.1 Evidências no Campo da Saúde

O termo evidência se refere a observações, dados, fatos ou relatos utilizados para sustentar uma conclusão (3,24). A depender dos atores envolvidos na sua análise ou do contexto de uso, as evidências podem ser consideradas coloquiais ou científicas (3). Numa noção mais ampla e coloquial, evidência se mostra como qualquer coisa que possa estabelecer um fato ou dar razão para se acreditar em algo. Por outro lado, em sentido mais específico, as evidências consideradas científicas são restritas às informações geradas por meio de um conjunto pré-definido de processos e procedimentos considerados científicos (3).

O uso de evidências para apoiar práticas de saúde abrange diferentes vertentes deste campo, incluindo as decisões relacionadas ao tratamento de um indivíduo, decisões aplicáveis a condutas de uma organização e, em um nível mais amplo, tomada de decisão para implementação de políticas de saúde (25). Por exemplo, as evidências obtidas de investigações clínicas permitem não apenas a aprovação sanitária de produtos relacionados à saúde como são empregadas para a elaboração de diretrizes médicas ou incorporação de produtos e terapias nos sistemas de saúde (26–28). Por sua vez, dados epidemiológicos geram evidências que são empregadas tanto para acompanhar o estado de saúde da população quanto para tomada de decisão no campo das políticas públicas (29,30).

As evidências na área da saúde são obtidas mediante resultados de pesquisas com dados primários ou secundários. Os dados primários são aqueles coletados diretamente pelo pesquisador para uma finalidade específica, ao passo que dados secundários são coletados originalmente para outros propósitos, geralmente no âmbito da rotina dos serviços de saúde (31). Os dados de saúde são obtidos e avaliados por estudos de diferentes metodologias, a depender do objetivo e contexto de cada pesquisa.

Pesquisas em saúde se diferenciam de acordo com os métodos empregados. Podem ser quantitativas ou qualitativas, a depender da maneira como o pesquisador percebe o objeto ou o participante da pesquisa e define a natureza do desfecho (32). Quanto ao modo de exposição das pessoas ao fator de estudo – podem ser -experimentais, quasi-experimentais ou observacionais, ao considerar o nível de controle do pesquisador com relação às variáveis de interesse. Também

podem ser classificadas como prospectivas ou retrospectivas, a depender da direção temporal do estudo (32).

As pesquisas quantitativas se referem aos estudos que avaliam desfechos baseados em dados numéricos que podem ser submetidos a análises estatísticas. Por outro lado, as pesquisas qualitativas se referem às análises de desfechos de natureza subjetiva, buscando compreender de forma aprofundada os fenômenos de interesse, usualmente por meio de descrições narrativas (33).

Nos estudos experimentais o pesquisador tem controle sobre uma ou mais variáveis do estudo, tal como a intervenção a ser aplicada em cada indivíduo, e observa os efeitos sobre outras variáveis de interesse. Neste tipo de estudo incluem-se os ensaios clínicos randomizados e controlados, por exemplo. Já nos estudos não experimentais, não há intervenção e a ocorrência dos fenômenos é observada pelo pesquisador, como ocorre nos estudos transversais, de coorte ou caso-controle (33).

Quanto à direção temporal do estudo, ou seja, com relação ao momento no qual os dados são coletados em relação ao delineamento da pesquisa, nos estudos prospectivos os dados são gerados e coletados em momento posterior ao delineamento metodológico. Por sua vez, os estudos retrospectivos são aqueles nos quais se estudam dados ou observações que foram coletados em momento anterior, no passado (33).

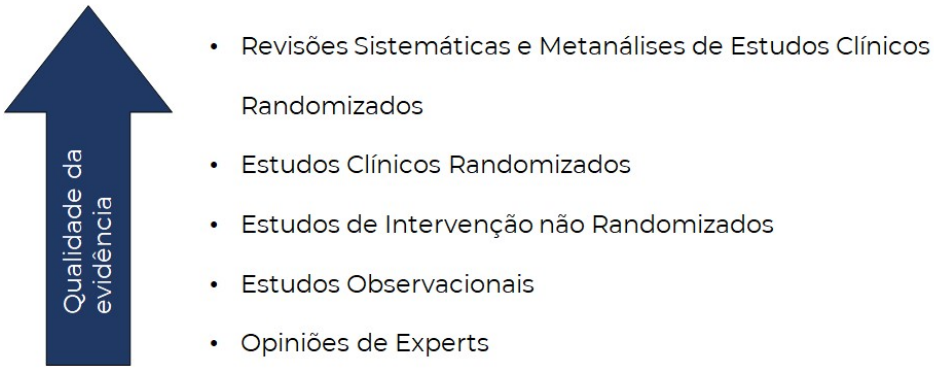
Diferentes métodos de pesquisa apresentam diferentes possibilidades de ocorrências e vieses e, portanto, diferentes níveis de confiabilidade para os seus achados. A utilização de evidências para tomada de decisão em saúde requer, portanto, o reconhecimento da qualidade das evidências para que seja possível a interpretação e avaliação dos diferentes tipos de estudos disponíveis para uma determinada questão de saúde.

Neste contexto, foram desenvolvidos diferentes sistemas de categorização de evidências científicas em saúde. Um sistema de hierarquia de evidências foi inicialmente descrito no relatório da *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination*, publicado em 1979, o qual considerou o estudo clínico randomizado e controlado como sendo a metodologia com maior nível de evidência, enquanto séries de casos e opiniões de especialistas seriam os resultados com menor nível de evidência (25,34).

Na sequência, diferentes variações de sistemas classificatórios de evidências foram desenvolvidas. Em geral, esses sistemas se destinam a hierarquizar os diferentes níveis de evidência para avaliação da efetividade de diferentes intervenções. É reconhecido que estudos clínicos

randomizados e controlados possuem melhor qualidade de evidência que estudos observacionais uma vez que possuem procedimentos metodológicos que minimizam erros sistemáticos e possíveis resultados decorrentes de fatores de confundimento conhecidos e desconhecidos (11,25,34,35). Assim, as evidências são tradicionalmente organizadas em diferentes níveis hierárquicos, sendo que os estudos randomizados e controlados junto de suas revisões sistemáticas e metanálises ocupam os níveis hierárquicos mais altos, conforme a F.

Figura 1- Hierarquia geral das evidências de acordo com os tipos de estudo



Fonte: Katkade VB, Sanders; KN, Zou KH. (11)

É importante destacar que, embora os sistemas de hierarquia de evidência sejam frequentemente voltados para hierarquização de evidências utilizadas para avaliação de efetividade de intervenções, outras questões de saúde podem ser melhor atendidas considerando modelos metodológicos que não sigam necessariamente a hierarquia descrita anteriormente. Isso porque existem diferentes tipos de investigações em saúde e, portanto, diferentes tipos de evidências podem se mostrar mais adequados para cada tipo de questão científica a ser respondida. Considerando essa particularidade, estudos clínicos randomizados não são adequados para avaliação de prognóstico, por exemplo. Neste caso, estudos observacionais do tipo coorte ou revisão sistemática de estudos de coortes se mostram como evidência mais apropriada para atender esta questão de saúde (33,34). Por sua vez, estudos de diagnóstico podem ter como melhor desenho de estudo as pesquisas de diagnóstico ou pesquisas de regras de predição clínica (33).

Além disso, é relevante a compreensão de que a metodologia de um estudo por si só não pode ser utilizada para hierarquizar evidências sem qualquer consideração à qualidade e confiabilidade da pesquisa (25,34,36). Fatores como adequada utilização do cegamento, métodos

adequados de alocação dos sujeitos, imprecisões e inconsistências de resultados, por exemplo, afetam a qualidade de pesquisas em saúde (35,36). Desta forma, tanto a metodologia quanto fatores independentes associados aos estudos são fatores a serem avaliados no momento do julgamento de uma dada evidência.

2.2 Dados e Evidências de Mundo Real

Dados de mundo real podem se referir a dados associados à saúde do paciente, coletados de outras fontes que não as de estudos clínicos randomizados. Estes, quando analisados, podem produzir evidências do mundo real (11). Por sua vez, a agência reguladora estadunidense FDA e a instituição *Duke-Margolis Health Policy Center* apresentam uma concepção mais ampla e estabelecem que "dados de mundo real são os dados relacionados ao estado de saúde do paciente ou da assistência de saúde coletada na rotina do paciente, oriundos de diversas fontes" (5,6, tradução nossa). Nesta concepção, incluem-se dados derivados de prontuários eletrônicos de saúde, dados de planos de saúde, registros clínicos de produtos e doenças, além de dados gerados pelo próprio paciente (incluindo o ambiente domiciliar e até mesmo dados obtidos por meio de outras fontes, tais como dispositivos móveis). As duas instituições consideram que "evidência de mundo real é a evidência clínica relacionada ao uso, potenciais riscos e benefícios de um produto médico derivada da análise dos dados de mundo real" (5,6, tradução nossa).

As evidências de mundo real têm se tornado cada vez mais proeminentes no cenário da saúde pública. Devido à limitação imposta pelas investigações clínicas tradicionais no que se refere à generalização de seus resultados para populações mais amplas, seu uso se mostra relevante pois é inerente o seu potencial de generalização de resultados. Além de complementar e, eventualmente, confirmar a informação adquirida por meio dos estudos clínicos tradicionais, essa evidência reflete o uso real de intervenções de saúde em populações mais diversas, seja de pacientes, profissionais de saúde ou sistemas de atenção à saúde (7). Vantagens do uso das evidências de mundo real incluem menor tempo e custo para produção de dados relevantes, incluindo a identificação de facetas sociais que podem ser especialmente importantes para determinados desfechos clínicos, além de potencial aplicação de inteligência artificial nos pontos de assistência de saúde (8).

Tradicionalmente empregadas no monitoramento de segurança de medicamentos e dispositivos médicos por meio de estudos observacionais pós-mercado (9,10), as evidências de

mundo real também podem apontar para efeitos terapêuticos e até mesmo usos adicionais além dos originalmente estudados nos estudos clínicos controlados (11). Deste modo, na atualidade este tipo de evidência vem sendo empregada para fins regulatórios, tais como aprovação de novos produtos ou ampliação de indicações de uso de produtos já regularizados. Neste contexto, dentre outros usos, dados de mundo real podem ser empregados como grupo comparador em estudos clínicos controlados, para determinar critérios de desempenho objetivos para terapias sob avaliação ou sua obtenção no cenário pós-comercialização pode ser condição para aprovação regulatória (6,12).

Em outras perspectivas do campo da saúde, tomadores de decisão em saúde têm utilizado dados e evidências de mundo real como subsídio de decisões de pagamentos e reembolsos de procedimentos médicos uma vez que esse tipo de evidência fornece informações mais abrangentes e realísticas de efetividade de intervenções quando comparado aos estudos controlados tradicionais (37). Na área de avaliação de tecnologias de saúde, o uso dos dados e evidências de mundo real têm sido explorados na área de fármacos, por exemplo, para condução de avaliação de efetividade comparativa após aprovação da droga no mercado, análises farmacoeconômicas, avaliação de custos diretos e indiretos ou de aderência a tratamentos (38).

Além disso, dada a atual disponibilidade e possibilidade de ferramentas para criação de grandes bancos de dados de saúde, é relevante o potencial desta evidência para uso na tomada de decisão e acompanhamento de políticas de saúde, tal como na avaliação de políticas de prevenção e rastreamento de doenças, bem como no aperfeiçoamento do gerenciamento de desafios epidemiológicos e vigilância sindrômica, permitindo o uso de dados de diversas fontes para a identificação precoce de problemas de saúde pública (39).

Apesar dos potenciais benefícios proporcionados pelo uso das evidências de mundo real, existem preocupações que devem ser consideradas na utilização deste tipo de evidência. Deve-se dar atenção a duas dimensões chave. A primeira é o ambiente em que a evidência é gerada, incluindo tanto a população definida na fonte dos dados quanto os métodos que foram usados para coletar os dados na referida população. No que se refere à dimensão da coleta dos dados de mundo real, existe a preocupação com o uso de bases de dados de qualidade incerta (7). De forma mais específica, os principais problemas relacionados à coleta dos dados de mundo real incluem a falta de padronização para coleta dos dados, a indisponibilidade de dados que reflitam o atendimento do paciente a longo prazo e a inexistência de processos para verificar a validade interna dos dados coletados (13).

A segunda dimensão é a abordagem metodológica usada para conduzir o monitoramento ou pesquisa. Ainda é escasso o número de especialistas neste tipo de evidência, resultando em desenhos de estudo e metodologias analíticas insuficientes, que geram conclusões incorretas ou não confiáveis (7). Desafios adicionais encontram-se em questões relacionadas à combinação e análise de dados originários de uma variedade de fontes diferentes. Ademais, é necessária a preocupação com adoção de medidas para proteção da privacidade e segurança dos dados dos pacientes (13). Por fim, apesar das evidências de mundo real serem importantes quanto à capacidade de generalização de seus resultados, elas possuem uma série de vieses inerentes que podem limitar o seu uso para estabelecimento de relações causais entre a intervenção avaliada e os desfechos associados (6,11) .

2.3 Iniciativas e Diretrizes do SUS quanto ao Uso e Avaliação de Evidências

A utilização de dados e evidências para acompanhamento e orientação de ações de saúde é frequente no âmbito das atribuições do Sistema Único de Saúde (SUS), tal como a implementação de políticas públicas, o processo de incorporação de tecnologias de saúde pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) e a avaliação de pedidos de regularização de produtos na Anvisa. Sem o intuito de esgotar o tema, algumas iniciativas e diretrizes quanto ao uso de evidências disponíveis no SUS serão descritas a seguir.

O Ministério da Saúde (MS) estabeleceu como um dos eixos da rede de pesquisa em saúde do SUS a *Evidence-Informed Policy Network* (Evipnet), criada em 2007 e institucionalizada pelo Ministério da Saúde em 2009 (40). A Política Informada por Evidência (PIE) tem por objetivo incorporar os resultados de pesquisas nas discussões de políticas públicas e nos processos do setor público com a finalidade de aperfeiçoamento do processo decisório (24). Neste contexto, a rede Evipnet busca estimular o uso adequado de evidências científicas no desenvolvimento e implementação de políticas de saúde (30). Em 2020 foi publicada pelo Ministério da Saúde a Diretriz Metodológica para Síntese de Evidências para Políticas de Saúde. Esta contempla os principais conceitos e etapas para definição de opções políticas baseadas em evidências científicas elencadas para tomada de decisão e enfrentamento de problemas no campo da saúde. Segundo essa Diretriz, as evidências devem ser avaliadas quanto à sua qualidade e confiabilidade, reforçando que a hierarquização dos níveis de evidência deve ser levada em consideração. Conclui, portanto,

que revisões sistemáticas e metanálises se configuram como as melhores evidências disponíveis para a síntese de evidências para políticas de saúde (24).

A Conitec, integrante da estrutura do Ministério da Saúde, é responsável por assessorá-lo na incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde no SUS, bem como na elaboração ou alteração de protocolos clínicos ou de diretrizes terapêuticas (41). Tais atividades devem necessariamente se pautar em evidências científicas de eficácia, acurácia, efetividade e segurança (41), além de dados econômicos. Assim, a Conitec dispõe de diversas diretrizes que buscam orientar e padronizar o processo de avaliação de evidências no que se refere aos diferentes aspectos envolvidos na sua qualidade, tais como limitações metodológicas, imprecisões e vieses de publicação.

Por exemplo, dentre outros documentos orientativos, a Conitec conta com manual que apresenta de forma detalhada os princípios envolvidos na análise de qualidade de evidência e força de recomendação de uma dada intervenção em saúde. O manual em questão baseia-se no sistema GRADE e foi intitulado "Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde (42). Para fins de avaliação de fatores de risco e prognóstico, por seu turno, publicou-se diretriz que estabelece os critérios para avaliação de qualidade e relevância de evidências geradas por meio de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico, "Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico" (43).

A Conitec conta ainda com o manual "Diretrizes Metodológicas - Elaboração de Diretrizes Clínicas", que oferece as instruções para elaboração de diretrizes clínicas. Essas diretrizes, dentre outras finalidades, visam estabelecer critérios de diagnóstico, determinar tratamentos e posologias recomendadas para certas doenças ou agravos, estabelecer mecanismos de controle e acompanhamento. O manual estabelece orientações gerais para que as evidências disponíveis para cada contexto clínico sejam sistematicamente e criticamente avaliadas, desde a busca, seleção de artigos, síntese e análise das evidências disponíveis (44).

No âmbito regulatório, a Anvisa requer a apresentação de evidências de segurança e eficácia para que seja viabilizada a aprovação de diversos tipos de produtos em território nacional. Tradicionalmente, as evidências utilizadas para sustentar a segurança e eficácia desses produtos são obtidas por meio de estudos clínicos. O processo de avaliação de novas terapias inclui uma

sequência de estudos clínicos categorizados em fases distintas. Cada fase possui características metodológicas específicas destinadas à obtenção de diferentes tipos de informação sobre a intervenção avaliada, seguindo uma lógica crescente de rigor científico. Ao final, as diferentes fases constroem o conhecimento, em diferentes etapas, sobre aspectos de segurança e eficácia de um certo produto.

Na área de medicamentos os diferentes estudos clínicos são comumente diferenciados em estudos clínicos de fase I, fase II, fase III e fase IV. Embora sejam denominados seguindo uma lógica temporal, estes podem se sobrepor ou serem combinados (45). Estudos de fase I compõem os ensaios de farmacologia humana, compreendendo avaliação inicial da segurança e tolerabilidade do fármaco, sua farmacocinética, farmacodinâmica e avaliação inicial de sua eficácia (45). Os de fase II são tipicamente os estudos exploratórios, destinados a avaliar a segurança e eficácia de um dado medicamento em uma população selecionada de pacientes (45). Propiciam o refinamento da população para a qual a droga será indicada, geram evidências mais robustas acerca de segurança e avaliam potenciais desfechos a serem considerados em estudos clínicos futuros (45). Os estudos de fase III podem ser considerados estudos confirmatórios e se destinam a comprovar as evidências geradas pelas fases anteriores (45). Tipicamente, esses são os estudos de maior rigor metodológico, notadamente estudos clínicos randomizados e controlados, considerados confirmatórios de segurança e eficácia para aprovação regulatória (7). Por fim, os estudos clínicos de fase IV se referem às investigações clínicas pós-aprovação regulatória, fornecendo informações adicionais sobre a efetividade e segurança do fármaco em populações mais amplas que as anteriormente avaliadas e em condições de rotina de uso (45).

No caso dos medicamentos biológicos novos, tais como vacinas, anticorpos monoclonais e soros hiperimunes, a Anvisa requer que sejam apresentados resultados de estudos clínicos de fase I, II e III para fins de regularização desses produtos no Brasil (46). De forma excepcional, nos casos de medicamentos biológicos destinados ao tratamento ou prevenção de doenças graves ou de alta mortalidade, aceita-se a apresentação de evidências resultantes de estudos clínicos fase II já concluídos desde que o estudo fase III esteja em andamento e que seja demonstrada alta eficácia terapêutica ou preventiva, associado à ausência de outra terapia disponível (46). Da mesma forma, a concessão de registros de medicamentos destinados a uso para tratamento de doenças raras, é mais flexível e admite a demonstração de segurança e eficácia por meio da apresentação de resultados de estudos clínicos fase II que estejam concluídos e estudos

clínicos fase III em andamento (47). Permite ainda que não seja necessária a apresentação de resultados de estudos clínicos fase III quando estes não forem viáveis (47).

Na área de dispositivos médicos, a Anvisa determina que os produtos médicos tenham sua segurança e eficácia demonstradas por meio de dados clínicos (20). Esses dados podem ser obtidos por meio de avaliação de bibliografia científica acerca de investigações clínicas nas quais o uso proposto do dispositivo tenha sido estudado ou via investigações clínicas especificamente desenvolvidas para o dispositivo médico sob avaliação (20). As fases dos estudos clínicos no campo de dispositivos médicos são usualmente denominadas piloto ou de viabilidade, e pivotal. Enquanto estudos de viabilidade possuem menor escala e são destinados para avaliação de segurança, estudos pivotais são investigações clínicas experimentais bem controladas, utilizando grupo controle ou parcialmente controlados (48).

Especificamente para produtos inovadores ou produtos de alto risco que possuam características de projeto particulares, tal como *stents* farmacológicos ou válvulas cardíacas implantadas via transcateter, requer-se a apresentação de estudos clínicos de natureza pivotal e, portanto, confirmatórios para aspectos de segurança e eficácia para fins de aprovação sanitária (28). Adicionalmente, esses dados devem ser complementados por aqueles gerados por meio de uso clínico fora do cenário de investigações clínicas, incluindo relatórios de vigilância pós-mercado, informações de eventos adversos e até mesmo ações corretivas como ações de campo ou alertas sanitários (22).

Os dados clínicos aplicáveis a um dado dispositivo médico e sua avaliação são entendidos como evidência clínica, que em conjunto com a documentação técnica de projeto do dispositivo (incluindo, dentre outros documentos, sua rotulagem e instruções de uso, ensaios pré-clínicos, análise de risco e informações de fabricação), permite que um fabricante demonstre atendimento aos requisitos essenciais de segurança e eficácia de um dado dispositivo, viabilizando então sua regularização pela Anvisa (49).

2.4 Dispositivos Médicos

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o termo “dispositivos médicos” refere-se a uma ampla categoria de produtos essenciais para o cuidado em saúde, variando de simples abaixadores de língua a complexos equipamentos médicos computadorizados.

Essencialmente, estão compreendidos nesta categoria produtos cujo modo de ação primário no corpo humano não seja metabólico, imunológico ou farmacológico (50).

Internacionalmente, existiu um esforço para estabelecer uma definição geral para esta classe de produtos, a exemplo do trabalho desenvolvido pelo *Global Harmonization Task Force* (GHTF), grupo voluntário de representantes de autoridades regulatórias e da indústria de dispositivos médicos que tinha a finalidade de promover a convergência de práticas regulatórias por meio da elaboração e publicação de documentos orientativos harmonizados (51). Compunham esse grupo autoridades regulatórias da Austrália, Canadá, Estados Unidos da América, Europa e Japão. Em 2011, o grupo revisou a definição proposta em 2005 passando a adotar a seguinte definição para o termo dispositivo médico (52):

> Dispositivo médico significa qualquer instrumento, aparato, implemento, máquina, aparelho, implante, reagente *in vitro*, *software*, material ou outro artigo semelhante ou relacionado:
>
> a) destinado pelo fabricante para ser usado, sozinho ou em combinação, por seres humanos para uma ou mais das finalidades específicas de: diagnóstico, prevenção, monitoramento, tratamento ou alívio de doença; diagnóstico, monitoramento, tratamento, alívio ou compensação de uma lesão; investigação, substituição, modificação ou suporte da anatomia ou de um processo fisiológico; apoiar ou sustentar a vida; controle da concepção; desinfecção de dispositivos médicos; fornecer informações para fins médicos ou diagnósticos por meio de exames *in vitro* de espécimes derivados do corpo humano.
>
> b) que não atinge sua ação primária pretendida no ou sobre o corpo humano por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, mas que pode ser auxiliada em sua função pretendida por tais meios (52, tradução nossa).

Adicionalmente, foi estabelecida a definição de dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*, como aquele "dispositivo médico, usado sozinho ou em combinação, destinado pelo fabricante ao exame *in vitro* de amostras derivadas do corpo humano única ou principalmente para fornecer informações para diagnóstico, monitoramento ou fins de compatibilidade" (52, tradução nossa) .

Ainda em 2011, os trabalhos do GHTF foram continuados pelo *International Medical Device Regulators Forum* (IMDRF), grupo internacional de órgãos reguladores de dispositivos

médicos do qual o Brasil foi membro fundador. Os atuais membros incluem, além do Brasil, Austrália, Canadá, China, Coréia do Sul, Estados Unidos da América, Europa, Japão, Reino Unido, Rússia e Singapura. A definição de dispositivo médico adotada pelos documentos do IMDRF é essencialmente a mesma concebida pelo seu grupo precursor, apenas sofreu aprimoramentos menores para resolver eventuais diferenças regulatórias entre jurisdições do grupo. Ambas, portanto, podem ser consideradas referências internacionais para essa classe de produtos.

No Brasil, a conceituação de dispositivos médicos deve levar em consideração o histórico e evolução das ações de vigilância sanitária no País. A Lei 5.991, de 17 de dezembro de 1973, trata do controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e "correlatos". Este ato legal considerou que os produtos hoje entendidos como dispositivos médicos estariam contemplados na categoria de "produtos correlatos" (53), que possuíam a seguinte definição:

> Correlato - a substância, produto, aparelho ou acessório não enquadrado nos conceitos anteriores, cujo uso ou aplicação esteja ligado à defesa e proteção da saúde individual ou coletiva, à higiene pessoal ou de ambientes, ou a fins diagnósticos e analíticos, os cosméticos e perfumes, e, ainda, os produtos dietéticos, óticos, de acústica médica, odontológicos e veterinários (53).

Destaca-se, na definição acima descrita, que "conceitos anteriores" se refere a drogas, medicamentos e insumos farmacêuticos. Nota-se a abrangência do temo "correlato", que não se refere apenas a dispositivos médicos, mas também cosméticos e produtos veterinários. Posteriormente, a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976 considerou na categoria de correlatos os aparelhos, instrumentos e acessórios usados em medicina, odontologia e atividades afins, bem como nas de educação física, embelezamento ou correção estética. Verifica-se que as definições não trazem todos os elementos atualmente definidos para dispositivos médicos nos termos das referências internacionais anteriormente referenciadas. Sendo regulamentações da década de 70, refletiam o estado tecnológico e legal da época.

A estruturação do sistema de vigilância sanitário brasileiro evoluiu até a criação da Anvisa em 1999, que teve a possibilidade de elaborar regulamentos mais específicos que os até então vigentes. Neste cenário, em 2001 houve a publicação da Resolução RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001, que trouxe a definição de "produto médico" e considerou que outros produtos para saúde, definidos como "correlatos" pelas legislações anteriores, equiparar-se-iam aos produtos

médicos, excetuando-se os reagentes para diagnóstico de uso *in vitro* (54). Segundo a RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001, os produtos médicos se refeririam àqueles produtos destinados ao tratamento, diagnóstico, prevenção, reabilitação ou anticoncepção sem que estes se utilizem de meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos como seu principal mecanismo de ação (54). Adicionalmente, na prática, o Brasil empregou o termo "produtos para saúde" para se referir aos dispositivos médicos, compreendendo nesta categoria de produtos os produtos médicos e produtos para diagnóstico *in vitro*.

Mais recentemente, em convergência com o termo internacional adotado para essa categoria de produtos, diversas publicações e regulamentos sanitários brasileiros passaram a adotar o termo "dispositivo médico" em substituição a "produtos para saúde". Por exemplo, a Resolução RDC nº 10, de 20 de fevereiro de 2015, regulamento para a realização de investigações clínicas com produtos para saúde no Brasil, adotou o termo "dispositivo médico" para se referir aos produtos médicos e produtos para diagnóstico *in vitro* (55). Em 2019 foi iniciado o processo de revisão das resoluções RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001 (que dispõe, dentre outros aspectos, sobre o registro de produtos médicos) e da RDC nº 36, de 26 de agosto de 2015 (que estabelece, dentre outros aspectos, sobre os regimes de controle de produtos para diagnóstico *in vitro* e seus instrumentos). Os textos normativos em questão consideraram em seu teor definições para os termos "dispositivo médico" e "dispositivo médico para diagnóstico in vitro", possibilitando assim a adoção oficial desses termos pelos regulamentos sanitários nacionais.

Em setembro de 2022 foi enfim publicada a RDC nº 751, de 15 de setembro de 2022, que substituiu a RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001 e trouxe a seguinte definição para dispositivo médico:

> Dispositivo médico (produto médico): qualquer instrumento, aparelho, equipamento, implante, dispositivo médico para diagnóstico in vitro, software, material ou outro artigo, destinado pelo fabricante a ser usado, isolado ou conjuntamente, em seres humanos, para algum dos seguintes propósitos médicos específicos, e cuja principal ação pretendida não seja alcançada por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos no corpo humano, mas que podem ser auxiliados na sua ação pretendida por tais meios:
>
> a) diagnóstico, prevenção, monitoramento, tratamento (ou alívio) de uma doença;
>
> b) diagnóstico, monitoramento, tratamento ou reparação de uma lesão ou deficiência;

> c) investigação, substituição, alteração da anatomia ou de um processo ou estado fisiológico ou patológico;
> d) suporte ou manutenção da vida;
> e) controle ou apoio à concepção; ou
> f) fornecimento de informações por meio de exame in vitro de amostras provenientes do corpo humano, incluindo doações de órgãos e tecidos. (19)

Destaca-se que os dispositivos médicos, para fins de regularização na Anvisa, são agrupados em três categorias: i) equipamentos médicos; ii) materiais de uso em saúde; e iii) dispositivo médico para diagnóstico in vitro.

De forma geral, na categoria de equipamentos médicos estão incluídos os produtos médicos ativos, ou seja, aqueles que dependem de fonte de energia elétrica ou outra fonte de potência diferente da gerada pelo corpo humano ou gravidade e que funcionem por meio da conversão desta energia (54) e os *softwares* como dispositivos médicos (SaMD, do inglês *Software as a Medical Device*). Tomógrafos, equipamentos emissores de raios X, marcapassos e bombas de infusão são, portanto, equipamentos médicos. Os materiais de uso em saúde se referem aos produtos médicos que não se enquadram no conceito de produto médico ativo, compreendendo produtos diversos tais como agulhas, seringas, equipos, filtros para hemodiálise, cateteres, *stents* coronários e válvulas cardíacas, dentre muitos outros. Dentro da categoria de materiais de uso em saúde, sob o ponto de vista regulatório, existe ainda a distinção dos materiais implantáveis em ortopedia dos demais materiais de uso em saúde.

Além disso, a RDC nº 751, de 15 de setembro de 2022 também conceituou o termo dispositivo médico para diagnóstico *in vitro* como sendo:

> ... reagentes, calibradores, padrões, controles, coletores de amostra, softwares, instrumentos ou outros artigos, usados individualmente ou em combinação, com intenção de uso determinada pelo fabricante para a análise in vitro de amostras derivadas do corpo humano, exclusivamente ou principalmente, para fornecer informações para fins de diagnóstico, auxílio ao diagnóstico, monitoramento, compatibilidade, triagem, predisposição, prognóstico, predição ou determinação do estado fisiológico (19).

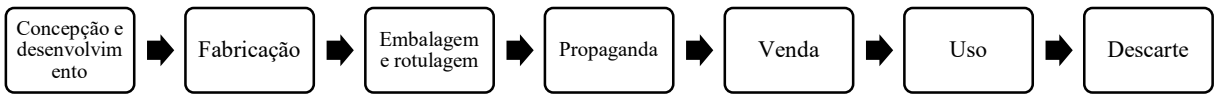
Esses produtos podem ser utilizados tanto em âmbito doméstico (como os autotestes para detecção de gravidez ou para controle de glicemia) quanto empregados em âmbito laboratorial (como os ensaios para detecção de doenças infecciosas, determinação de fatores sanguíneos, dentre outros). Além disso, também são considerados dispositivo médico para diagnóstico *in vitro* outros produtos relacionados aos testes, tais como reagentes, coletores de amostras e instrumentos (56).

Assim sendo, é necessário ter em mente que diferentes documentos oficiais brasileiros ainda podem se referir a dispositivos médicos empregando os termos "produtos médicos", "produtos para a saúde" ou, ainda, "correlatos", por exemplo. Para este trabalho será dada preferência ao termo "dispositivo médico", podendo este ser considerado sinônimo de "produto para saúde".

2.5 Ciclo de Vida dos Dispositivos Médicos

O ciclo de vida de um dispositivo médico pode ser compreendido como "a série de todas as fases na vida de um dispositivo médico, a partir da concepção inicial até o descomissionamento e descarte" (57, tradução nossa). De acordo com a Organização Mundial da Saúde, existem sete principais fases na vida útil de um dispositivo médico (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**) (50).

Figura 2 - Fases da vida útil de um dispositivo médico



Fonte: OMS (50)

Embora organizadas de forma simplificada para facilitar a compreensão, outras etapas estão presentes no ciclo de vida de um dado dispositivo médico. Enquanto ainda na fase de desenvolvimento, por exemplo, observam-se diversas outras etapas, tais como o planejamento do projeto do dispositivo, a condução de ensaios pré-clínicos para verificação e validação do projeto bem como a condução de investigações clínicas. Além disso, pode existir interação e sobreposição das diferentes etapas envolvidas na vida útil dessa classe de produtos (50).

Ainda que as diferentes fases apresentem diferentes níveis de complexidade, todas possuem o potencial de afetar a segurança e o desempenho de um determinado dispositivo médico (50). Por exemplo, na fase de concepção e desenvolvimento testes de bancada e investigações clínicas devidamente planejados devem ser capazes de demonstrar a segurança e eficácia de um dado produto. Requisitos de boas práticas de fabricação devem ser atendidos de forma que se garanta a homogeneidade e qualidade dos produtos manufaturados (50). Na fase de descarte, cuidados devem ser tomados quanto à disposição de tais produtos, com atenção especial aos produtos infectados e de preocupação toxicológica, os quais podem representar riscos aos profissionais da saúde (50).

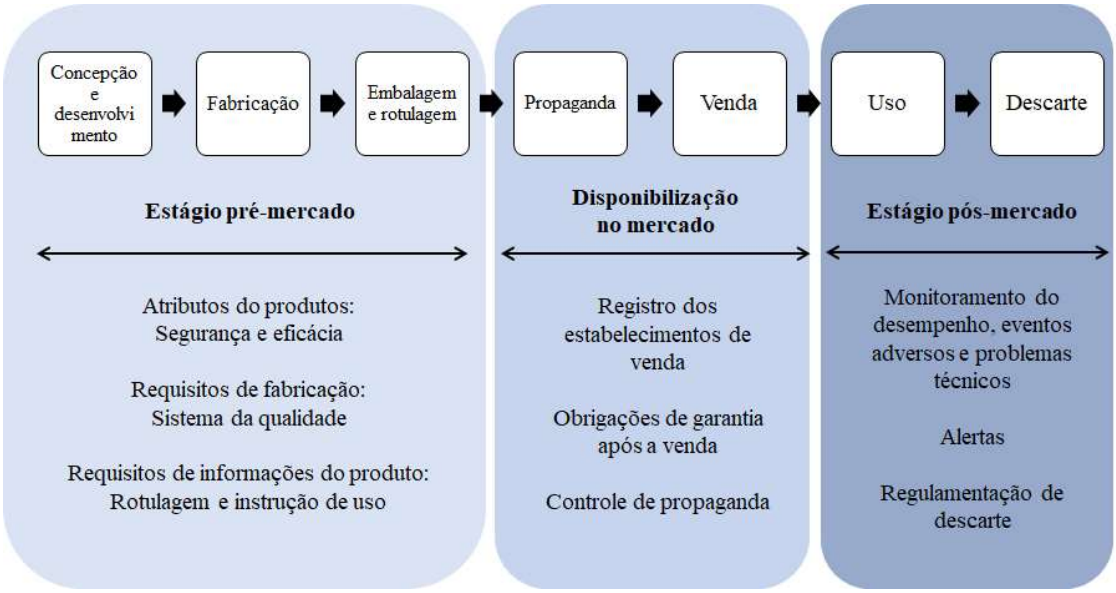
Especificamente no que concerne ao descomissionamento e descarte de dispositivos médicos, estas etapas do ciclo de vida dos dispositivos médicos apresentam preocupação especial uma vez que o manejo dos resíduos de dispositivos médicos pode envolver riscos aos profissionais de saúde, à saúde pública e ao meio ambiente (58). Descomissionamento, segundo a Organização Mundial da Saúde é a "remoção de dispositivos médicos dos seus usos originalmente pretendidos em uma unidade de saúde para um uso ou descarte alternativo" (58, tradução nossa). Pode envolver tanto a reutilização do dispositivo (por meio de reprocessamento, venda ou doação, por exemplo) ou sua eliminação permanente (descarte) (58). O descarte, por seu turno, é o "aterramento intencional, depósito, descarga, despejo, colocação ou liberação de qualquer material residual no ar, terra ou água sem a intenção de recuperação" (58, tradução nossa). A eliminação permanente acontece quando não existe mais intenção de recuperação, podendo incluir etapas prévias de desmontagem para que determinadas partes possam ser dispostas para reciclagem além de limpeza e descontaminação das partes contaminadas (58). Alguns dispositivos médicos exigem cuidados especiais quando do seu descarte, incluindo, por exemplo, dispositivos perfurocortantes, os que contêm mercúrio, substâncias de preocupação como espécies radioativas ou agentes químicos, além de lixos eletrônicos (58).

Diferentes atores atuam nas diversas etapas do ciclo de vida dessa categoria de produtos, incluindo fabricantes, órgãos de governo importadores, distribuidores, usuários e pacientes. Deste modo, o cenário de desenvolvimento, fabricação e disponibilização de um dispositivo médico requer um ambiente de responsabilidade compartilhada (50). Notadamente no que se refere à atuação dos órgãos de governo, estes são responsáveis por supervisionar as atividades dos fabricantes e fornecedores bem como por garantir que os dispositivos médicos

disponibilizados no país sejam seguros e eficazes (50). Atuam, portanto, ao longo de todas as etapas do ciclo de vida de um dispositivo médico (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

No estágio pré-mercado, compreendido pelas fases de concepção e desenvolvimento, fabricação, embalagem e rotulagem, órgãos reguladores colocam em prática controles para garantir que o produto a ser disponibilizado no mercado atenda a requisitos regulatórios (50). Nesta etapa, aplicam-se, por exemplo, requisitos de segurança e eficácia, de sistemas de garantia de qualidade para fabricação e exigências de rotulagem e instruções de uso, por exemplo (50). Já nas fases de propaganda e venda, a ação regulatória pode envolver requisitos para registro dos estabelecimentos de venda, obrigações quanto a garantias pós-venda e regulamentos para proibição de propagandas fraudulentas (50). Por fim, no estágio pós-mercado, aplicam-se ações de monitoramento do desempenho clínico dos produtos, identificação de problemas e publicação de alertas e regulamentações quanto ao seu correto descarte, reprocessamento e reutilização (50,58).

Figura 3 - Atuação regulatória nas diferentes fases da vida útil de um dispositivo médico, segundo a OMS



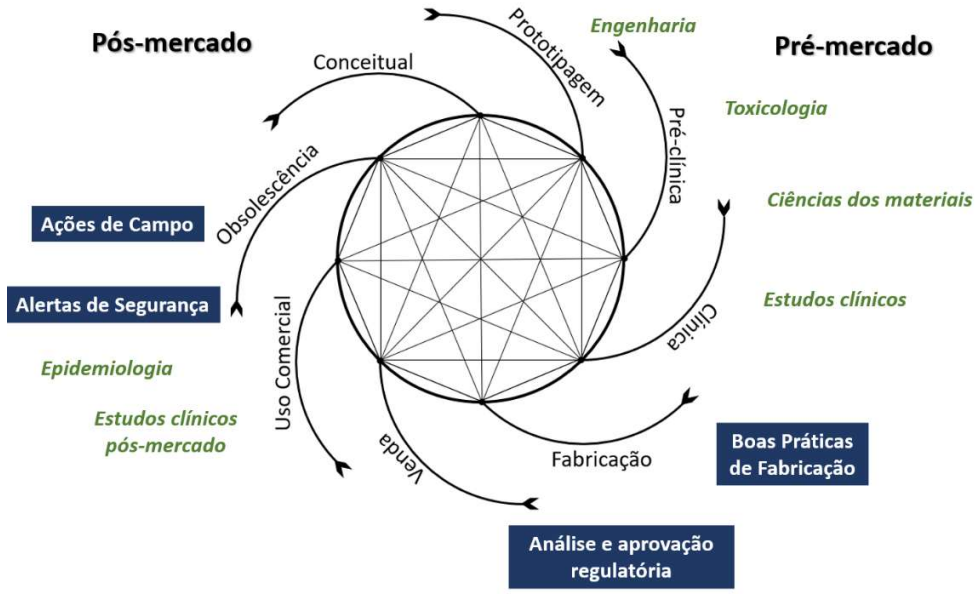
Fonte: Adaptado de OMS (50)

A vida útil de um determinado dispositivo médico também pode ser examinada sob a perspectiva de Ciclo de Vida Total do Produto (*Total Product Life Cycle* – TPLC), base conceitual adotada pela agência reguladora dos Estados Unidos (59). Nesta abordagem de ciclo de vida estão compreendidas as seguintes fases comerciais de um dispositivo médico: conceitual, prototipagem,

pré-clínica, clínica, fabricação, venda, uso comercial e obsolescência (59). Essa perspectiva, conforme reportado pela agência estadunidense, ilustra a natureza iterativa do projeto e desenvolvimento de dispositivos médicos (Figura 4) (59).

A abordagem acima descrita, baseada nos aspectos comerciais do ciclo de vida de um produto, também compreende as perspectivas científica e regulatória (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). Na perspectiva científica, aplicam-se conhecimentos de diferentes áreas da ciência em diferentes etapas do ciclo. Por exemplo, conhecimentos da engenharia, ciências dos materiais e toxicologia compõem as etapas de prototipagem e desenvolvimento pré-clínico. Por sua vez, as ciências da saúde orientam o processo de avaliação clínica tanto na condução de investigações clínicas quanto no uso de ferramentas epidemiológicas para análise de dados. Já na perspectiva regulatória, diferentes regulamentos aplicam-se aos diferentes estágios do ciclo de vida, tais como regulamentos aplicáveis à experimentação em humanos, boas práticas de fabricação e requisitos para regularização sanitária e acompanhamento pós-mercado desses produtos (60).

Figura 4 - Perspectivas científica (destacada em verde) e regulatória (destacada em fundo azul) no ciclo de vida total de um dispositivo médico,



Fonte: Adaptado de Hausman e Altaie (60)

Embora a abordagem de Ciclo de Vida Total do Produto não seja formalmente reconhecida pelo órgão sanitário brasileiro, ela representa a natureza interdisciplinar e contínua do

processo de concepção até descontinuação de um dispositivo médico, os diferentes saberes científicos atrelados ao seu desenvolvimento e as principais etapas regulatórias aplicáveis ao ciclo de vida desse tipo de produto. Todas as etapas dentro do ciclo de vida de um dado dispositivo médico e as diferentes perspectivas estão relacionadas, compondo a complexidade deste campo.

2.6 Regulação Brasileira de Dispositivos Médicos

No Brasil, ações de controle sanitário constam documentadas desde a presença da Coroa Portuguesa em território nacional. Inicialmente estruturadas por regramentos locais, tais como controle dos estabelecimentos boticários e de alimentos, essas ações adquiriram, no início do século XX, caráter estadual (29). Posteriormente, em 1923, houve a publicação do Código Sanitário Federal, o qual originou a expressão "vigilância sanitária" ao se referir ao controle da população supostamente acometida por doenças infecciosas assim como ao controle de estabelecimentos comerciais de interesse à saúde (29). Em 1953 foi criado o Ministério da Saúde, o qual estruturou novos serviços de interesse de vigilância sanitária tal como o primeiro laboratório nacional de medicamentos (29). Contudo, as ações de vigilância sanitária continuavam dispersas por diferentes órgãos até que fosse criada, em 1976, a Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (29). Neste período, de acordo com diretrizes estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde, o regramento sanitário nacional foi revisado (29).

A Lei n° 6.360, de 23 de setembro de 1976, estabeleceu que determinados produtos relacionados à saúde seriam objeto de controle sanitário. Dentre eles, os correlatos, termo que abarca, dentre outros produtos, os produtos para a saúde ou dispositivos médicos. Esse marco legal estabeleceu, além de outros requisitos sanitários, que os produtos objetos de vigilância sanitária não podem ser fabricados, comercializados ou destinados a seu uso sem que antes seja regularizado pelo Ministério da Saúde (61).

Em momento posterior, a Constituição Federal de 1988 trouxe a saúde como direito social e dever do Estado, instituindo, para tanto, um sistema único de saúde pautado por diretrizes de descentralização, atendimento integral e participação social. A este sistema coube, dentre outras atribuições, o controle e fiscalização de procedimentos e produtos de interesse para a saúde bem como a execução de ações de vigilância sanitária (62). Sua formalização ocorreu em 1990 por meio da Lei nº 8.080, que o definiu e constituiu como Sistema Único de Saúde (SUS) (23).

No âmbito da referida Lei, destaca-se como campo de atuação do SUS, as ações de vigilância sanitária que abarcam atividades destinadas à eliminação, diminuição ou prevenção de riscos à saúde que sejam oriundos do meio ambiente ou de bens e serviços que estejam relacionados com a saúde (23). Deste modo, incluem-se no atual escopo de ação da vigilância sanitária o controle da fabricação e consumo de determinados produtos, assim como o controle de serviços relacionados à saúde. Foram atribuídas às três esferas de governo - federal, estadual e municipal - suas competências em relação às ações de vigilância sanitária, cabendo ao nível federal a definição e coordenação do sistema de vigilância sanitária (23).

Em 1999, estabeleceu-se o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e foi criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária. O controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária previsto pela Lei n° 6.360 ficou então sob responsabilidade da Anvisa (63). Desde então fabricantes e importadores de dispositivos médicos devem, portanto, cumprir com os requisitos estabelecidos nas regulamentações elaboradas por essa autoridade sanitária, para que seus produtos sejam fabricados e disponibilizados ao consumo em território nacional.

Para fins de controle sanitário, a regulamentação brasileira estabeleceu que os dispositivos médicos são classificados em quatro classes de risco: I, II, III ou IV. Produtos de classe de risco I representam menor risco sanitário enquanto àqueles enquadrados na classe de risco IV é atribuído maior risco (19,56). O sistema de classificação de risco aplicado a produtos médicos, sejam eles equipamentos médico-hospitalares ou materiais de uso em saúde, é determinado segundo critérios pré-definidos que consideram não apenas o seu nível de invasividade, tempo de permanência no organismo, presença de constituintes de origem animal ou que exerçam ação farmacológica, imunológica ou metabólica no organismo humano; mas o risco que esses dispositivos possam representar à saúde do consumidor ou paciente, a de seu operador ou a terceiros envolvidos (19). No que diz respeito aos dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*, estes são categorizados nas quatro classes de risco considerando principalmente o risco imposto ao usuário do produto e à saúde pública (56).

Requisitos gerais de segurança e eficácia foram estabelecidos para que um produto médico seja devidamente desenvolvido, fabricado e disponibilizado para uso no Brasil. Fundamentados num contexto de gerenciamento de risco, os fabricantes de dispositivos médicos devem atestar que possíveis riscos associados ao uso desses produtos sejam aceitáveis em relação

ao benefício proporcionado aos pacientes e terceiros envolvidos no uso desses dispositivos. Dentre outros requisitos de segurança e eficácia, estabelecidos pela Resolução RDC nº 546, de 30 de agosto de 2021, prevê-se que os dispositivos médicos possuam desempenho conforme atribuído pelo fabricante, sejam estáveis dentro do seu prazo de validade, esterilizados por métodos validados (no caso de produtos estéreis) e sejam biocompatíveis, por exemplo (20). Além disso, a eficácia e segurança dos dispositivos médicos devem ser demonstradas por meio de dados clínicos, seja por compilação da bibliografia científica relativa a investigações clínicas considerando o uso proposto do produto para saúde, ou por resultados e conclusões de uma investigação clínica especificamente desenvolvida para o dispositivo médico sob avaliação regulatória (20). Tais estudos clínicos, caso conduzidos no Brasil, devem atender aos requisitos estabelecidos pela Resolução RDC nº 548, de 30 de agosto de 2021. Essa normativa, além de determinar os diferentes regimes de regularização desses estudos perante a Anvisa, dispõe sobre aspectos gerais relacionados à condução de investigações clínicas com dispositivos médicos, incluindo, dentre outros, requisitos relacionados à comunicação de ocorrência de eventos adversos, responsabilidades do investigador e patrocinador do estudo e estrutura dos centros clínicos (64). Em âmbito internacional, as investigações clínicas com dispositivos médicos devem seguir requisitos consensuados, como, por exemplo, a norma técnica ISO 14155:2020 *Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical Practice*.

Enquanto dispositivos médicos de baixo e médio risco são regularizados perante a Anvisa por meio de um processo simplificado denominado Notificação, os produtos de classe de risco III ou IV, para fins de comercialização e distribuição no território nacional, devem ser submetidos a um processo de regularização mais complexo denominado Registro (19,56). Uma das diferenças entre as duas modalidades de regularização se dá no tipo de documentação apresentada para a Anvisa quando do pedido de regularização do produto de interesse. No que se refere às informações técnicas requeridas pelo regime de Notificação, a empresa deve apresentar um formulário contendo informações resumidas sobre o dispositivo a ser regularizado, tais como dados do fabricante, composição química, mecanismo de ação, indicação e modo de uso, efeitos adversos, contraindicações, prazo de validade, dentre outros (19). Por sua vez, o processo de regularização via Registro envolve a análise, dentre outros formulários, da documentação técnica de projeto do produto (19). Essa documentação compreende informações de desenvolvimento pré-clínico e clínico do dispositivo sob avalição, podendo contemplar relatórios de avaliação de segurança

biológica, ensaios mecânicos e de desempenho que tenham sido conduzidos com o produto, relatórios de gerenciamento de risco, de estudos de estabilidade e, por vezes, relatórios de investigações clínicas que tenham sido conduzidos com o produto (19). Ressalva-se, no que se refere ao processo de Notificação, que embora seja uma abordagem simplificada de regularização de dispositivos médicos, este não dispensa que a empresa atenda aos requisitos de segurança e eficácia estabelecidos pela Resolução RDC nº 546, de 30 de agosto de 2021.

Aos dispositivos médicos aplicam-se também requisitos quanto à regularização dos estabelecimentos fabricantes, distribuidores e importadores dessa classe de produto, os quais necessitam manter licença sanitária e autorização de funcionamento referentes à atividade executada nesses locais (61). No que se refere à fabricação de dispositivos médicos, o arcabouço regulatório brasileiro conta com requisitos de boas práticas de fabricação específicos para a manufatura de produtos médicos e produtos para diagnóstico *in vitro*. Esses requisitos baseiam-se essencialmente na existência de um sistema de gestão da qualidade implementado e que seja aplicado em todas as fases de fabricação de um dispositivo médico, desde a sua concepção e projeto até sua fabricação e monitoramento pós-comercialização (65).

Numa etapa posterior à regularização junto à Anvisa, todo fabricante de dispositivo médico é responsável por manter ativo em sua empresa um sistema de Tecnovigilância. Este sistema tem como principal objetivo gerenciar e investigar eventuais queixas técnicas, eventos adversos, adulterações, situações de ameaça à saúde pública, alertas e ações de campo relacionados aos produtos sob sua responsabilidade (66).

Os detentores de Registros ou Notificações de dispositivos médicos devem necessariamente notificar ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária as queixas técnicas e eventos adversos especificados na regulamentação vigente, assim como situações de séria ameaça à saúde pública e falsificações (66). Por sua vez, os serviços de saúde, representados pelos Núcleo de Segurança do Paciente, devem notificar ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária os eventos adversos decorrentes da prestação do serviço de saúde (67). Atualmente, adota-se o Sistema de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa) para registro e monitoramento das notificações dos eventos adversos e queixas técnicas dos produtos submetidos à vigilância sanitária. Além de receber notificações por parte de detentores de registro e serviços de saúde, o sistema Notivisa permite a notificação voluntária por profissionais de saúde e cidadãos (21). Ainda no contexto pós-mercado, a ação de campo é mecanismo de controle de risco destinado a reduzir o risco de

ocorrência de evento adverso relacionado ao uso de produto para saúde já comercializado e que não atenda aos requisitos essenciais de segurança e eficácia aplicáveis. Essa possui seu marco regulatório específico, o qual prevê a obrigatoriedade de execução e notificação de ações de campo pelas empresas responsáveis pelos dispositivos médicos disponíveis no Brasil (68).

No que se refere ao descarte, última fase de ciclo de vida de um dispositivo médico, existe a preocupação quanto ao seu correto manuseio e disposição final. Boas práticas de gerenciamento de resíduos de serviços de saúde foram estabelecidas pela Anvisa para o manuseio de tais resíduos, incluindo, dentre outros produtos, os resíduos de dispositivos médicos (69). Alguns exemplos de resíduos de dispositivos médicos em serviços de saúde incluem conjuntos de linhas arteriais ou de dialisadores; filtros de ar e gases; membranas filtrantes de equipamentos médico-hospitalares ou materiais perfurocortantes. Segundo a regulamentação sanitária brasileira, todos os serviços de saúde geradores de resíduos de serviços de saúde devem dispor de um Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde (PGRSS) (69). Requisitos foram estabelecidos para cada etapa de manejo dos resíduos: segregação, acondicionamento, identificação, transporte interno, armazenamento temporário, armazenamento externo, coleta interna, transporte externo, destinação e disposição final ambientalmente adequada (69). Os resíduos gerados pelos serviços de atenção domiciliar também devem obedecer às boas práticas de gerenciamento de resíduos de serviços de saúde, devendo ser manejados pelos profissionais de saúde ou pessoa treinada para essa atividade, com posterior destinação final ambientalmente adequada (69). Embora não exista regulamentação sanitária específica que abarque os dispositivos médicos de uso leigo usados em âmbito domiciliar, tais como lentes de contato, preservativos, dentre outros, a estes se aplica o disposto pela Lei nº 12.305, de 2 de agosto de 2010, que instituiu a Política Nacional de Resíduos Sólidos e que considera resíduo domiciliar aquele oriundo das atividades domésticas nas residências urbanas (70).

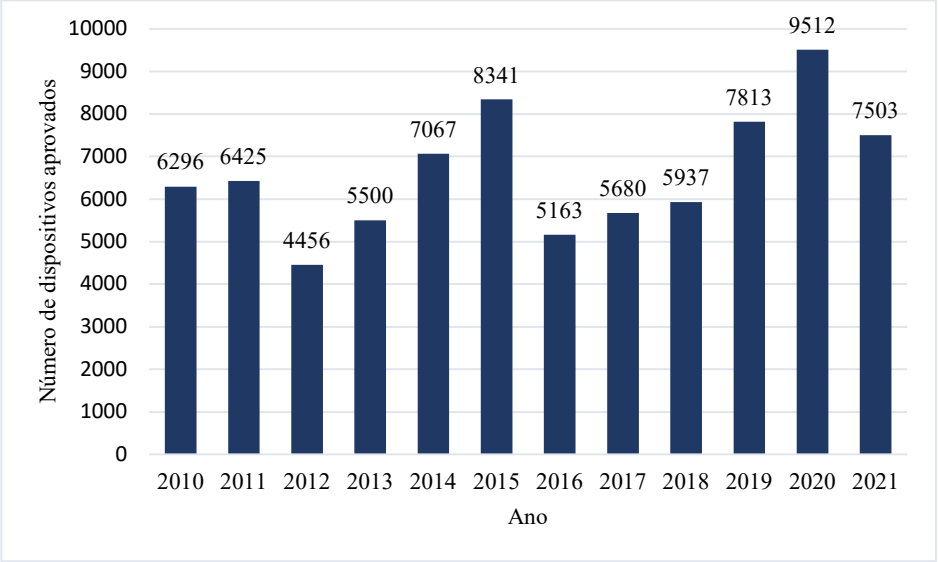
2.7 Panorama dos Dispositivos Médicos Aprovados no Brasil

Os dados sobre as empresas e produtos regularizados pela Anvisa são controlados por meio de um sistema informatizado denominado “Sistema de Produtos e Serviços sob a Vigilância Sanitária” (Datavisa). De acordo com dados do Datavisa, contabilizou-se até 2021 cerca de 79.693 dispositivos médicos regularizados no Brasil (71). Destes, os materiais de uso em saúde

representam a categoria majoritária, correspondendo a aproximadamente 65% do total de dispositivos médicos. Dentre eles, destacam-se os materiais de consumo hospitalar descartáveis: instrumentos cirúrgicos, *kits* de instrumentais, *kits* cirúrgicos, cateteres, cânulas, máscaras, curativos, vestimentas cirúrgicas que perfazem, aproximadamente, 14,5% do total (71). Os equipamentos médicos e produtos para diagnóstico *in vitro* representam cerca de 16% e 19% dos produtos regularizados, respectivamente (71).

O número médio de aprovações de dispositivos médicos concedidas entre 2010 e 2021 é de cerca de 6.641 dispositivos médicos por ano (71). Contudo, observam-se oscilações da quantidade anual dos produtos regularizados, que podem estar relacionadas a variações de demanda e de cotação do dólar, por exemplo. Após uma queda expressiva em 2016, o período de 2017 a 2020 revela números crescentes de dispositivos médicos regularizados anualmente pela Anvisa (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**) (71).

Figura 5 - Número de dispositivos médicos regularizados pela Anvisa de 2010 a 2021



Fonte: Datavisa (71)

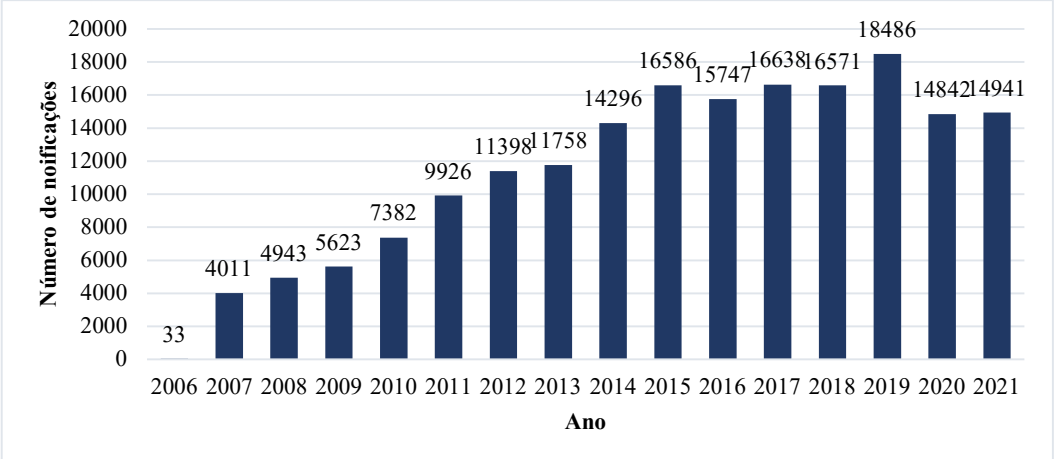
Em relação à origem, atualmente, cerca de 69% dos dispositivos médicos regularizados no Brasil são importados, principalmente, dos Estados Unidos da América e da China, ao passo que aproximadamente 31% possuem origem nacional. Dentre os fabricantes nacionais, prevalece a fabricação de materiais de uso em saúde, seguida da fabricação de equipamentos e produtos para diagnóstico *in vitro* (71).

Considerando a classe de risco, os fabricantes nacionais são responsáveis pela fabricação de aproximadamente 40% dos dispositivos de classe de risco I, 26% dos dispositivos de classe de risco II, 28% dispositivos de classe de risco III e 18% de classe de risco IV regularizados pela Anvisa (71). Como base nesses dados, verifica-se que a indústria nacional desempenha papel de destaque na manufatura e mercado de dispositivos médicos pertencentes ao segmento de menor risco (que abarca as classes de risco I e II), assumindo menor relevância na fabricação de produtos de maior risco (pertencentes às classes III e IV).

2.8 Panorama das Notificações Pós-mercado dos Dispositivos Médicos Aprovados no Brasil

No Brasil, o monitoramento de dispositivos médicos na fase pós-comercialização é denominado Tecnovigilância. Trata-se de um sistema de vigilância de eventos adversos e queixas técnicas de dispositivos médicos e tem como finalidade recomendar a adoção de medidas que garantam a proteção e a promoção da saúde da população (21). A Anvisa conta com um registro histórico relacionado a queixas técnicas e eventos adversos de produtos sujeitos à vigilância sanitária. No âmbito de monitoramento de dispositivos médicos, de 2006 até 2021 foram recebidas pela Anvisa um total de 183.181 notificações (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**) (72).

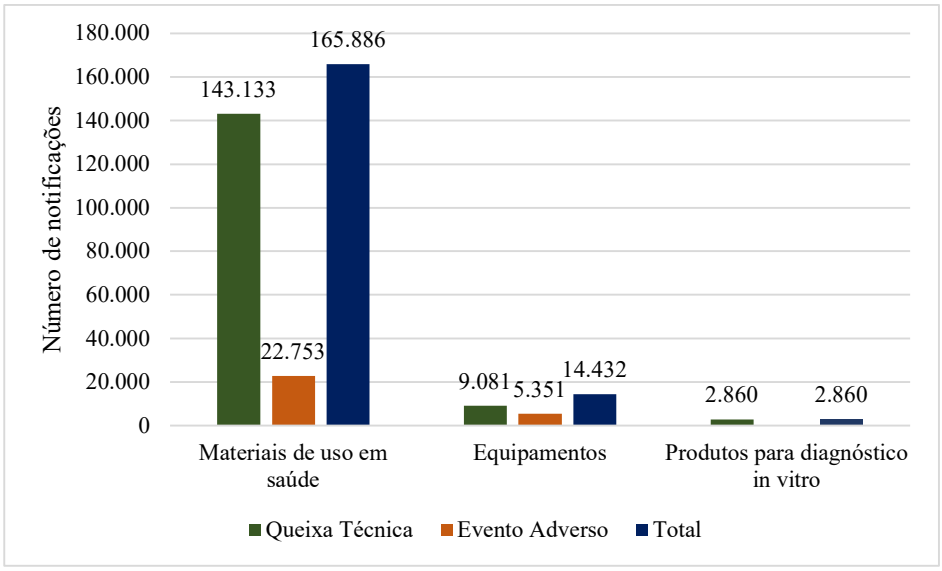
Figura 6 - Número de notificações de queixas técnicas e eventos adversos de dispositivos médicos na Anvisa de 2006 a 2021



Fonte: Anvisa (72)

As notificações de Tecnovigilância são categorizadas em queixas técnicas e eventos adversos. Enquanto queixas técnicas se referem a suspeitas de alteração ou irregularidade de um determinado produto ou empresa, que podem ou não causar danos à saúde individual e coletiva, eventos adversos são quaisquer efeitos não desejados decorrentes do uso de produtos sob vigilância sanitária (66). Do total de notificações de dispositivos médicos até o final de 2021, a maior parte (84,66%) se refere a queixas técnicas, enquanto 15,34% a eventos adversos (72). Os materiais de uso em saúde são responsáveis quase que pela totalidade das notificações de Tecnovigilância, totalizando 90,56% dos registros de pós-comercialização. Na sequência, seguem as notificações de equipamentos (7,88%) e produtos para diagnóstico *in vitro* (1,56%) (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**) (72).

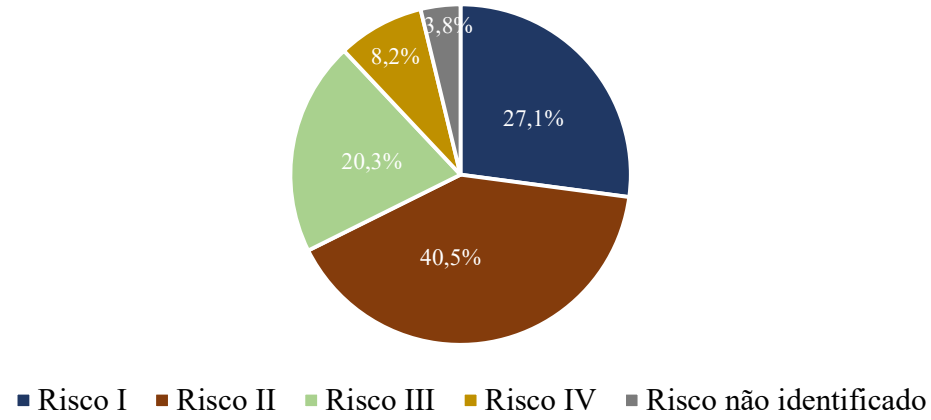
Figura 7 - Número de notificações de Tecnovigilância de 2006 a 2021, de acordo com o tipo de dispositivo médico



Fonte: Anvisa (72)

De 2006 a 2021, os dispositivos médicos de classe de risco II foram responsáveis pela maior parte das notificações de Tecnovigilância do período, com 40,5% do total. Seguidos pelas notificações de dispositivos de classe de risco I, III e IV, respectivamente (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**) (72).

Figura 8 - Distribuição das notificações de Tecnovigilância de acordo com a classe de risco, de 2006 a 2021



Fonte: Anvisa (72)

Das notificações dos dispositivos médicos de classe de risco II, responsáveis por quase metade do total de registros reportados, equipos, seringas descartáveis, cateteres, sondas e luvas cirúrgicas representaram os cinco tipos de produtos mais notificados. Considerando os produtos de maior risco, ou seja, àqueles pertencentes à classe de risco IV, cateteres, fios e fitas cirúrgicos, fios de suturas, *stents* coronários farmacológicos e não farmacológicos, foram os mais frequentemente notificados (72).

3 Objetivos

3.1 Objetivo Geral

Analisar o arcabouço regulatório acerca do uso dos dados e das evidências de mundo real na área de dispositivos médicos, visando contribuir para o aprimoramento do sistema regulatório brasileiro.

3.2 Objetivos Específicos

i. Estruturar arcabouço teórico, considerando a perspectiva regulatória, sobre dados e evidências de mundo real;

ii. Examinar o panorama dos dados e evidências de mundo real na área de dispositivos médicos, sob uma perspectiva regulatória internacional;

iii. Examinar o panorama dos dados e evidências de mundo real na área de dispositivos médicos, sob uma perspectiva regulatória nacional;

iv. Identificar oportunidades de aprimoramento do sistema regulatório brasileiro quanto ao uso das evidências de mundo real no campo dos dispositivos médicos;

v. Elaborar produto técnico que promova a divulgação, no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, do conhecimento técnico-científico fruto desta pesquisa.

4 Método

4.1 Delineamento Metodológico

Esta pesquisa tem natureza qualitativa descritiva, baseada em análise documental sobre as evidências de mundo real na regulação de dispositivos médicos.

A análise documental se refere a um método de coleta de dados a partir de documentos, os quais são selecionados, tratados e interpretados (73,74). De forma geral, a análise documental se aplica a documentos que não sofreram tratamento analítico como a literatura acadêmica, ou seja, que ainda não passaram por análise sistematizada (73). Por empregar a apreensão e análise de documentos variados, a análise documental contempla diversas fontes, tais como leis, pareceres, relatórios governamentais, jornais e revistas, contidos em meios físicos ou em outras formas de mídia (73,74). No contexto desta pesquisa, a escolha da análise documental como abordagem metodológica é justificada pela característica dos documentos nos quais as informações sobre o assunto de interesse estão disponíveis, os quais não se restringem à literatura acadêmica sobre o tema. Sobretudo, são documentos elaborados por órgãos governamentais ou outras instituições de saúde.

4.2 Etapa preliminar

Com o intuito de serem definidos os eixos norteadores da construção do arcabouço técnico-científico e regulatório desta pesquisa, fez-se necessário conduzir esta etapa preliminar. Esta etapa consistiu em busca exploratória, livre e não sistematizada, concomitante à participação em eventos relacionados ao tema de estudo. Possibilitou-se, assim, depreender o estado da arte, aspectos críticos, bem como tendências atuais e futuras acerca das evidências de mundo real no campo regulatório de dispositivos médicos. Esta etapa preliminar foi pensada e conduzida sob a supervisão do professor orientador bem como norteada pela experiência da rotina de trabalho da pesquisadora na Anvisa, pela sua percepção do avanço do tema em cenário internacional e, portanto, das necessidades de capacitação do corpo técnico da Anvisa, além das demandas institucionais a serem atendidas.

Para tanto, foram utilizados como base para a busca exploratória o buscador digital Google e as plataformas de artigos científicos *Pubmed* e *Scielo* utilizando termos gerais aplicáveis ao tema objeto da pesquisa bem como a combinação destes, tais como: dispositivos médicos; produtos para a saúde; evidências de mundo real; dados de mundo real; *medical devices*; *real-world evidence* e *real-world data*. Adicionalmente, foram realizadas buscas na rede mundial de computadores nas páginas/sítios institucionais da Anvisa, do Ministério da Saúde do Brasil, e dos órgãos reguladores do Canadá, Estados Unidos e Japão. Os documentos avaliados incluíram artigos, documentos orientativos, slides de apresentações em eventos e notícias pertinentes ao assunto de estudo. Dentre eles, citam-se:

- Artigo *Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us?* (7), publicado na revista New England Journal of Medicine (NEJM);
- Artigo *ISPOR, the FDA, and the Evolving Regulatory Science of Medical Device Products* (75), publicado na revista *Value in Health*;
- Artigo *Advances in the Use of Real-World Evidence for Medical Devices: An Update From the National Evaluation System for Health Technology* (13), publicado na revista *Clinical pharmacology and therapeutics*;
- Artigo *New medical device regulations: The regulator's view* (76), publicado na revista *EFORT Open Reviews*;
- Artigo Dados de mundo real no processo de tomada de decisão: uma análise sob a perspectiva do sistema brasileiro de saúde suplementar (77), publicado na revista Jornal Brasileiro de Economia da Saúde;
- Documento da Conitec: Diretrizes Metodológicas: Avaliação de desempenho de tecnologias em saúde (78);
- Planejamento da agência reguladora canadense, *Health Canada*, acerca do uso das evidências de mundo real no ciclo de vida de dispositivos médicos: *A strategy to optimize the use of real-world evidence across the medical device life cycle in Canada*, disponível em <https://www.canada.ca/en/health-canada/corporate/transparency/regulatory-transparency-and-openness/improving-review-drugs-devices/real-world-evidence-medical-device-strategy.html>;
- Página sobre evidências de mundo real do FDA, Estados Unidos da América: *Real-World Evidence*, disponível em <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>;

- Guia Orientativo acerca do uso das evidências de mundo real na área de dispositivos médicos: *Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices* (6), publicado pelo FDA, Estados Unidos da América, disponível em <https://www.fda.gov/media/99447/download>;
- Apresentação *PMDA's Activities for Regulatory Utilization of Real World Data*, elaborada pela agência reguladora japonesa PMDA, disponível em <https://www.pmda.go.jp/files/000232153.pdf>;
- Resolução RDC nº 546, de 30 de agosto de 2021, que dispõe sobre os requisitos essenciais de segurança e eficácia aplicáveis aos produtos para saúde (20);
- Guia de Avaliação Clínica de Dispositivos Médicos publicado pela Anvisa, Guia nº 31/2020 - versão 2 (22).

Em relação aos eventos atendidos, todos aconteceram na modalidade virtual, compreendendo os seguintes:

- *Advancing the Science of Real-World Data to Address the COVID-19 Pandemic*, 10 de setembro de 2020, apresentação promovida pela agência reguladora *Food and Drug Admnistration*, Estados Unidos da América;
- *NEST Forum*, de 22 de setembro de 2020, fórum promovido pelo *National Evaluation System for health Technology Coordinating Center* (NESTcc), Estados Unidos da América;
- *IMPACCT: Real World Evidence Conference*, 29 a 30 de setembro de 2020, conferência promovida por *Hanson Wade*, Reino Unido;
- *Evaluating RWE from Observational Studies in Regulatory Decision-Making: Lessons Learned from Trial Replication Analyses*, 16 de fevereiro de 2021, *workshop* virtual promovido por *Duke-Margolis Center for Health Policy*, Estados Unidos da América;
- *Virtual Public Meeting - Patient-Generated Health Data Throughout the Total Product Life Cycle of Medical Devices*, 04 de maio de 2021, reunião pública promovida pela agência reguladora *Food and Drug Admnistration*, Estados Unidos da América;
- Novas tendências de estudos para aprovação regulatória, 24 de fevereiro de 2021, encontro promovido pela empresa Libbs Farmacêutica como parte da iniciativa "Encontros de Pesquisa Clínica", Brasil;

- *ISPOR Webinar: Evolving Real World Data/Evidence Guidelines and Landscape in China: From Policy to Practice*, 13 de outubro de 2021, *webinar* promovido pela sociedade *The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research* (ISPOR);
- *HTA on medical devices using real world evidence*, 22 de outubro de 2021, plenária internacional realizada no I Congresso da Academia de Engenharia Clínica e Avaliação de Tecnologias em Saúde (I CECATS 2021), Brasil.

Dos diversos documentos avaliados e da participação nos eventos, foram identificados tópicos recorrentes, aspectos críticos e tendências quanto ao uso dos dados e evidências de mundo real na área regulatória. Como resultado dessa etapa preliminar foram definidos os eixos norteadores para a estruturação e desenvolvimento da análise documental do presente trabalho.

4.3 Material para Análise Documental

A análise documental compreendeu a identificação, levantamento e análise de documentos emitidos por órgãos governamentais e instituições de saúde, tais como leis, regulamentos, documentos orientativos, notícias, relatórios, apresentações e outros relevantes para o tema de estudo. Para este estudo, foram considerados os documentos emitidos pelos seguintes órgãos e instituições governamentais, a saber:

i. Anvisa, Brasil;
ii. *China's Center for Medical Device Evaluation of the National Medical Products Administration* (CMDE), China;
iii. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), Brasil;
iv. *Food and Drug Admnistration* (FDA), Estados Unidos;
v. *Health Canada*, Canadá;
vi. *Medical Device Coordination Group* (MDCG), União Europeia;
vii. *Medicines & Healthcare products Regulatory Agency*, Reino Unido;
viii. Ministério da Saúde, Brasil;
ix. *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA), Japão.

As entidades do Canadá, China, Estados Unidos, União Europeia e Japão foram selecionadas devido à sua relevância na regulação internacional de dispositivos médicos e por integrarem o *International Medical Device Regulators Forum* (IMDRF), fórum internacional de reguladores de dispositivos médicos do qual o Brasil é membro fundador. Por sua vez, a agência reguladora do Reino Unido, além de também integrar o IMDRF, foi considerada para análise documental dada a relevância de seu sistema público de saúde. No que se refere à análise dos documentos brasileiros, buscaram-se os emitidos pela Anvisa, Ministério da Saúde, e especificamente, pela Conitec. Embora a ação da Conitec no âmbito de incorporação de tecnologias de saúde se dê após aprovação regulatória dos diferentes produtos sujeitos à vigilância sanitária, considerou-se relevante a busca em seus documentos uma vez que, assim como a Anvisa, também realiza avaliação de evidências pautando-se, por vezes, em fontes de dados semelhantes aos dados avaliados pela agência reguladora brasileira.

A busca e acompanhamento dos documentos oficiais foi realizada nas páginas eletrônicas institucionais dos atores selecionados e conduzida segundo o método descrito na sequência. As datas de busca, fontes de documentos consultadas e seus respectivos localizadores uniformes de recursos (*Uniform Resource Locator* - URL) constam no Quadro 1.

Em cada uma das fontes consultadas, foi utilizada a ferramenta de busca disponível em cada endereço eletrônico empregando termos aplicáveis ao tema objeto da pesquisa, pretendendo a completude dos documentos disponíveis. Para as fontes disponíveis em língua portuguesa, o termo considerado foi “mundo real”. Já para as fontes em inglês foram consideradas combinações dos seguintes termos: “*real-world evidence*”; “*real-world data*” e “*medical device*”.

Ressalta-se que os termos de busca foram particularizados em cada um dos endereços eletrônicos consultados de forma que a busca fosse refinada e o mais assertiva possível. Por exemplo, nos *websites* que aceitavam o uso de operadores Booleanos, esta ferramenta foi empregada para diminuir o número de resultados espúrios, tais como os resultados que possuíam as palavras real, dados ou evidência, contudo sem qualquer relação com o tema de estudo. Além disso, em alguns dos endereços consultados foi realizada mais de uma busca para contemplar as diversas combinações possíveis dos termos anteriormente descritos. Nestes casos, cada uma das pesquisas foi identificada como Busca 1 e Busca 2. As estratégias de busca adotadas nas páginas de cada um dos atores selecionados também se encontram descritos no Quadro 1.

Quadro 1 - Fontes de documentos consultadas e respectivos localizadores uniformes de recursos pesquisados ou endereços eletrônicos, 2022

Fonte	Endereço eletrônico	Data da busca	Estratégia de busca
Anvisa	https://www.gov.br/anvisa/pt-br	31/05/2022	Busca 1: “mundo real”
China's Center for Medical Device Evaluation	https://www.cmde.org.cn/	03/06/2022	Busca 1: 实世界 (“mundo real” em chinês)
Conitec	http://conitec.gov.br/	31/05/2022	Busca 1: “mundo real”
Food and Drug Administration	https://www.fda.gov/	01/06/2022	Busca 1: real-world evidence medical device; Busca 2: real-world data medical device
Health Canada	https://www.canada.ca/en/health-canada.html	01/06/2022	Busca 1: "real-world evidence" AND "medical device"; Busca 2: “real-world data” AND “medical device”
Medical Device Coordination Group	https://ec.europa.eu/	03/06/2022	Busca 1: "real-world evidence" AND "medical device"; Busca 2: “real-world data” AND “medical device”
Medicines & Healthcare products Regulatory Agency	https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency	02/06/2022	Busca 1: "real-world evidence" AND "medical device"; Busca 2: “real-world data” AND “medical device”
Ministério da Saúde	https://www.gov.br/saude/pt-br	31/05/2022	Busca 1: “mundo real”
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	https://www.pmda.go.jp/english/	02/06/2022	Busca 1: real-world evidence medical device; Busca 2: real-world data medical device

Fonte: Elaboração própria

Para a pesquisa no website da Anvisa, Conitec e Ministério da Saúde, por sua vez, adotou-se apenas o termo “mundo real” para busca uma vez que a pesquisa utilizando termos mais específicos, tais como “dados de mundo real” ou “evidências de mundo real” ofertava resultados que continham quaisquer uma das palavras, incluindo apenas “dados” ou apenas “evidências”, sem qualquer associação com o tema proposto. Ademais, não foi considerado o uso de palavra-chave referente a dispositivos médicos ou produtos para a saúde na busca uma vez que, ao se empregar tais termos, os resultados se mostraram bastante limitados.

A busca na página institucional da autoridade sanitária da China, por seu turno, exigiu que fosse empregada a língua chinesa dada a ausência da sua versão em inglês ou outra língua. Deste modo, adotou-se para a pesquisa o termo “mundo real” em chinês (实世界).

Ainda com relação à estratégia de busca, não houve limitação de recorte temporal tampouco de idioma. Deste modo, foram providenciadas traduções simples de documentos emitidos em idioma diferente do inglês e espanhol, quais sejam, os documentos redigidos em chinês. Para tanto, empregou-se a ferramenta de tradução automática disponibilizada pelo navegador *Google Chrome* e *Microsoft Word*. Além disso, para delimitação da pesquisa, foi aplicado como recorte da busca a triagem de apenas os primeiros 50 resultados retornados pelo mecanismo de pesquisa a cada busca.

O processo de triagem e seleção dos documentos contou com a revisão dos títulos e das descrições desses 50 primeiros resultados de cada busca. Foram escolhidos para leitura completa os links dos resultados considerados potencialmente relacionados com o tema de estudo. Na sequência, para a seleção dos documentos, foram considerados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Foram incluídos na construção deste trabalho apenas os documentos que possuíam informações pertinentes aos eixos norteadores previamente estabelecidos para esta pesquisa, assim como referências citadas nas publicações inicialmente selecionadas e que fossem relacionadas aos eixos norteadores. Adicionalmente e de forma excepcional, com a intenção de elucidar conceitos ou aprofundar o entendimento de determinados tópicos, foram incluídos documentos obtidos da etapa preliminar e a partir de busca direcionada e manual (Busca Manual) em literatura científica, normas técnicas ou documentação de autoridades de interesse.

Foram excluídos os resultados acima do 50º resultado de cada busca, os identificados como sem relação com o tema desta pesquisa bem como os resultados duplicados. Além disso, não

foram considerados resultados relacionados ao campo de medicamentos, a não ser que estritamente necessários para a construção deste trabalho.

Os resultados do processo de busca e seleção, incluindo o número de documentos identificados na busca até o número de documentos incluídos na análise documental, estão representados no Capítulo 5. O método de análise e síntese dos achados da análise documental será descrito na seção Análise, Síntese e Apresentação dos Resultados.

4.4 Análise, Síntese e Apresentação dos Resultados

Após seleção dos documentos aplicáveis, estes foram examinados de forma crítica considerando os seguintes aspectos destacados por Cellard para o processo de análise documental (74): contexto no qual o documento foi elaborado; identificação de seus autores; verificação da autenticidade e confiabilidade do documento; natureza do texto e identificação dos conceitos-chave do documento, com posterior interpretação de sua importância e sentido dentro do contexto em que foram inseridos. Para esta pesquisa, tais elementos são apresentados de forma narrativa no processo de exposição dos resultados assim como interpretados na seção Discussão.

As publicações selecionadas na análise documental foram, assim, analisadas identificando os principais conceitos e informações presentes em cada um dos documentos, incluindo as interpretações dos autores. Foi adotada uma abordagem ampla e flexível, na qual as publicações foram lidas e retomadas, anotando as informações e conceitos relevantes, considerando os eixos norteadores previamente estabelecidos para esta pesquisa.

Em resumo, buscou-se identificar em cada um dos materiais selecionados para análise, a existência de informações relacionadas aos eixos norteadores deste trabalho, que compreendem: 1. os conceitos disponíveis para os termos evidências e dados de mundo real no âmbito regulatório; 2. as potencialidades e limitações deste tipo de evidência; 3. os aspectos gerais relacionados à adequabilidade dos dados de mundo real para uso regulatório (tais como relevância, transparência, confiabilidade e integridade, por exemplo); 4. as questões relacionadas a proteção de dados pessoais; e 5. a determinação dos usos dos dados e evidências de mundo real na regulação de dispositivos médicos em âmbito internacional e nacional.

As informações e conceitos-chave obtidos da análise documental foram combinados com os achados dos documentos relevantes da etapa preliminar, sendo sintetizados de forma expositiva no formato de capítulos na seção de Resultados.

4.5 Aspectos Éticos

Esta pesquisa possui natureza essencialmente teórica, cuja metodologia consiste em análise documental referente ao tema das evidências de mundo real no campo dos dispositivos médicos. Além disso, o método empregado não contempla experimentação com humanos tampouco uso de dados pessoais ou amostras biológicas. Deste modo, conforme manifestado pelo Ofício CEP/PRP/Nº 097/2020 do Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp (Anexo 1. Ofício CEP/PRP/Nº 097/2020), este projeto de pesquisa não necessitou tramitar pelo Comitê de Ética em Pesquisas da Universidade.

4.6 Evento: *Workshop* Evidências de Mundo Real e Regulação Sanitária

A geração, disponibilização e disseminação do conhecimento são fundamentais para a sociedade em geral e, especificamente, para o exercício profissional e o papel regulador da Anvisa no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil, sendo previstas no Regimento Interno dessa Autarquia (79). Por sua vez, é inerente à Universidade, a disposição à sociedade os resultados das pesquisas que realizar (80).

Esta dissertação aborda tema ainda incipiente do ponto de vista teórico e regulatório no cenário brasileiro. Existe, portanto, a necessidade de disseminação do conhecimento gerado pela pesquisa entre o corpo técnico da Anvisa, contribuindo com o processo de formação permanente dos seus servidores. Dada essa necessidade, foi vislumbrada a condução de um evento na modalidade de oficina (*workshop*), nos termos do relatório do Grupo de Trabalho de Produção Técnica da CAPES (81) para disseminar o conhecimento e debater o estado da arte das evidências de mundo real no campo da regulação sanitária.

Destaca-se que, embora esta pesquisa se restrinja ao campo dos dispositivos médicos, o uso das evidências de mundo real é tema também aplicável a medicamentos e outros produtos sujeitos à regulação sanitária. Desta forma, propôs-se inicialmente o seguinte tema para o evento,

com o objetivo de disponibilizar um conhecimento transversal aos diversos setores de atuação da Anvisa e, consequentemente, alcançar um público mais amplo: “Estado da Arte das Evidências de Mundo Real e Regulação Sanitária”.

Foi então realizado contato inicial com servidores da Gerência-Geral de Conhecimento, Inovação e Pesquisa (GGCIP) da Anvisa com a finalidade de verificar a viabilidade da execução desse evento. A concepção geral do produto técnico foi bem recebida, sendo então posteriormente elaborado um projeto formal, de autoria da mestranda e do orientador Prof. Dr. Herling Gregorio Aguilar Alonzo.

A proposta formalizada junto à Anvisa (Apêndice 1) contou com breve apresentação do tema de estudo, os objetivos do produto técnico, metodologia a ser empregada, conteúdo a ser abordado a cada encontro e aspectos organizacionais gerais. A discussão dos conceitos, usos, legislação e contexto nacional e internacional das evidências de mundo real na regulação sanitária foi considerada o principal objetivo do projeto proposto. No que se refere à metodologia empregada para a execução do evento, foram previstos encontros na modalidade virtual, por meio da ferramenta *Teams* (por já ser recurso em uso na instituição). Em cada encontro seriam apresentadas palestras sobre o tema Evidências de Mundo Real e Regulação Sanitária, seguidas de debate com os servidores, a serem conduzidas pela servidora proponente, sob orientação do Prof. Dr. Herling Gregorio Aguilar Alonzo, além de outros servidores que tivessem disponibilidade em contribuir com a iniciativa. Após submissão da proposta para apreciação da Gerência-Geral de Conhecimento, Inovação e Pesquisa, esta propôs ajustes à programação inicialmente proposta, sendo aprovada a proposta de realização do evento.

A configuração final do evento, inicialmente previsto como ciclo de encontros, ficou definida como um *workshop* intitulado “*Workshop* Evidências de Mundo Real e Regulação Sanitária”, com duração prevista de 3 horas a ser executado por meio da ferramenta *Teams*. Foram convidados a participar do *workshop*, além desta pesquisadora, servidores representantes de outras gerências da Anvisa que possuíam interface com o tema de estudo, a saber: Gerência de Farmacovigilância (GFARM); Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED) e da Gerência-Geral de Tecnologia da Informação (GGTIN); representante da Gerência de Tecnovigilância (GETEC); e representante da Anvisa no *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS).

Aos palestrantes da Gerência de Farmacovigilância e Gerência-Geral de Medicamentos, foi solicitado que abordassem como as respectivas gerências entendem que os dados e evidências de mundo real poderiam ser explorados no âmbito de suas atribuições e competências, bem como iniciativas em andamento, perspectivas futuras e desafios. Para a representante da Gerência de Tecnovigilância foi solicitado que fossem compartilhados entendimentos gerais sobre a iniciativa do Registro Nacional de Implantes. Por sua vez, para a representante da Anvisa no CIOMS, solicitou-se que fosse apresentada a iniciativa da entidade em questão acerca da elaboração do guia sobre dados e evidências de mundo real na tomada de decisões regulatórias. Após confirmação das participações acima descritas, foi elaborado cronograma final do *workshop* (Apêndice 2).

Concomitantemente, com a Gerência-Geral de Conhecimento, Inovação e Pesquisa, foram viabilizados os encaminhamentos necessários para a realização do *workshop*. Foram elaborados os materiais de divulgação, compreendendo duas notícias no portal eletrônico interno da Anvisa (Intravisa) e um e-mail informativo. Esses materiais foram posteriormente divulgados pela equipe da Assessoria de Comunicação da Anvisa nos canais internos de comunicação da instituição. Além disso, providenciou-se junto à equipe da Coordenação de Eventos e Cerimonial (Cevec) da Anvisa o processo de organização prática do *workshop*, incluindo a criação do link de acesso, organização e condução geral no dia do evento, além de emissão dos certificados de participação. Os resultados gerais relacionados à execução do produto técnico constam descritos na seção 5.9 (Contribuições resultantes do Workshop Evidências de Mundo Real e Regulação Sanitária).

5 Resultados

De forma detalhada, a Tabela 1 informa o número de documentos obtidos nas buscas em cada um dos órgãos e instituições considerados para esta pesquisa, os documentos triados e os incluídos. De um total de 13.517 documentos obtidos a partir das estratégias de busca apresentadas no método, 623 documentos foram triados. Considerando os critérios de inclusão estabelecidos para esta pesquisa, foram incluídos 78 documentos para o desenvolvimento deste trabalho.

Tabela 1 - Número de documentos obtidos segundo órgão e instituição em cada uma das etapas de busca, triagem, análise e inclusão para análise documental.
(continua)

Documentos	**Órgão/Instituição**	**Número de documentos**	
		Busca 1	**Busca 2**
Buscas iniciais	Anvisa/SUS	65	-
	CMDE/China	44	-
	Conitec/SUS	50	-
	FDA/Estados Unidos	5.846	6.937
	Health Canada	78	38
	MDCH/ União Europeia	12	29
	MHRA/Reino Unido	56	90
	Ministério da Saúde/SUS	70	-
	PMDA/Japão	80	122
	TOTAL	**13.517**	
Selecionados para triagem	Anvisa/SUS	50	-
	CMDE/China	44	-
	Conitec/SUS	50	-
	FDA/Estados Unidos	50	50
	Health Canada	50	38
	MDCH/ União Europeia	12	29
	MHRA/Reino Unido	50	50
	Ministério da Saúde/SUS	50	-
	PMDA/Japão	50	50
	TOTAL	**623**	
Da triagem incluídos para análise documental	Anvisa/SUS	-	
	CMDE/China	6	
	Conitec/SUS	3	
	FDA/Estados Unidos	10	
	Health Canada	7	

Tabela 1 - Número de documentos obtidos segundo órgão e instituição em cada uma das etapas de busca, triagem, análise e inclusão para análise documental.

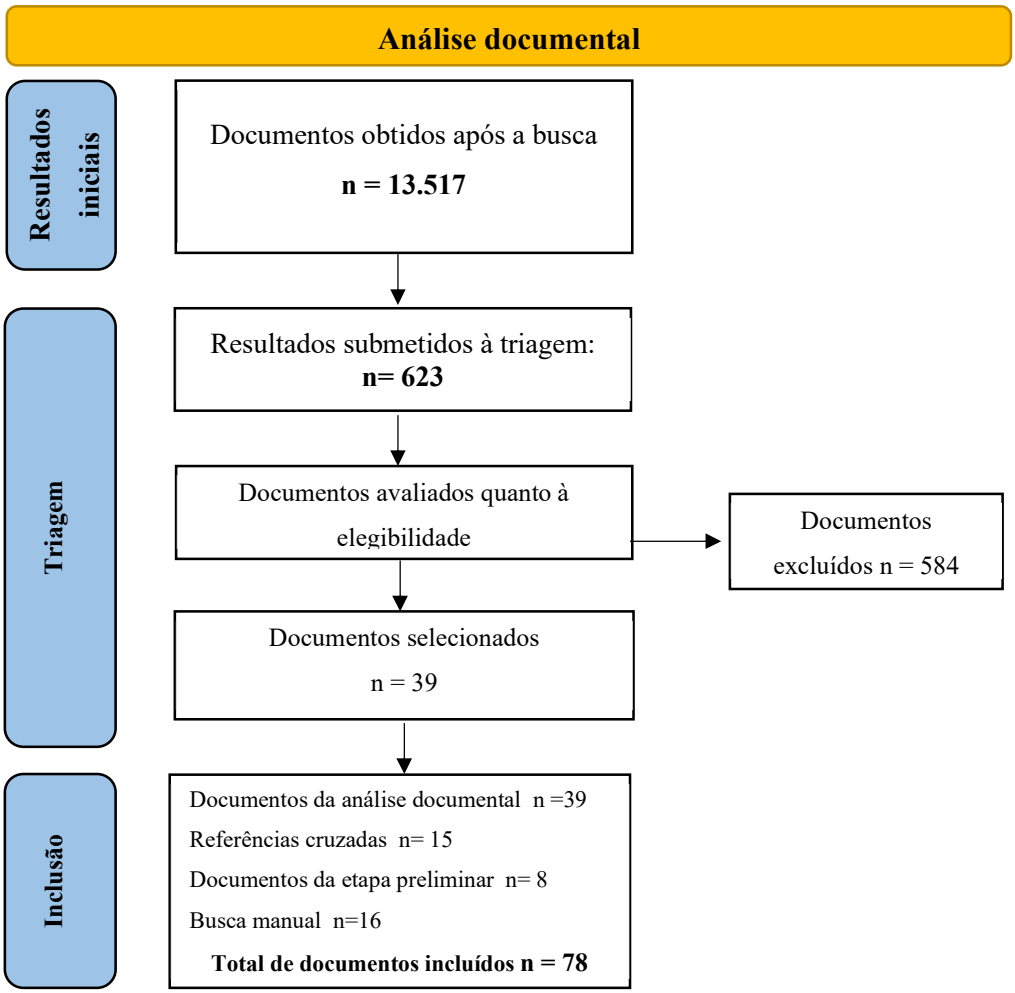
(conclusão)

Documentos	Órgão/Instituição	Número de documentos	
		Busca 1	Busca 2
Da triagem incluídos para análise documental	MDCH/ União Europeia	3	
	MHRA/Reino Unido	7	
	Ministério da Saúde/SUS	-	
	PMDA/Japão	3	
	TOTAL	**39**	
Das referências cruzadas incluídos para análise documental	Anvisa/SUS	-	
	CMDE/China	1	
	Conitec/SUS	2	
	FDA/Estados Unidos	1	
	Health Canada	1	
	MDCH/ União Europeia	-	
	MHRA/Reino Unido	7	
	Ministério da Saúde/SUS	-	
	PMDA/Japão	3	
	TOTAL	**15**	
Da etapa preliminar incluídos para análise documental	8		
Da busca manual incluídos para análise documental	16		
TOTAL DE DOCUMENTOS INCLUÍDOS PARA ANÁLISE DOCUMENTAL	**78**		

Fonte: Elaboração própria.

Em linhas gerais, os documentos selecionados se caracterizam por notícias e documentos oficiais tais como guias orientativos, planos de ação e relatórios. Os principais motivos para exclusão de documentos foram resultados duplicados, resultados não relacionados aos eixos norteadores previamente estabelecidos, informações relacionadas a outros tipos de produtos e resultados sem qualquer relação com o escopo desta pesquisa. A **Erro! Fonte de referência não encontrada.** sumariza o processo de busca e seleção, incluindo o número de documentos e publicações identificados nas buscas anteriormente descritas até o número final de documentos incluídos nesta pesquisa.

Figura 9- Fluxograma do processo de seleção de documentos para análise documental



Fonte: Elaboração própria.

Os resultados das análises dos documentos foram descritos e sintetizados na forma de capítulos, os quais serão apresentados na seguinte sequência: 5.1 Conceitos gerais; 5.2 Potencialidades e limitações; 5.3 Usos dos dados e evidências de mundo real na regulação de dispositivos médicos; 5.4 Adequabilidade dos Dados de Mundo Real para Uso Regulatório; 5.5 Proteção de dados pessoais e aspectos éticos; 5.6 Dados e evidências de mundo real na área de dispositivos médicos: perspectiva regulatória internacional; 5.7 Dados e evidências de mundo real na área de dispositivos médicos: perspectiva brasileira; 5.8 Contribuições para o sistema regulatório brasileiro quanto ao uso das evidências de mundo real no campo dos dispositivos

médicos; e 5.9 Contribuições resultantes do *Workshop* Evidências de Mundo Real e Regulação Sanitária.

5.1 Conceitos gerais

A seguir serão apresentados os principais conceitos relacionados à dados e evidências de mundo real, no que se refere às definições disponíveis para esses termos em âmbito regulatório. Adicionalmente, serão apresentadas as fontes de dados mais comumente entendidas como fontes de dados de mundo real.

5.1.1 Definições

No âmbito regulatório, em 2017 a agência estadunidense FDA definiu dados de mundo real como aqueles "relacionados ao estado de saúde do paciente ou à prestação de cuidados de saúde coletados rotineiramente de uma variedade de fontes" (6, tradução nossa). Evidência do mundo real, por sua vez, foi definida como sendo a "evidência clínica relacionada ao uso e aos potenciais benefícios ou riscos de um produto, derivada da análise dos dados de mundo real" (6, tradução nossa). Em momento posterior, as definições adotadas pelos demais órgãos reguladores seguiram, em linhas gerais, o entendimento publicado pela FDA, como exposto a seguir.

As mesmas definições estadunidenses foram adotadas em 2019 pela agência *Health Canada* na sua estratégia de otimização do uso das evidências de mundo real no campo de dispositivos médicos e, posteriormente, em seu guia orientativo acerca do processo de avaliação clínica de dispositivos médicos (15,82). No contexto regulatório de dispositivos médicos da China, em 2020 a *National Medical Products Administration* (NMPA) manifestou entendimento de que dados de mundo real se referem a "uma variedade de dados coletados de múltiplas fontes, além das investigações clínicas tradicionais, relacionados ao estado de saúde do paciente ou diagnóstico e cuidado de rotina" (83, tradução nossa). Alinhada aos demais entes reguladores anteriormente descritos, entende que as evidências de mundo real são aquelas obtidas por meio da análise de dados do mundo real e relacionadas ao uso de dispositivos médicos e seus riscos e benefícios (83).

Em 2021, por sua vez, a agência reguladora do Reino Unido, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*, publicou o entendimento de que dados de mundo real são aqueles "relacionados ao estado de saúde ou prestação de cuidado de um paciente que sejam coletados fora

de um estudo clínico" (84, tradução nossa). A evidência de mundo real também foi entendida como sendo a informação produzida pela análise dos dados de mundo real (84). No mesmo ano, a agência reguladora japonesa, *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*, estabeleceu que dados de mundo real são "aqueles sobre as condições de saúde do paciente ou práticas médicas rotineiramente coletados de várias fontes" (18, tradução nossa). Contudo, não foi estabelecida definição para evidências de mundo real.

Os documentos elaborados pelo *Medical Device Coordination Group*, responsável pelo assessoramento da Comissão Europeia no campo de dispositivos médicos, não contam com definições para os termos dados e evidências de mundo real, embora façam referência a eles em suas recomendações.

Observa-se, portanto, uma convergência quanto ao que se entende por dados e evidências de mundo real por parte expressiva dos entes reguladores consultados na análise documental, ainda que existam pequenas variações nas definições adotadas. As definições adotadas por cada uma das entidades internacionais analisadas por esta pesquisa podem ser visualizadas de forma comparativa no **Erro! Fonte de referência não encontrada.**. De forma geral, dados de mundo real se referem àqueles dados de estado de saúde de um paciente ou de assistência em saúde obtidos no uso rotineiro de um dado dispositivo médico, enquanto evidência de mundo real pode ser entendida como sendo a evidência obtida da análise dos dados de mundo real.

Quadro 2 - Definições e exemplos para dados e evidências de mundo real

	Estados Unidos (FDA)	Canadá (*Health Canada*)	China (CMDE)	Reino Unido (MHRA)	União Europeia (MDCG)	Japão (PMDA)
Dados de Mundo Real	Dados relativos ao estado de saúde do paciente ou à prestação de cuidados de saúde coletados de forma rotineira de várias fontes	Dados relativos ao estado de saúde do paciente ou à prestação de cuidados de saúde coletados de forma rotineira de várias fontes	Variedade de dados coletados de múltiplas fontes, além das investigações clínicas tradicionais, relacionados ao estado de saúde do paciente ou diagnóstico e cuidado de rotina	Dados relacionados ao estado de saúde ou prestação de cuidado de um paciente coletados fora de um estudo clínico	-	Dados sobre as condições de saúde do paciente ou práticas médicas rotineiramente coletados de várias fontes
Evidência de Mundo Real	É a evidência clínica relacionada ao uso e aos potenciais benefícios ou riscos de um produto médico derivada da análise dos dados de mundo real	É a evidência clínica relacionada ao uso e aos potenciais benefícios ou riscos de um produto médico derivada da análise dos dados de mundo real	É a evidência obtida da análise de dados de mundo real relacionada ao uso, riscos e benefícios de um dispositivo médico	É a informação produzida pela análise dos dados de mundo real	-	-
Exemplos de Dados de Mundo Real	Dados de registros eletrônicos de saúde; dados de reembolso e cobrança; dados de registros de produtos e doenças; dados gerados pelo paciente, incluindo em configurações de uso doméstico, dados coletados de outras fontes que podem informar sobre o estado de saúde, como dispositivos móveis	Dados de registros eletrônicos de saúde; dados de reembolso e cobrança; dados de registros de produtos e doenças; dados gerados pelo paciente, incluindo em configurações de uso doméstico, dados coletados de outras fontes que podem informar sobre o estado de saúde, como dispositivos móveis	Dados de registros; dados de prontuários hospitalares; dados de sistemas de saúde; dados de monitoramento público; dados reportados por paciente; dados coletados por dispositivos móveis; dados gerados durante a produção, venda, transporte, armazenamento, instalação, uso, manutenção, descarte, etc., de dispositivos médicos	Registros eletrônicos de saúde; registros primários e secundários de prestação de cuidados; registros de doenças e dados administrativos de nascimentos e mortes; dados de desfechos reportados por pacientes e dados coletados por dispositivos *wearables*, *websites* ou *tablets*	Registros clínicos; informações provenientes de bancos de dados e seguros de saúde	Registros médicos; informações para reembolso médico; dados de registros de doenças ou de produtos e outras fontes de dados de saúde (como os obtidos por dispositivos domiciliares e dispositivos móveis)

Fonte: FDA, Estados Unidos (6), *Health Canada*, Canadá (15,85), CMDE, China (83), MHRA, Reino Unido (84), MDCG, União Europeia (86), PMDA, Japão (18)

5.1.2 Fontes de Dados de Mundo Real

Registros eletrônicos de saúde, dados obtidos em registros de produtos ou doenças, dados gerados por pacientes ou desfechos reportados por pacientes, dados de reembolso e dados administrativos de seguros ou planos de saúde e dados de saúde gerados por outras fontes - tais como dispositivos móveis ou *wearables* - são as principais fontes de dados de mundo real reconhecidas pelas autoridades reguladoras (6,18,82–84,86).

No contexto regulatório, destaca-se a relevância dos registros eletrônicos de saúde e dos registros de doenças ou produtos uma vez que estes, se adequados, são plataformas estruturadas de coleta de dados de mundo real. Deste modo, serão descritos sucintamente a seguir.

Os registros eletrônicos de saúde (*eletronic health records*, EHR), a depender do contexto, podem apresentar definições distintas. No cenário médico brasileiro, por exemplo, a norma técnica ABNT ISO/TR 20514:2008 é a referência adotada pela Sociedade Brasileira de Informática em Saúde para definição de registro eletrônico de saúde (RES). Nela, este é definido como "um repositório das informações a respeito da saúde de um ou mais indivíduos numa forma processável pelo computador" (87), ao passo que um sistema de registro eletrônico de saúde é aquele sistema que registra, recupera e manipula informações nos registros eletrônicos em saúde (87).

No Reino Unido, no contexto do uso de dados de mundo real para aplicação regulatória, a agência MHRA entende que os registros eletrônicos de saúde são "definidos como coleções digitais estruturadas de dados médicos no nível do paciente" (84, tradução nossa). Por sua vez, para fins de uso de evidências de mundo real na regulação de dispositivos médicos, a agência FDA adotou a seguinte definição para registro eletrônico de saúde:

> Um registro eletrônico de informações relacionadas à saúde de um indivíduo em conformidade com padrões de interoperabilidade reconhecidos/utilizados nacionalmente e que pode ser criado, gerenciado e consultado por médicos e funcionários autorizados em mais de uma organização de saúde (6, tradução nossa).

Apesar de diferentes definições disponíveis para registros eletrônicos de saúde, existe a compreensão geral de que o registro eletrônico de saúde possui alcance amplo, não sendo restrito a uma única instituição de saúde (88). O registro eletrônico de saúde permite o compartilhamento

de dados entre diferentes usuários autorizados, seja dentro de uma mesma instituição ou entre instituições ou mesmo dentro de uma região (município, estado ou país) (88).

Os registros de produtos ou doenças, por seu turno, são sistemas de coleta de dados observacionais. Diversas definições podem ser encontradas a depender do ator e contexto de interesse, algumas delas descritas a seguir.

A agência FDA, por exemplo, adotou a seguinte definição:

> Um sistema organizado que usa métodos de estudos observacionais para coletar dados uniformes (clínicos e outros) para avaliar resultados específicos em uma população definida por uma determinada doença, condição ou exposição, e que atende a um ou mais propósitos científicos, clínicos ou políticos predeterminados (6, tradução nossa).

Por sua vez, a agência japonesa PMDA entende que registro é

> Um sistema organizado para coletar dados padronizados para avaliar resultados específicos relacionados aos seguintes assuntos: uma doença específica; uso de medicamentos, dispositivos médicos ou produtos médicos regenerativos, etc.; uma população definida por condições específicas (por exemplo, idade, mulheres grávidas, características específicas dos pacientes) (18, tradução nossa).

No campo específico de dispositivos médicos, destaca-se a definição de Registro de Dispositivos Médicos adotada pelo *International Medical Device Regulators Forum*:

> Sistema organizado com o objetivo principal de aumentar o conhecimento sobre dispositivos médicos contribuindo para melhorar a qualidade do cuidado ao paciente que coleta continuamente dados relevantes, avalia desfechos significativos e cobre de forma abrangente a população definida pela exposição a determinado(s) dispositivo(s) em uma escala razoavelmente generalizável (por exemplo, internacional, nacional, regional e de sistema de saúde) (89, tradução nossa).

Ainda que existam variações nas definições disponíveis para registros de produtos ou doenças, pode-se entender que estes são estruturas que utilizam métodos sistematizados para coleta de desfechos predeterminados para fins científicos, clínicos ou de saúde pública e em contextos específicos, seja pelo uso de um dado produto ou em uma determinada população ou condição

clínica. Como será explorado ao longo deste trabalho, os registros têm recebido atenção das agências reguladoras no cenário da geração e uso de dados de mundo real.

Dados primários ou secundários de prestação de cuidados em saúde (90), dados de monitoramento de saúde pública (83), dados de natalidade e mortalidade (90) além dos dados gerados durante o ciclo de vida de um dispositivo médico (produção, venda, transporte, armazenamento, instalação, uso, manutenção, descarte etc.) (83) completam o conjunto de fontes de dados de mundo real que podem ser empregadas na geração de evidências de mundo real. As fontes de dados de mundo real reconhecidas e citadas pelas autoridades reguladoras consideradas nesta pesquisa estão apresentadas no **Erro! Fonte de referência não encontrada.**.

5.2 Potencialidades e limitações

As agências reguladoras do Japão, Reino Unido e China, destacam o potencial de generalização das evidências geradas por meio dos dados de mundo real (18,83–85). Ao contrário dos dados obtidos de investigações clínicas tradicionais, nos quais existe um cenário controlado (84) e geração limitada de evidências de segurança e eficácia (18), os dados de mundo real são coletados em um ambiente de mundo real, com maiores tamanhos de amostra e critérios de inclusão menos restritos (83). Assim, as evidências geradas pelos dados de mundo real podem produzir informações sobre populações mais amplas, que não seriam obtidas por investigações clínicas tradicionais (6). São, portanto, representativas do verdadeiro efeito dos produtos quando empregados no mundo real (84,85).

Os dados de mundo real são relevantes para apontar para a ocorrência de eventos adversos incomuns ou tardios, potencialidade ressaltada pelos órgãos reguladores do Brasil, Canadá e China (22,83,85). Ainda segundo a Anvisa e o centro chinês CMDE, os dados coletados no contexto real de uso de dispositivos médicos podem gerar evidências de longo prazo sobre o desempenho e segurança desses produtos (22,83). Os órgãos reguladores do Canadá e da China também entendem que os dados de mundo real podem avaliar diferenças de desfechos clínicos ou fatores que afetam o uso dos dispositivos em diferentes grupos populacionais, incluindo subgrupos não avaliados em investigações clínicas anteriores ou particularidades quanto a sexo, gênero ou ambiente e método de assistência médica (83,85).

A Anvisa manifestou o entendimento que os dados obtidos no contexto de mundo real podem ser úteis para fornecer informações sobre modos de falha de dispositivos médicos assim como a experiência de uso pelos profissionais, ou seja, a influência da curva de aprendizado pelo uso da tecnologia e seus impactos na efetividade de um dado dispositivo médico (22). O Canadá entende que esses dados podem gerar importantes informações de saúde pública e aumentar o acesso da população a dispositivos médicos (85).

A agência reguladora do Reino Unido entende que os dados de mundo real, como fontes de dados em investigações clínicas destinadas a demonstração de segurança e eficácia, podem acelerar e reduzir o custo de programas de desenvolvimento de produtos, propiciando aprovação regulatória mais rápida (84). Assim como a agência reguladora japonesa, compreende que essa fonte de dados pode tornar viável a avaliação de produtos cujas investigações clínicas são

de difícil execução (18,84), como, por exemplo, no contexto de desenvolvimento de tratamentos de doenças que tenham população limitada (18).

Uma das principais limitações associadas ao uso dos dados de mundo real no campo regulatório está relacionada à aspectos de qualidade, limitação apontada pelas agências reguladoras da China, Japão e Reino Unido (18,83,84). Neste contexto, a agência do Reino Unido aponta que os potenciais usos das evidências de mundo real não podem ser aproveitados caso a qualidade dos dados seja baixa e alerta que não é possível uma tomada de decisão confiável sem que exista uma fonte de dados confiável (84). A agência japonesa explicita que os dados de mundo real não são, de forma geral, coletados para fins de pesquisa ou regulatórios, por isso é necessário que sejam considerados aspectos de qualidade (18). Destaca que existe a preocupação que, ao se usar dados de natureza observacional para fins de demonstração de eficácia, é possível que as análises sejam conduzidas tendenciosamente até que sejam obtidos os resultados desejados (18). Assim, para que os resultados sejam confiáveis, é importante demonstrar a transparência do método e análise do estudo (18).

Outra importante limitação associada aos dados e evidências de mundo real se refere aos vieses relacionados a este tipo de dado. Pela natureza observacional dos dados de mundo real, a agência FDA entende que existe um viés inerente que restringe a capacidade de estabelecimento de relações causais entre a exposição ao dispositivo médico e os desfechos associados (6). A autoridade reguladora chinesa considera, adicionalmente, que os vieses de seleção, de informação e os relacionados a fatores confundidores podem tornar as conclusões de estudos com esse tipo de dado desafiadoras (83). Frente a essa realidade, a agência estadunidense orienta que os potenciais vieses devem ser mitigados por meio do estabelecimento de um desenho de estudo adequado e pela elaboração, de forma prévia à recuperação e análise dos dados, de planos de análise dos dados de mundo real (6).

Assim, ficam caracterizadas as diversas potencialidades dos dados de evidências e mundo real no avanço da regulação de dispositivos médicos, notadamente sua possibilidade de gerar informações sobre o real perfil de segurança e eficácia dos produtos quando comparado aos resultados obtidos por estudos clínicos tradicionais. Contudo, as aplicações deste tipo de evidência são prejudicadas caso suas limitações não sejam consideradas e mitigadas na medida do possível. Os requisitos desejáveis para que dados de mundo real sejam empregados para uso regulatório serão abordados em maior detalhamento no Capítulo 5.4.

5.3 Usos dos dados e evidências de mundo real na regulação de dispositivos médicos

As evidências de mundo real podem ser empregadas em todo o ciclo de vida de um dispositivo médico. Na sequência serão descritos os principais usos das evidências de mundo real na regulação de dispositivos médicos nos diferentes estágios do seu ciclo de vida, conforme os documentos emitidos pelas autoridades de saúde contempladas na análise documental.

5.3.1 Estágio Inicial de Desenvolvimento

No estágio inicial do desenvolvimento de dispositivos médicos, os dados de mundo real, em especial aqueles obtidos de registros, podem ser empregados na avaliação da viabilidade de um estudo clínico. As informações proporcionadas pelos registros, tais como progressão de uma dada condição clínica, severidade e sintomas, podem ser consideradas para planejar protocolos de investigações clínicas, determinar critérios de inclusão ou exclusão, conhecer o número de pacientes de uma dada doença (em especial doenças raras), avaliar quais seriam os períodos de tratamentos ou a frequência de coleta de dados dos desfechos adequados (18). Além disso, dados de mundo real podem suscitar hipóteses a serem testadas em investigações clínicas futuras (6).

5.3.2 Estágio Pré-Mercado

Os dados e evidências de mundo real podem ser considerados num contexto pré-mercado, ou seja, para viabilizar que um produto seja aprovado para uso ou para aprovar alterações de projeto ou de suas indicações de uso, contraindicações, precauções, por exemplo. Podem também ser empregados como fonte de dados complementar ou substituta de estudos clínicos tradicionais ou como controle histórico de investigações clínicas. A seguir constam alguns dos potenciais usos previstos para os dados e evidências de mundo real no contexto pré-mercado de dispositivos médicos, conforme documentado por diferentes agências reguladoras.

5.3.2.1 Fonte Complementar ou Substituta de Evidência para Avaliação de Segurança e Eficácia

Dados e evidências de mundo real, em especial aqueles obtidos por meio de registros, podem ser empregados como fonte de dados clínicos complementar ou substituta para demonstração de segurança e eficácia de um dado produto (18,83). Por exemplo, dados de mundo real coletados em países onde um dado dispositivo já é comercializado, podem ser empregados como fonte de evidência complementar às evidências clínicas já disponíveis (83). Além disso, os dados de mundo real podem ser empregados de forma complementar para elucidar tópicos de difícil interpretação de estudos clínicos controlados previamente conduzidos (6). Nestes casos, poderia haver a dispensa da realização de investigações clínicas adicionais quando as evidências clínicas obtidas de investigações controladas não forem suficientes (6,83)

Exemplificativamente, para a aprovação do dispositivo médico *Resolute Onyx Zotarolimus-Eluting Coronary Stent System* pela agência estadunidense FDA, a fonte principal de evidências clínicas para avaliação do produto foi um estudo de braço único, aberto, de 75 pacientes que utilizou um desfecho substituto (perda de lúmen tardia) 8 meses após o procedimento (91,92). De forma complementar a esses dados, foram também consideradas para avaliação de segurança e eficácia, evidências oriundas de investigações clínicas conduzidas com outros *stents* da linha *Resolute* e evidências de mundo real obtidas por meio do registro *Resolute International* (91,92). Este último é um registro observacional de 2349 pacientes tratados de acordo com a prática local de rotina, que considerou o desfecho clínico combinado, composto por morte do tecido cardíaco ou infarto do miocárdio do vaso-alvo aos 12 meses de acompanhamento (91,92). Os dados complementares, incluindo os dados de mundo real, forneceram informações adicionais sobre o desempenho e segurança de toda a família de *stents Resolute*, permitindo a aprovação do produto *Resolute Onyx Zotarolimus-Eluting Coronary Stent System* (91,92).

O processo de avaliação clínica de dispositivos médicos pode considerar dados clínicos oriundos de múltiplas fontes, incluindo investigações clínicas conduzidas especificamente com o produto sob avaliação, dados disponíveis em literatura e dados gerados através da experiência clínica, ou seja, dados de mundo real (22,93). Especialmente para aqueles dispositivos médicos baseados em tecnologias já bem estabelecidas e destinadas a uso consagrado, a adequação do projeto do produto a normas reconhecidas e revisão de literatura junto de dados de experiência clínica de outros dispositivos considerados comparáveis pode ser vista como suficiente para sua

demonstração de segurança e eficácia no que se refere à avaliação clínica (22,93). Dados de mundo real entendidos como de experiência clínica incluem dados de registros, de prontuários médicos, dados relacionados à relatórios de vigilância pós-mercado ou de bancos de dados de eventos adversos, por exemplo (22,93).

No processo de avaliação clínica de produtos considerados comparáveis, os dados de mundo real podem se mostrar fonte importante de evidência clínica, auxiliando na demonstração da segurança e eficácia dos produtos na prática clínica, além de propiciar a identificação de potenciais riscos e populações mais beneficiadas pelo uso do produto (83). Além disso, possibilitam a confirmação de eventuais diferenças de segurança e eficácia entres os produtos (83). Contudo, ao se utilizar este tipo de dado para aplicações regulatórias, as fontes de dados devem possuir informação suficiente para que seja possível uma avaliação racional e objetiva acerca da segurança e eficácia ou efetividade do dispositivo sob avaliação (22,93).

5.3.2.2 Alteração das instruções de uso de um dispositivo médico já regularizado

O cenário real de uso de dispositivos médicos permite identificar novos usos para além dos inicialmente aprovados pelos órgãos reguladores. Num contexto de mundo real, podem ser descobertos benefícios adicionais, populações que sejam mais beneficiadas por um dado produto e até mesmo populações que merecem mais cautela em seu uso (83). Neste contexto, os dados e evidências de mundo real podem balizar a aprovação de alterações das instruções de uso de um dado dispositivo médico, seja de forma a ampliar ou restringir o escopo da indicação de uso do produto ou para atualizar as instruções de uso com informações de segurança e efetividade, incluindo ampliação de contraindicações (6,83).

Para estas finalidades, a agência reguladora estadunidense FDA e a agência japonesa PMDA destacaram o papel dos registros. A primeira estabeleceu que os registros fornecem um volume de dados de mundo real substancial acerca de usos fora das indicações de uso aprovadas para um dado produto uma vez que esses coletam dados dos pacientes tratados na rotina da prática médica (6). Neste contexto, essa fonte de evidência poderia ser empregada para expandir as indicações de uso de um dado produto. A agência japonesa, por seu turno, entende que os dados de mundo real obtidos por meio de registros podem ser empregados em substituição àqueles obtidos por investigações clínicas controladas no caso em que essas investigações sejam de difícil

recrutamento para ampliação do escopo de uso de um dado dispositivo médico, tal como para expansão da indicação de uso para populações pediátricas (18).

5.3.2.3 Geração da evidência primária para demonstração de segurança e eficácia

Especialmente nas situações em que seja inviável a condução de ensaios clínicos tradicionais, aqueles que se utilizam de grupo controle e randomização, os dados de mundo real têm sido aproveitados em novas metodologias de geração de evidência. Exemplos incluem o seu uso como grupo controle externo e para a construção de critérios de desempenho objetivos e metas de desempenho, descritos a seguir.

5.3.2.3.1 Grupo Controle Externo

Nas situações em que a randomização for impraticável ou quando o recrutamento de pacientes se mostrar difícil (tal como para doenças raras), é possível a utilização de dados de mundo real como grupo controle externo (18). Neste contexto, é possível comparar os dados de um grupo submetido ao dispositivo médico sob investigação com um grupo controle não randomizado derivado de dados de mundo real. Para fins regulatórios, geralmente os dados de mundo real empregados como controle externo são oriundos de registros e devem possuir qualidade suficiente, serem relevantes e confiáveis (6,18,83).

Preocupações devem ser levadas em consideração ao adotar um grupo controle externo derivado de uma fonte de dados de mundo real, tal como um registro. Dentre elas, que a população do registro deve ser similar com relação à população recrutada na investigação clínica, o período de avaliação dos pacientes deve ser compatível entre o registro e os pacientes submetidos ao produto sob investigação, os desfechos avaliados devem ser preferencialmente objetivos, o tempo de tratamento e o plano de análise estatística deve ser estabelecido de forma prévia à coleta dos dados (18).

Os controles externos, empregando dados de mundo real, podem ser históricos ou concorrentes (9,83). Destaca-se que o uso de dados de mundo real como controle histórico, ou seja, aqueles dados coletados de forma retrospectiva, pode induzir uma importante fonte de viés na

avaliação (94) uma vez que pode haver discrepâncias relacionadas aos métodos empregados para diagnóstico e cuidado do paciente ao longo do tempo (9,18,83).

5.3.2.3.2 Critérios de Desempenho Objetivos e Metas de Desempenho

Dados históricos observacionais, tal como dados de mundo real oriundos de registros, podem ser usados para definir um valor de referência de significância clínica de segurança ou eficácia (18). Este valor numérico, por sua vez, pode ser empregado como limiar de desempenho em estudos clínicos de braço único (18), sendo reconhecido como Critério de Desempenho Objetivo. Admite-se seu uso de maneira dicotômica para a avaliação e comparação de parâmetros de segurança ou eficácia de dispositivos médicos (6,83). Usualmente, este valor é obtido para tecnologias bem estabelecidas e a partir de dados de domínio público ou de combinação de diferentes investigações clínicas para um dado tipo de produto (6).

De uso similar ao Critério de Desempenho Objetivo, admite-se também o emprego de Meta de Desempenho para construção de um valor alvo de segurança e eficácia. Contudo, difere do Critério de Desempenho Objetivo por estar mais relacionada a uma tecnologia ainda não bem desenvolvida, sendo, portanto, menos robusta (6).

A agência japonesa explicitou que esses valores alvo são mais apropriadamente construídos quando a população que gerou tais valores possui características de pacientes correspondentes aos indivíduos avaliados no estudo de braço único, o qual considerará os valores de referência (18).

5.3.3 Ferramenta de Aprovação condicional

Sob determinados sistemas regulatórios, a obtenção de dados e evidências de mundo real no contexto pós-mercado é imposta como condição para aprovação de um dado dispositivo médico. De modo geral, esta abordagem visa equilibrar os requisitos pré e pós-mercado com a finalidade de estimular a inovação ou agilizar o acesso da população a dispositivos médicos.

O Japão, por exemplo, implementou um programa de aprovação condicional específico para dispositivos médicos inovadores destinados a doenças graves ainda sem opções terapêuticas efetivas disponíveis. Para estes, se a condução de estudos clínicos adicionais for considerada difícil

e dados clínicos limitados permitam determinar que o perfil de risco e benefício do produto é aceitável, a aprovação é concedida sob a condição de uso de medidas de controle e acompanhamento e controle pós-mercado, tais como o estabelecimento de procedimentos para uso desses produtos e de captação de dados de mundo real por meio de registros (95). A PMDA entende que é possível adotar a comparação dos dados de pacientes usuários e não usuários de um dado produto dentro do registro, ou utilizar os dados do registro para avaliar desfechos clinicamente objetivos, aqueles com baixa probabilidade de serem afetados pelo investigador ciente do tratamento (18).

A China, no âmbito de atuação de sua agência reguladora, também conta com a ferramenta regulatória de aprovação condicional, aplicável a dispositivos médicos destinados a doenças raras, doenças potencialmente sem meios de tratamento eficazes ou para responderem a demandas de saúde pública (83). Sob a aprovação condicional, medidas de captação de dados de mundo real podem ser exigidas, incluindo investigações clínicas pós-mercado ou informações de uso clínico (96). Tais medidas se destinam a avaliar a efetividade ou identificar riscos relacionados ao uso do produto e, consequentemente, reavaliar seu perfil de risco e benefício (96).

Nos Estados Unidos, a agência FDA aplica condições tanto para aprovação para dispositivos inovadores que se enquadrem nos requisitos do *Breakthrough Devices Program* (Programa de Dispositivos Inovadores, tradução nossa) quanto para outros tipos de dispositivos dentro do *Post-Approval Studies Program* (Programa de Estudos Pós-Aprovação, tradução nossa). O entendimento geral da agência estadunidense FDA é que é necessário existir um equilíbrio adequado entre a coleta de dados pré e pós-mercado de forma a facilitar o acesso oportuno dos pacientes a tecnologias, sem que sua segurança seja comprometida (97). Assim, em especial para os dispositivos inovadores, desde que dados pré-mercado sustentem uma demonstração razoável de segurança e eficácia de um dado dispositivo médico, admite-se a aceitação de maior incerteza na fase pré-aprovação em relação a seus riscos e benefícios desde que este possua potencial de atendimento a necessidades médicas não atendidas (97). Para outros casos, por exemplo, produtos que requeiram a avaliação de seu desempenho e segurança a longo prazo (implantes) ou para identificação de eventos adversos raros, a obtenção de dados no contexto pós-mercado se faz necessária (97). Para tanto, estão incluídos no escopo das condições para aprovação a obtenção de dados e evidências de mundo real por meio de registros, estudos clínicos pós-aprovação ou vigilância pós-comercialização (97). A partir dos dados obtidos como condição de aprovação,

diversas ações pós-mercado podem ser necessárias, por exemplo, alterações da indicação de uso, contraindicações ou precauções associadas ao produto, comunicações de segurança ou ações administrativas (97).

5.3.4 Estágio Pós-Mercado

Os dados de mundo real são fonte de informação relevante para monitoramento do desempenho dos dispositivos médicos uma vez aprovados. Permitem o monitoramento de eventos adversos, a identificação de sinais de risco e a reavaliação da segurança e eficácia desses produtos (83). Se coletados de forma sistematizada, os dados de mundo real podem ser empregados como fonte suplementar de informação, em conjunto com publicações científicas, relatórios de eventos adversos e até mesmo de ensaios não clínicos, para que o órgão regulador conduza uma avaliação de eventuais preocupações de segurança identificadas para um produto já comercializado (6). Nessas situações, os dados de mundo real podem permitir o direcionamento da melhor ação de proteção à saúde pública (6).

A agência japonesa PMDA entende que os registros podem ser empregados na avaliação pós-mercado de segurança e eficácia de dispositivos médicos (18). Especificamente para avaliação de eficácia no contexto pós-mercado, é possível que esta seja feita comparando os dados de usuários e não usuários de um dado produto em ambientes clínicos contemplados em um dado registro de doenças ou de produtos, por exemplo. Para tanto, preocupação é necessária quanto à população avaliada, os desfechos considerados e o tempo de acompanhamento dos pacientes (18). Da mesma forma, especificamente para produtos implantáveis de alto risco, a agência chinesa entende que os dados do mundo real podem ser obtidos em estudos pós-mercado, de forma a avaliar a sua segurança ou eficácia a longo prazo e, assim, completar o processo de avaliação clínica durante todo o ciclo de vida desses produtos (83).

A agência estadunidense FDA possui dispositivo legal (Seção 522 do *The United States Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*) que a permite exigir a vigilância pós-comercialização de determinados produtos, seja para obter informações sobre o desempenho dos dispositivos quando estes estão em uso na prática clínica de mundo real, para elucidar questões de segurança e eficácia de dispositivos médicos implantáveis de longo prazo ou eventos adversos pouco frequentes quando

os dados pré-mercado são limitados ou para identificar possíveis associações entre o uso de determinados dispositivos e a ocorrência de eventos adversos, por exemplo (98).

Segundo o entendimento da FDA, as diferentes abordagens de vigilância pós-comercialização podem considerar análise de dados de fontes de dados do mundo real, tais como registros de dispositivos médicos e registros eletrônicos de saúde. Dentre os diferentes tipos de vigilância pós-comercialização incluem-se: investigações observacionais do tipo coorte (retrospectivos ou prospectivos), investigações do tipo caso-controle, vigilância aprimorada e vigilância ativa. No que se refere à vigilância aprimorada, essa ainda é uma abordagem passiva de vigilância pós-mercado, ou seja, os relatos dependem da notificação de terceiros. No entanto, se trata de um monitoramento da distribuição e tendências de incidência de eventos adversos por meio da coleta, análise e interpretação de forma contínua e sistematizada. A vigilância ativa, por sua vez, considera que o responsável pela condução da vigilância tem a iniciativa de conduzir procedimentos para obtenção dos relatos de eventos adversos. Assim como na vigilância aprimorada, considera uma abordagem sistematizada desde a coleta até a avaliação dos eventos relacionados aos dispositivos (98).

Por fim, destacam-se iniciativas de aprimoramento do sistema de vigilância pós-mercado, tipicamente passivo, por meio da estruturação de sistemas de vigilância ativa de dispositivos médicos. Esses sistemas se destinam a captar dados de mundo real, gerando evidências que podem ser empregadas para monitorar não apenas a segurança, mas também a efetividade dos produtos em uso em determinada localidade. Exemplos incluem o *National Evaluation System for Health Technology* (NEST) e a rede de registros *Coordinated Registry Network*. Ambos consideram o uso e a integração de diferentes fontes e sistemas de dados de mundo real e novos métodos para geração, síntese e avaliação de evidências no campo dos dispositivos médicos (99,100). Maior detalhamento sobre essas ações são apresentadas na seção 5.6.3.

5.4 Adequabilidade dos Dados de Mundo Real para Uso Regulatório

Os dados de mundo real, tipicamente coletados para outras finalidades que não a regulatória, podem não possuir elementos que viabilizem seu uso para tomada de decisão neste campo. Preocupações relacionadas à coleta dos dados de mundo real incluem a falta de padronização para coleta dos dados, indisponibilidade de dados que reflitam o atendimento do paciente a longo prazo, inexistência de processos para verificar a validade interna dos dados coletados, dentre outras (13). A avaliação da adequabilidade dos dados de mundo real para sua utilização no âmbito regulatório depende de parâmetros tais como integridade, qualidade e relevância. Diferentes países considerados na análise documental manifestaram seu entendimento quanto às características desejáveis para que os dados de mundo real possam ser empregados no contexto regulatório, sendo apresentados a seguir.

5.4.1 Canadá

A autoridade regulatória canadense publicou documento orientativo acerca dos princípios gerais que orientam a geração de evidências de mundo real. Segundo a *Health Canada*, os aspectos a serem considerados ao se avaliar a qualidade de evidências incluem: qualidade dos dados, desenho do estudo, análise estatística e a maneira como os resultados são interpretados em relação à questão científica de interesse (101). O documento orientativo em questão explicita os elementos relacionados ao desenvolvimento do protocolo de estudo e questões gerais relacionadas à qualidade dos dados.

Segundo a agência canadense, os protocolos de estudos com dados de mundo real devem considerar os princípios de boas práticas de pesquisa (101). Além disso, foram definidos 15 elementos-chave que devem ser considerados no desenvolvimento desses protocolos e justificados, caso não aplicáveis (Quadro 3).

Quadro 3 - Elementos-chave de protocolos de estudos com dados de mundo real, segundo a Health Canada.

(continua)

Elementos-chave	**Descrição**
Questão da Pesquisa	Deve haver uma pergunta de pesquisa clara e bem definida, em conjunto com os objetivos e hipóteses do estudo.
Marcos Temporais	O protocolo deve contemplar o cronograma estipulado para o estudo, contendo os principais marcos relacionados à coleta, extração de dados e progresso do estudo.
Desenho do Estudo	O desenho do estudo deve ser justificado, incluindo os tipos de dados a serem coletados e as ocorrências e relatos de eventos adversos.
Definição e Medição da Exposição	A exposição do participante à terapia de interesse deve ser bem definida e válida, assim como o tempo de observação do participante.
Definição e Medição do Desfecho	Todos os desfechos primários e secundários devem ser claramente definidos e medidos, devendo ser válidos para a questão sob avaliação.
Viés	O protocolo deve descrever as possíveis fontes de vieses e ou fatores confundidores.
Modificação do Efeito	Devem ser abordados no protocolo os fatores que podem modificar o efeito observado e como estes serão considerados na análise.
Fontes e Coleta de Dados	O protocolo deve descrever as fontes de dados empregadas e sua adequabilidade para capturar a exposição de interesse, os desfechos e covariáveis. O processo de coleta dos dados de mundo real deve estar claro assim como os procedimentos para treinamento do pessoal envolvido.
Plano de Análise Estatística	Deve haver descrição e justificativa para as abordagens estatísticas consideradas no estudo bem como o plano para consideração de dados faltantes.
Gerenciamento de Dados e Controle de Qualidade	Quando possível, o protocolo deve prever as práticas relacionadas ao armazenamento dos dados, sistemas empregados para análise e revisão dos resultados, procedimentos de garantia e controle da qualidade.
Viabilidade e Limitações	A viabilidade do estudo deve ser discutida. O protocolo deve incluir discussão acerca dos limites da conclusão do estudo a partir dos dados coletados, incluindo impacto de vieses presentes do estudo, seu potencial de generalização de resultados e fatores confundidores.

Quadro 3 - Elementos-chave de protocolos de estudos com dados de mundo real, segundo a Health Canada. (conclusão)

Questões Éticas e de Proteção de Dados	Devem ser apresentados os esforços para proteção dos participantes do estudo, incluindo proteção dos dados pessoais, revisão ética e instituição de um Conselho de Monitoramento de Dados e Segurança.
Emendas e Desvios	As emendas ou desvios ao protocolo devem ser documentados e justificados.
Plano de Comunicação dos Resultados do Estudo	Deve ser discutido o planejamento para comunicação e disseminação dos achados da investigação.

Fonte: Health Canada, 2019 (101)

No que se refere aos elementos de qualidade, a *Health Canada* entende que o processo de coleta de dados deve ser considerado quando da avaliação da qualidade dos dados geradores de evidências de mundo real e que os princípios aplicáveis são similares àqueles dos estudos controlados (101). A coleta de dados pode ser prospectiva ou retrospectiva (101). No caso da coleta prospectiva, esta requer controle rigoroso como das investigações clínicas controladas, assim como adoção de medidas de transparência e procedimentos para melhorar a qualidade dos dados (101). Por sua vez, os dados coletados de forma retrospectiva requererem cuidados adicionais. Os elementos de dados a serem coletados devem ser bem definidos de forma a captar a exposição, desfechos e covariáveis de interesse (101). Os investigadores devem abordar as limitações inerentes ao desenho retrospectivo e adotar medidas de mitigação de risco (101). Além disso, a agência canadense ressalta que os dados devem ser rastreáveis até a fonte (101).

5.4.2 China

O *Center for Medical Device Evaluation* (CMDE)*, da National Medical Products Administration (NMPA),* publicou seu entendimento acerca da adequabilidade dos dados de mundo real para fins regulatórios no campo de dispositivos médicos em guia orientativo específico sobre o uso desse tipo de dado para avaliação clínica dessa classe de produtos (83). Nele é explicitado que a boa qualidade dos dados é a base das pesquisas de mundo real, influenciando a força da evidência gerada por meio deles (83). Além de atendimento a princípios éticos, regulatórios e de

segurança de dados, a qualidade dos dados de mundo real é demonstrada ou avaliada por meio de aspectos de relevância e confiabilidade (83).

Neste contexto, a relevância se refere à capacidade dos dados em responder às questões clínicas pertinentes à finalidade do estudo, incluindo, por exemplo, a avaliação sobre a abrangência dos em relação à população de interesse, se os dados propiciam o uso de controles para comparação, se as variáveis de desfecho e outras medições relevantes foram consideradas e se fatores confundidores podem ser obtidos da fonte de dados (83). Por sua vez, a confiabilidade se refere à precisão da coleta dos dados, se as variáveis coletadas foram definidas de forma prévia, se houve a construção de um dicionário de definições, estabelecimento de métodos de coleta de dados, formato de armazenamento de forma a garantir autenticidade e integridade (83). Em conjunto, a qualidade dos dados de mundo real pode ser considerada em termos dos seguintes aspectos: representatividade, completude, precisão, autenticidade, consistência e reprodutibilidade, resumidos no Quadro 4 (83).

Quadro 4 - Aspectos relacionados à qualidade dos dados de mundo real, segundo o CMDE, China.

(continua)

Aspectos de Qualidade de Dados de Mundo Real	**Descrição**
Representatividade	Se a população avaliada é representativa da população alvo.
Completude	Refere-se à extensão que os dados foram coletados e estão completos em relação à finalidade da investigação. Contempla, por exemplo, a avaliação quanto a se o tamanho amostral e o tempo de seguimento são suficientes para atendimento das questões da investigação, e se dados faltantes afetam a avaliação dos desfechos do estudo.
Precisão	Refere-se à precisão dos dados do estado de saúde e tratamento do paciente, incluindo tanto informações demográficas quanto instrumentos empregados para diagnóstico e tratamento. A avaliação da precisão envolve a precisão dos dados originalmente coletados, a existência de método uniforme de coleta de dados e a adequação da governança dos dados, ou seja, se existem processos de armazenamento, segurança, estruturação dos dados.
Autenticidade	Reflete se o dispositivo médico pode ser identificado e qual método é empregado para esta identificação.

Quadro 4 - Aspectos relacionados à qualidade dos dados de mundo real, segundo o CMDE, China.

(conclusão)

Aspectos de Qualidade de Dados de Mundo Real	Descrição
Consistência	Demonstra em que medida a coleta de dados segue o mesmo processo, incluindo a existência de definições uniformes de dados e formulários de relatos de caso ou outros formulários de coleta de dados com versões controladas.
Reprodutibilidade	Reflete se a variável de interesse é reproduzível. Inclui, por exemplo, a avaliação da reprodutibilidade das medidas de desfecho para um mesmo paciente.

Fonte: CMDE, China (83)

5.4.3 Estados Unidos da América

A agência estadunidense FDA, em guia orientativo sobre o uso das evidências de mundo real em decisões regulatórias de dispositivos médicos, manifestou o entendimento de que abordagens e métodos cientificamente robustos são necessários para determinar se evidências de mundo real são de qualidade suficiente para apoiar as decisões regulatórias (6). Destacou a necessidade de que os dados de mundo real sejam verificáveis, ou seja, devem permitir comparação às fontes de origem (sejam elas em papel, eletrônicas ou ambas) (6). Ademais, para avaliar a adequabilidade de dados de mundo real para uma determinada questão regulatória, a FDA entende que as fontes desses dados devem ser avaliadas quanto à sua relevância e confiabilidade (6).

No contexto dos Estados Unidos da América, a relevância está relacionada à capacidade dos dados responderem adequadamente à questão regulatória sob avaliação (6). Os dados de mundo real devem ser precisos, completos o quanto seja possível e ter escopo apropriado para abordar a questão sob análise (6). Isso inclui, portanto, avaliação quanto a se o uso do dispositivo médico na população de mundo real é representativo da população relevante para o propósito regulatório em questão e se os dados de mundo real permitem a identificação específica do dispositivo médico (6). Além disso, o órgão regulador estadunidense entende ser importante contar com um dicionário de dados que tenha uma estrutura comum de definições e intervalos de tempo pré-determinados para coleta e análise dos dados (6). De forma mais detalhada, os fatores

considerados pela FDA para avaliar a relevância dos dados de mundo real para fins regulatórios estão contemplados no Quadro 5 (6).

Quadro 5 - Fatores relacionados à relevância de dados de mundo real, segundo FDA.

Fatores Relacionados à Relevância
Se os dados de mundo real possuem detalhes suficientes para capturar o uso do dispositivo, a exposição e desfechos de interesse na população apropriada
Se os elementos de dados disponíveis para análise são capazes de atender a questão regulatória sob avaliação
Se o uso do dispositivo médico na população de mundo real é generalizável à população de interesse da questão sob avaliação
Se a fonte de dados de mundo real é regional, nacional ou internacional
A porcentagem geral de exposição dos pacientes capturados na fonte de dados de mundo real ao dispositivo médico
Se o desenho de estudo, seu protocolo ou plano de análise são apropriados para atender a questão regulatória e se são capazes de serem atendidos em tempo suficiente
Se existem meios para avaliar quão bem a fonte de dados de mundo real reflete a experiência da população de pacientes
Se os dados de mundo real possuem elementos que capturam a identificação específica do dispositivo médico usado (por exemplo, Unique Device Identification - UDI)
Se os dados de mundo real capturam adequadamente o histórico médico do paciente e condições pré-existente, assim como seu acompanhamento
Se elementos de dados são coletados para ajustar fatores confundidores relacionados à exposição ou aos desfechos
Se qualquer conexão de dados que seja realizada é apropriada e se leva em conta diferenças em relatos e em codificação
Se a fonte de dados de mundo real foi previamente documentada para usos relevantes (exemplo, detecção de sinal, avaliações da qualidade do desfecho coletado)
Se dados suplementares estão disponíveis para prover qualquer informação faltante ou gerar evidências adicionais
Se os elementos de dados são suficientes para avaliação dos desfechos de interesse

Fonte: FDA, Estados Unidos da América (6)

Por sua vez, a confiabilidade se refere a aspectos relacionados a como os dados foram coletados (*data accrual* – acumulação de dados) e se os processos e pessoas envolvidos na coleta e análise dos dados proporcionam garantia adequada de que erros sejam minimizados e que os dados possuam integridade e qualidade suficientes (*data assurance* – segurança de dados). Inclui-

se na confiabilidade a necessidade de que o protocolo de análise dos dados seja previamente definido (6).

No que se refere à acumulação de dados, a FDA entende que seria aplicável um manual operacional ou outro documento que especifique os elementos de dados de mundo real a serem coletados, suas definições, os métodos empregados para agregação e documentação dos dados e os períodos relevantes para a coleta dos elementos de dados. A segurança dos dados, por sua vez, está relacionada com controle da qualidade. A FDA compreende que de forma geral, os dados de mundo real podem ter sua qualidade aprimorada ao se atender recomendações já estabelecidas para dados obtidos de registros, tal como os documentos do grupo de trabalho referente a registros do *International Medical Device Regulators Forum*. Contudo, reconhece que algumas fontes de dados de mundo real podem não ter procedimentos de controle de qualidade estabelecidos, tal como dados administrativos ou registros eletrônicos de saúde. Assim, é relevante considerar a existência de métodos ou sistemas que tenham sido adotados para garantia a qualidade dos dados. Quando da consideração de um estudo retrospectivo com dados de mundo real, a agência FDA destaca a relevância de procedimentos para garantia de métodos uniformes e sistemáticos de coleta e limpeza de dados e consequente garantia da qualidade dos dados (6). Fatores específicos relacionados à acumulação e segurança de dados estipulados pela FDA podem ser observados no Quadro 6.

Quadro 6 - Fatores relacionados à confiabilidade de dados de mundo real, segundo FDA.

(continua)

Fatores Relacionados à Confiabilidade	
Acumulação de dados	**Segurança de Dados - Controle de Qualidade**
• A preparação dos centros para a coleta precisa e completa dos dados de mundo real (existência de processos definidos, treinamento e pessoal qualificado) • Se uma estrutura de definição comum foi adotada • Se um formulário comum de captura de dados foi empregado • Adesão a uma estrutura temporal comum para coleta dos principais dados	• Qualidade da população de elementos de dados (se foi extraída de uma fonte verificável de dados, se foi extraída por algoritmo, por exemplo) • Aderência a procedimentos de verificação das fontes e procedimentos de coleta e registro de dados

• O momento do estabelecimento do plano de estudo, protocolo de análise em relação à coleta ou recuperação dos dados de mundo real • As fontes e os métodos técnicos empregados para a captura dos elementos de dados • Se os métodos para seleção e recrutamento minimizam vieses e garantem a representatividade da população de interesse • A pontualidade para entrada, transmissão e disponibilidade dos dados • Se as proteções necessárias ao paciente estavam em vigor (proteção à privacidade e consentimento, por exemplo)	• Completude dos dados para as análises propostas (dados faltantes), incluindo ajuste para fatores de confusão • Consistência dos dados entre os centros e ao longo do tempo • Treinamentos contínuos para coleta de dados e uso de dicionário de dados nos centros participantes • Avaliação das práticas de monitoramento dos centros de estudo e dos dados • Uso de programas de auditoria de qualidade de dados

Fonte: FDA, Estados Unidos da América (6)

5.4.4 Japão

A abordagem da agência reguladora japonesa PMDA quanto ao uso das evidências de mundo real para fins regulatórios é essencialmente voltada para a utilização de evidências geradas por meio dos dados de registros. Neste contexto, publicou os documentos orientativos "*Basic Principles on Utilization of Registry for Applications*" e "*Points to Consider for Ensuring the Reliability in Utilization of Registry Data for Applications*", os quais destacam os fundamentos básicos a serem considerados para se empregar dados de registros para fins regulatórios e os requisitos para garantia da confiabilidade nos dados obtidos em registros, respectivamente (18,102). A seguir serão apresentados os requisitos japoneses acerca da adequabilidade dos dados obtidos por meio de registro para fins regulatórios, conforme previsto por esses documentos.

Os princípios básicos elencados pela autoridade reguladora japonesa para que os dados de mundo real advindos de registro possam ser aproveitados para fins regulatórios incluem preocupações relacionadas à população do registro, possibilidade de identificação do dispositivo médico utilizado, desfechos considerados, tempo de avaliação e análise estatística (18).

As características dos pacientes avaliados no registro devem ser representativas da população do caso sob avaliação ao passo que devem estar disponíveis informações que permitam a identificação de cada dispositivo médico, como nome do produto, tamanho e quantidade empregada (18). Os desfechos selecionados devem ser adequados para avaliar segurança e eficácia, obtidos por meio de métodos padronizados (18). Além disso, deve haver avaliação se cada centro do registro insere as informações sobre exames e tratamento de acordo com definições e métodos previamente estabelecidos (18). No caso de dados ausentes, deve-se proceder com avaliação do impacto dos dados faltantes na avaliação segurança e eficácia (18).

O registro deve implementar um sistema de acompanhamento dos pacientes que permita a coleta dos dados de forma contínua (18). O cronograma de avaliação e os intervalos de acompanhamento devem ser previamente especificados para que cada paciente seja avaliado por um método padronizado, considerando a finalidade de uso dos dados (18). Quanto à análise estatística, além de ser justificado o método a ser empregado, o plano de análise deve ser desenvolvido previamente (18). Este plano deve contemplar os critérios de avaliação e como será dado o tratamento de dados faltantes (18). Além disso, devem ser incluídas as abordagens, tal como análises de sensibilidade, que determinem até que ponto eventuais vieses afetam os resultados e a subsequente avaliação de eficácia do produto sob avaliação (18).

Por sua vez, no que diz respeito à confiabilidade, no contexto regulatório japonês esta é determinada tanto por meio de aspectos de conformidade (*compliance*), quanto por aspectos específicos do registro no que se refere à gestão dos dados (102). A conformidade está relacionada a aspectos da relação entre os titulares do registro e o responsável pela análise dos dados:

- Ao se considerar o uso de dados de registro para fins regulatórios, deve ser confirmado se os dados do registro possuem qualidade apropriada ao uso pretendido. Para tanto, devem ser consideradas as características do registro, conforme será apresentado posteriormente (102);
- Contratos devem ser celebrados antes que os conjuntos de dados sejam recebidos do titular de registro. Por meio dessa ferramenta, o requerente deve explicitar requisitos de garantia de confiabilidade dos dados do registo, por exemplo, solicitando ao titular do registo que devem ser fornecidos documentos tais como os procedimentos operacionais (102);
- O plano de análise estatística deve ser determinado previamente e a execução das análises estatísticas deve ser feita de acordo com os procedimentos estabelecidos (102);

• Devem ser estabelecidos procedimentos sobre como preparar os documentos e dados, levando em consideração exatidão e abrangência (102);

• Devem ser estabelecidos procedimentos acerca do armazenamento dos documentos e registros dos estudos (102).

Os aspectos do registro relacionados à confiabilidade de dados, segundo a agência PMDA, incluem a governança pelos titulares do registro, os sistemas computadorizados, gestão da qualidade dos dados e do registro e os processos de extração preparação dos conjuntos de dados, discutidos brevemente a seguir (102).

A governança está relacionada ao manuseio apropriado dos dados, à manutenção e gerenciamento contínuo do registro e à garantia da transparência (102). Para tanto, os titulares do registro devem estabelecer um sistema operacional e de gestão com procedimentos para lidar com os dados individuais assim como a gestão do registro como um todo (102). Além disso, deve possuir uma política de transparência que deve abordar, por exemplo, conflitos de interesse, propósito do registro, financiamento e divulgação dos dados (102). Por fim, a governança envolve o estabelecimento de regras para acesso aos dados como forma de proteção às informações confidenciais (102).

Caso o registro empregue um sistema computadorizado para coleta de dados, deve ser garantido que este conte com um sistema de gestão e que possibilite proteção das informações confidenciais dos pacientes, cópia de segurança e método de recuperação dos dados (102).

No que se refere à gestão da qualidade dos dados do registro, pontos a serem considerados para determinar a adequabilidade do sistema de gestão dos dados para o registro em questão incluem: existência de métodos para coleta e manuseio dos dados (incluindo, por exemplo, métodos para anonimização e correção de dados) e procedimentos para monitoramento do registro (102). A gestão da qualidade para o registro, por sua vez, envolve a combinação da governança pelo titular do registro com as práticas de garantia da qualidade dos dados (102).

Por fim, é necessário que existam procedimentos que orientem o processo de extração e preparação do conjunto de dados assim como deve haver um plano de análise estatística que defina previamente as análises a serem conduzidas no conjunto de dados obtido do registro (102).

5.4.5 Reino Unido

A agência reguladora do Reino Unido, MHRA, publicou seu entendimento sobre requisitos aplicáveis aos dados de estudos de mundo real para que estes possam sustentar decisões regulatórias em guia de 2021 (84). Segundo a MHRA, é importante que a fonte de dados de mundo real tenha qualidade suficiente para o uso pretendido, abarcando os seguintes aspectos: precisão, validade, variabilidade, confiabilidade e proveniência (84).

Segundo a agência MHRA, aspectos a serem considerados ao se avaliar a qualidade da fonte de dados de mundo real para seu uso pretendido incluem:

- Se o banco de dados será usado como população fonte para recrutamento ou se será usado para complementar outras fontes de dados. Ainda, se incluirá uma população adequada em termos de tamanho, cobertura e representatividade. Devem ser empregados cálculos de poder estatístico para avaliar se o número de pacientes permitirá a detecção de um efeito clinicamente relevante (84);
- Se as características basais relevantes para o estudo são medidas regularmente e se estão atualizadas (84);
- Se o banco de dados permite capturar as intervenções, desfechos e outras variáveis do estudo com detalhamento, frequência e completude necessários para o estudo. Caso não permita, deve haver consideração acerca de combinação com fontes de dados adicionais. Além disso, é recomendado que um estudo observacional de viabilidade seja realizado pelo responsável do estudo clínico para que a viabilidade da captura das variáveis antes de realizar um estudo de mundo real seja avaliada (84);
- Como serão tratadas eventuais mudanças na coleta de dados durante o período do estudo, tanto para aqueles pacientes que substituam seus profissionais de saúde quanto para toda a população, no caso de mudanças nos sistemas de codificação, por exemplo (84);
- Se são abordados quaisquer possíveis problemas de interoperabilidade entre os sistemas de saúde nas diferentes regiões ou país da base de dados de mundo real. A MHRA recomenda que sejam explorados métodos de referência cruzada e de gerenciamento de dados em diferentes centros e países, incluindo modelos de dados comuns (84);
- Se o tempo entre a ocorrência de eventos e a disponibilidade dos dados para a equipe de estudo é adequado para o uso dos dados no estudo. Existe a preocupação do tempo decorrido

até que os dados sejam analisados após o último paciente, em sua a última consulta. Quando usados para monitorar eventos adversos, que impacto a disponibilidade de dados teria na adequação do banco de dados (84);

- Qual é o método usado para vincular o banco de dados a fontes de dados adicionais para o estudo e se é provável que uma vinculação confiável seja possível para a população do estudo, incluindo se os métodos propostos foram validados anteriormente (84);
- Se existem políticas de privacidade e segurança ao banco de dados em questão. Ainda, se existem cuidados quanto à transferência, armazenamento, uso, publicação e retenção dos dados (84);
- Se verificações de qualidade de dados são realizadas pelo controlador de dados e se verificações adicionais específicas do estudo serão necessárias (84).

Como princípios gerais, a MHRA entende que no cenário de dados de mundo real a qualidade dos dados e sua adequada gestão são essenciais (84). Além disso, processos de qualidade de dados devem estar previstos nos protocolos dos estudos de mundo real, assim como devem ser consideradas verificações de qualidade de forma que os dados sejam registrados, manuseados e armazenados de forma que possibilite sua precisa comunicação, interpretação e verificação (84). Por fim, os dados devem atender às especificações definidas pelo patrocinador do estudo para garantir que quaisquer dados recebidos contenham apenas os arquivos de dados esperados e que todos os elementos de dados sejam estruturados corretamente de acordo com a especificação acordada (84).

5.5 Proteção de dados pessoais e aspectos éticos

Dado o cenário em que os dados de mundo real são captados, ou seja, menos controlado que numa investigação clínica intervencionista, é necessária a preocupação relacionada à adoção de medidas para proteção da privacidade e segurança dos dados dos pacientes. Alguns dos órgãos reguladores contemplados nesta pesquisa manifestaram seu entendimento acerca do tema, conforme exposto a seguir.

No Canadá, segundo a *Health Canada,* a proteção de dados pessoais é um dos elementos-chave a serem considerados nos protocolos de estudos com dados de mundo real, os quais devem contemplar medidas para garantia de confidencialidade, salvaguardas relacionadas a

informações pessoais além de outros elementos de proteção de dados (101). Nos Estados Unidos da América, a preocupação com relação aos métodos empregados para proteção da privacidade dos pacientes está contemplada na dimensão referente à confiabilidade dos dados de mundo real a serem usados para fins regulatórios (6). Outro aspecto relacionado à proteção dos participantes dos estudos de mundo real se refere à eventual necessidade de obtenção de consentimento informado, de acordo com os requisitos regulatórios estadunidenses e dos centros de revisão ética relacionados às investigações clínicas de interesse (6).

Por sua vez, a autoridade reguladora japonesa prevê, especificamente quanto ao uso de dados de mundo real obtidos por meio de registros, que consideração acerca da proteção de informações pessoais dos pacientes seja feita independentemente do método de gerenciamento de qualidade de dados adotado para o registro (102). Segundo a PMDA, os detentores do registro devem possuir requisitos e procedimentos relacionados ao consentimento do paciente que fornece seus dados ao registro, de acordo com os regulamentos nacionais relacionados à proteção de dados pessoais e outros requisitos regulatórios que forem aplicáveis (102). É destacado ainda que no caso de terceiros acessarem os documentos de origem, tais como monitores de estudo, o formulário de consentimento informado deve contemplar a possibilidade desse acesso (102).

A autoridade MHRA entende que uma das preocupações associadas aos estudos envolvendo dados de mundo real é aquela relacionada à existência de políticas de privacidade e segurança dos dados, as quais estão relacionadas à qualidade dos dados (84). No contexto dos dispositivos médicos baseados em inteligência artificial ou *machine learning*, os quais relacionam-se diretamente a dados de mundo real, o governo do Reino Unido manifestou a preocupação de que a coleta de dados por esses dispositivos atenda às legislações nacionais e internacionais vigentes assim como a necessidade de que os modelos associados a esses produtos disponham de informação relacionada à como os dados são coletados, permissões de uso e se os dados contém informações pessoais ou sensíveis (103).

Para as demais instituições contempladas nesta análise documental - CMDE (China), MDCG (União Europeia), Anvisa, Conitec e Ministério da Saúde do Brasil) - não foram localizadas considerações específicas acerca das preocupações relacionadas à proteção de dados pessoais no contexto dos dados de mundo real na regulação sanitária. Ainda assim, a proteção dos dados pessoais é uma preocupação global observada também no âmbito das boas práticas clínicas, de pesquisa e da sociedade como um todo. Deste modo, ainda que não tenham sido identificados pelo

método de busca desta pesquisa, regulamentos locais referentes à proteção de dados pessoais e constantes em diretrizes de boas práticas clínicas podem ser aplicáveis.

5.6 Dados e evidências de mundo real na área de dispositivos médicos: perspectiva regulatória internacional

Diversos sistemas de saúde ou autoridades reguladoras têm colocado em prática iniciativas relacionadas ao aproveitamento das evidências de mundo real em seu escopo de atuação. Pretende-se aqui trazer uma visão geral do eventual reconhecimento, pelos órgãos e instituições internacionais consideradas nesta análise documental, das evidências de mundo real na regulação de dispositivos médicos, a existência de guias orientativos, regulamentos ou outros entendimentos e iniciativas acerca do tema e como as evidências de mundo real se inserem no contexto de regulação sanitária peculiar de cada país ou jurisdição. Almeja-se, portanto, apresentar as diferentes perspectivas internacionais acerca do tema, propiciando uma noção geral do arcabouço regulatório das evidências de mundo real no campo dos dispositivos médicos nas localidades analisadas.

5.6.1 Canadá

A autoridade regulatória canadense, *Health Canada*, entende que dados e evidências de mundo real, se robustos, podem ser usados para apoiar a sua tomada de decisões antes ou depois da disponibilidade de um dispositivo médico no mercado (85).

Em 2018, lançou um plano de ação para dispositivos médicos com o objetivo de melhorar a segurança e a eficácia desses produtos e otimizar os resultados de saúde para os pacientes do Canadá (104). O plano é constituído por três pilares: i. melhoria da forma como os dispositivos chegam ao mercado; ii. fortalecimento, monitoramento e acompanhamento dos dispositivos quando utilizados pelos canadenses; e iii. fornecimento, para a população, de mais informações sobre os dispositivos médicos usados no País (104). Iniciativas quanto ao uso das evidências de mundo real concentram-se especialmente no segundo pilar do plano de ação e envolvem:

- Expansão do Sistema Sentinela Canadense, iniciativa atualmente em andamento (104), com o intuito de incluir mais instituições como instituições de longa permanência e clínicas privadas (105);
- Publicação, em 2019, de regulamento sobre a vigilância pós-comercialização de dispositivos médicos, o qual trata da obrigatoriedade de notificação de incidentes com dispositivos

médicos por parte dos hospitais. Até então, apenas a indústria era obrigada a reportar tais incidentes, sendo a notificação por profissionais de saúde e consumidores voluntária. A *Health Canada* entende que a coleta e avaliação dessas informações do mundo real pelos hospitais auxiliarão no melhor monitoramento da segurança dos produtos disponíveis no mercado canadense (106);

- Em 2019, publicação da estratégia de otimização do uso de evidências do mundo real em todo o ciclo de vida de dispositivos médicos no Canadá (104). Esta iniciativa, ainda em andamento, descreverá o ponto de partida de como a *Health Canada* pretende usar este tipo de evidência para apoiar decisões regulatórias no campo de dispositivos médicos (104). Em conjunto com a *Pan-Canadian Health Technology Assessment* (HTA) *Collaborative*, o governo canadense busca otimizar o uso das evidências do mundo real em todo o ciclo de vida dos dispositivos médicos, melhorando assim a acessibilidade e o uso apropriado desses produtos (15). As principais atividades dessa estratégia incluem: i) a criação de uma Equipe de Ação de Evidências de Mundo Real de Dispositivos Médicos (*Medical Device RWE Core Action Team* (CAT)) que viabilizará um fórum para desenvolvimento da estrutura de evidências de mundo real e a elaboração dos documentos de orientação que a acompanha; ii) o desenvolvimento de uma estrutura de evidências de mundo real que defina os pontos ao longo do ciclo de vida de um dispositivo médico nos quais as evidências de mundo real podem ser úteis, especificando o tipo de decisões regulatórias ou recomendações da avaliação de tecnologias de saúde para as quais a evidência de mundo real seria razoável ou fonte de evidência complementar; iii) a preparação de documentos orientativos sobre abordagens para coleta, avaliação e métodos analíticos de dados de mundo real para geração de evidências de mundo real de qualidade suficiente para decisões regulatórias e recomendações de avaliação de tecnologias de saúde; iv) a definição de estratégias de implementação para operacionalizar os princípios elencados pelos pontos acima descritos, incluindo atividades educacionais com as partes interessadas (indústrias, órgãos reguladores, comunidade médica e científica, grupos de pacientes, por exemplo) (15).

A *Health Canada* conta ainda com trabalhos em andamento sob escopo da agenda de inovação regulatória (104) e outras iniciativas relacionadas ao aperfeiçoamento de seu sistema regulatório. Sob as atividades da agenda de inovação regulatória, o item de trabalho sobre licença rápida para dispositivos médicos, que possibilitará o desenvolvimento de regulações ágeis e flexíveis para regular os produtos em seus ciclos de vida de forma mais efetiva, prevê o uso de evidências de mundo real (107). Dentro desta iniciativa, prevê-se a possibilidade de autorização

segundo termos e condições (104), baseada na exigência de coleta de dados de mundo real para monitoramento do perfil de segurança ou eficácia dos produtos e gerenciamento de incertezas ou na obtenção de dados de acompanhamento a longo prazo, quando esses não estiverem disponíveis no momento da submissão regulatória (por exemplo, para tecnologias inovadoras ou novas indicações de uso) (107). O licenciamento ágil também prevê ferramentas para responder eficientemente a mudanças em um dispositivo médico à medida que evidências do mundo real sobre os riscos e benefícios de um produto surgirem na experiência pós-mercado (104).

Além disso, a agência canadense propôs a implementação do *Unique Device Identification* (UDI), iniciativa atualmente em andamento (108). Um UDI é uma série de caracteres numéricos ou alfanuméricos elaborado por padrões globais e atribuído a um dispositivo médico específico no mercado (108). Permite, portanto, o rastreamento de um dispositivo médico pelo sistema de saúde desde sua entrada no mercado até seu uso em um paciente (108). No que se refere à sua interface com os dados e evidências de mundo real, a agência *Health Canada* entende que este sistema permitiria a identificação, análise e correção de eventos adversos de dispositivos de forma mais precisa e célere (108). Além disso, o UDI permitiria a coleta de dados do mundo real de maneira padronizada, documentando o uso de dispositivos médicos em registros eletrônicos de saúde, sistemas médicos, fontes de dados de seguros de saúde e registros clínicos (108).

Por fim, a *Health Canada* também expressou seu entendimento quanto ao uso das evidências de mundo real no processo de avaliação clínica de dispositivos médicos com a finalidade de demonstração de sua segurança e efetividade (85). A agência encoraja que os fabricantes levem em conta este tipo de evidência para avaliação de como esses produtos se comportam em populações vulneráveis, que normalmente não estão presentes em investigações clínicas, ou em grupos específicos, considerando recortes de gênero, por exemplo (85). Além disso, a *Health Canada* entende que dados obtidos no cenário pós-mercado, incluindo informações de segurança e efetividade, são fontes contínuas de suporte para a aprovação de um novo dispositivo médico ou para alterações de um produto já aprovado (85). Contudo, orienta que os fabricantes, ao utilizarem-se de dados de mundo real para embasar pedidos regulatórios, incluam justificativa acerca da pertinência desses dados para demonstração de segurança ou eficácia do produto; explicação sobre como os dados de mundo real foram coletados e analisados; identificação das limitações dos dados e, consequentemente, das evidências obtidas a partir deles em conjunto com as medidas tomadas para mitigação de tais limitações (85).

5.6.2 China

A autoridade reguladora da China, *National Medical Products Administration* (NMPA), reconhece o uso de dados e evidências de mundo real em seus processos regulatórios. Em 2019, lançou o Plano de Ação de Ciência Regulatória de Medicamentos da China, iniciativa que contempla projetos de pesquisas na área regulatória e que tem como finalidade o desenvolvimento de ferramentas, padrões ou métodos regulatórios que aprimorem a capacidade regulatória da China assim como permitam a aprovação célere de produtos inovadores e atendam às necessidades de saúde pública do País (109). Um dos projetos contemplados por este plano de ação se refere à pesquisa sobre o uso de dados do mundo real para avaliação clínica de dispositivos médicos, que teve como objetivo estudar os princípios e requisitos do uso de dados do mundo real para avaliação clínica dessa classe de produtos. Como resultado desta pesquisa, em 2020 o *Center for Medical Device Evaluation* da NMPA (CMDE) publicou o guia orientativo "Diretrizes Técnicas para a Avaliação Clínica de Dispositivos Médicos utilizando dados do mundo real" (110, tradução nossa). Essa diretriz também compõe o projeto de reforma do sistema de revisão e aprovação de dispositivos médicos na China, que visa fortalecer o processo de regularização de dispositivos médicos assim como incentivar a inovação e o desenvolvimento da indústria de dispositivos médicos no País (111).

Segundo esse documento orientativo, a NMPA reconhece a possibilidade de uso dos dados e evidências de mundo real para demonstração e monitoramento de segurança e eficácia de dispositivos médicos, podendo se aplicar a diferentes estágios do ciclo de vida desses produtos. Podem ser empregadas, por exemplo, para compor o conjunto de evidências clínicas associadas a um produto para fins de aprovação de forma complementar ou suplementar à evidências obtidas em contexto controlado; para revisar as indicações de uso ou contraindicações de dispositivos já aprovados; serem obtidas por meio de estudos pós-mercado no processo de aprovação condicional de dispositivos indicados para doenças raras, doenças graves sem opções terapêuticas satisfatórias ou aqueles destinados a eventos de saúde pública; ou para avaliação da segurança e eficácia de dispositivos médicos a longo prazo (83).

Destaca-se o papel das evidências de mundo real na via regulatória de aprovação condicional, aquela aplicável a dispositivos médicos destinados a doenças graves sem opções terapêuticas satisfatórias (96). Para este tipo de aprovação regulatória, admite-se a aceitabilidade

de dados clínicos pré-mercado com certa limitação, por exemplo estudos clínicos com uso de desfechos clínicos substitutos, desde que exista uma avaliação abrangente da segurança e eficácia do dispositivo sob avaliação e que tenha sido demonstrado um perfil de benefício e risco aceitável (96). Nestes casos, a condição para a aprovação seria a obtenção de dados de mundo real para avaliação contínua do perfil de segurança e eficácia do produto, incluindo a condução de estudos clínicos pós-comercialização, informações de uso clínico do produto e monitoramento de eventos adversos (96). A China entende que esta modalidade regulatória aprimora o acesso oportuno dos pacientes a produtos destinados a doenças sem opções terapêuticas adequadas (96).

Em 2021 o tema continua no foco de interesse da NMPA, quando foi lançado o segundo lote de projetos do Plano de Ação de Ciência Regulatória e o uso das evidências de mundo real para avaliação de dispositivos médicos e outros produtos. Dentro deste escopo, é esperado que sejam pesquisados os padrões de coleta de dados de mundo real, avaliação de qualidade e processamento desses dados e que sejam produzidas novas ferramentas para uso das evidências do mundo real na tomada de decisão regulatória (109).

No mesmo ano foi estabelecido um grupo de trabalho referente à padronização de avaliação clínica de dispositivos médicos (112). Este grupo é responsável pela formulação e revisão de normas no campo de avaliação clínica de dispositivos médicos em todo o país, incluindo, dentre outros temas, aspectos relacionados à qualidade de investigações clínicas, gerenciamento de dados clínicos e requisitos de investigações de mundo real (112). O grupo é multidisciplinar e composto por 80 participantes, com representantes de universidades, hospitais, empresas da área e representantes de órgãos públicos incluindo o órgão regulador NMPA (112).

Outra iniciativa da NMPA com interface com os dados de mundo real pode ser observada no campo dos dispositivos médicos de inteligência artificial. É entendido que os dados de mundo real se fazem oportunos tanto para validar os algoritmos quanto à sua capacidade de generalização para a população, assim como monitorar seu desempenho (113). A China conta com uma plataforma de cooperação de inovação de dispositivos médicos de inteligência artificial, da qual o CMDE faz parte (114). Dentro desta plataforma, o Grupo de Trabalho de Aplicação de Dados do Mundo Real trabalhou, por exemplo, numa base de dados padrão de inteligência artificial de fotografia colorida convencional de fundo de olho de retinopatia diabética (114). Foram coletados dados de mundo real de 15.000 imagens de 14 regiões do país respeitando preceitos éticos, permitindo assim a construção da base de dados e o desenvolvimento de um modelo de

inteligência artificial com alta acurácia e rastreabilidade (114). O modelo pode ser empregado como dispositivo médico para triagem ou estadiamento da doença, por exemplo (114).

A China, portanto, reconhece o uso das evidências de mundo real ao longo do ciclo de vida dos dispositivos médicos e conta com diversas iniciativas relacionadas ao avanço do tema. Essas iniciativas se concretizam por meio de grupos de trabalho, planos de pesquisa de ciência regulatória e estabelecimento de guias orientativos e regulamentos.

5.6.3 Estados Unidos da América

A agência reguladora FDA reconhece formalmente a possibilidade de uso de dados e evidências de mundo real em seus processos regulatórios no campo de dispositivos médicos. A FDA acredita que os dados de mundo real, desde que confiáveis e relevantes para determinada questão regulatória, podem gerar evidências científicas válidas para apoiar decisões da agência ao longo de todo o ciclo de vida de um dado dispositivo médico (92).

Exemplos quanto à possibilidade de uso de tais evidências no ciclo de vida de um produto foram apresentadas pela referida agência em 2017 por meio de um guia orientativo (6). Dentre os possíveis usos, prevê-se a incorporação deste tipo de evidência como grupo controle, critérios de desempenho objetivo ou meta de desempenho em investigações clínicas; como fonte de evidência clínica suplementar para elucidar a relação entre os riscos e benefício de um dado produto; para ampliação de indicação de uso de produtos já aprovados; e sua geração no contexto pós-mercado como condição de aprovação de determinados dispositivos médicos (6).

Destaca-se o papel das evidências de mundo real como eixo de fortalecimento da infraestrutura regulatória estadunidense na última década, com o propósito garantir a segurança e eficácia dos dispositivos médicos disponibilizados nos Estados Unidos da América (115). Iniciativas relacionadas a este campo se mostram presentes em estratégias que datam desde 2012, pelo fortalecimento do sistema de vigilância pós-mercado e criação de um sistema nacional de avaliação de dispositivos médicos e continuam até a atualidade com iniciativas presentes no *Medical Device Safety Action Plan*, lançado em 2018 pela FDA, por exemplo. Neste contexto, exemplos de esforços relacionados às evidências de mundo real pela agência estadunidense contemplam:

- A implementação do sistema de *Unique Device Identification* (UDI) como forma de aprimoramento da vigilância pós-mercado. Tal sistema permite a identificação padronizada dos dispositivos em uso no País, inclusive em registros eletrônicos de saúde, seguros de saúde e registros clínicos (115). Consequentemente, possibilita-se que o processo de notificação, revisão e análise de relatórios de eventos adversos ocorra de forma mais precisa e se agilize a identificação e correção de problemas de segurança relacionados a dispositivos médicos (115);
- A divulgação do entendimento da FDA, por meio de um guia, sobre como a agência determina se os dados de mundo real são suficientes para gerar evidências de mundo real que podem ser usadas na tomada de decisões regulatórias em vários estágios do ciclo de vida do dispositivo (115);
- O estabelecimento do *National Evaluation System for Health Technology* (NEST).

O sistema NEST é continuidade de um trabalho iniciado em 2012, o qual inicialmente vislumbrou a construção de um Sistema Nacional de Vigilância Pós-Mercado de dispositivos médicos pautado na integração de diversas fontes de dados de mundo real e que empregaria novos métodos modernizados para geração, síntese e avaliação de evidências (116). O projeto avançou e, em 2015, após avaliação de grupos multissetoriais que recomendaram medidas para passos futuros do projeto, entendeu-se que um Sistema Nacional de Avaliação deveria utilizar evidências do mundo real compostas por registros eletrônicos de saúde, registros e declarações de faturamento médico nos quais identificadores de dispositivos (UDI, por exemplo) fossem considerados (99). Além disso, esse sistema deveria alavancar e integrar recursos nacionais como o sistema Sentinela (atualmente dados de sinistros) e registros nacionais e internacionais (99). Concebeu-se que o sistema contaria com alianças estratégicas entre diferentes fontes de dados, estabelecimento de padrões de qualidade de dados, interoperabilidade e desenvolvimento de métodos (99). O Sistema Nacional de Avaliação seria operado por uma parceria público-privada e governado por um conselho com representantes das várias comunidades implicadas no panorama de dispositivos médicos, incluindo o governo (99). Neste sentido, em agosto de 2016 a FDA concedeu um acordo de cooperação e financiou o estabelecimento de um Centro de Coordenação para o NEST (NESTcc). Atualmente, o NESTcc é um centro de coordenação independente que promove qualidade e eficiência no uso de dados do mundo real para informar o desenvolvimento e a avaliação de dispositivos médicos (117). Com o envolvimento de diferentes partes interessadas, conta com rede de pesquisas, estudos de caso e projetos demonstrativos pautados em dados e evidências de mundo real. Em 2018, como parte do

Medical Device Safety Action Plan, planejou-se o aprimoramento do NEST para que este sistema seja capaz de promover vigilância ativa dessa classe de produtos, realizar estudos de segurança pós-comercialização que sejam oportunos e desenvolver métodos aprimorados para detecção e avaliação de sinais de segurança (115).

- A continuidade do trabalho com a *Medical Device Epidemiology Network Initiative* (MDEpiNet) (115), que recebe financiamento da FDA e tem como missão desenvolver novos métodos, infraestruturas e parcerias para a criação de fontes de dados de mundo real de dispositivos médicos centrados no paciente e suporte na avaliação desses produtos, incluindo sua vigilância (100). A estratégia principal da rede MDEpiNet é o estabelecimento de redes de registros, *Coordinated Registry Network* (CRN), que reúnem dados do mundo real de uma variedade de fontes e em diversas áreas clínicas tal como dispositivos cardíacos, saúde da mulher e dispositivos ortopédicos, por exemplo (100).

Nos Estados Unidos observa-se, pelo exposto, uma ampla e consistente estratégia regulatória para o estímulo à geração e uso de dados e evidências de mundo real no campo de dispositivos médicos. Sob a perspectiva do ciclo de vida total desses produtos, admite-se seu uso no cenário pré-mercado como fonte de evidência clínica para aprovação regulatória e no contexto pós-mercado, no qual atividades em andamento buscam o aprimoramento do sistema atual de vigilância. É de destaque que as ações da FDA quanto às evidências de mundo real no campo de dispositivos médicos se encontram alicerçadas no planejamento estratégico da agência da última década, demonstrando o interesse da agência estadunidense no potencial ofertado por tais evidências e o seu valor na regulação de dispositivos médicos.

5.6.4 Japão

A agência reguladora japonesa PMDA também reconhece o papel dos dados e evidências de mundo real no processo regulatório de medicamentos, dispositivos médicos e produtos médicos regenerativos (118). Existe o interesse da agência em fortalecer o uso dos dados de mundo real em todas as fases do ciclo de vida dos produtos regulados sob seu escopo de atuação, desde a etapa de desenvolvimento até a fase pós-mercado (118). Neste sentido, atualmente a agência prevê o uso deste tipo de evidência tanto incorporada dentro de estudos clínicos onde a randomização é difícil ou impraticável, como no caso de doenças raras, quanto como fonte

complementar ou suplementar de evidências para fins de demonstração de segurança e eficácia (18).

Pautando-se no uso dos dados de mundo real, em 2017 foi lançada uma nova estrutura regulatória de aprovação condicional antecipada para dispositivos médicos inovadores. Esta abordagem regulatória aplica-se àqueles dispositivos médicos inovadores e que ainda estejam em estágio inicial de desenvolvimento, com base em evidências clínicas que não se limitam a rigorosos estudos prospectivos randomizados controlados, mas que podem contemplar outros dados clínicos que se mostrem suficientes para prever o benefício clínico e a segurança do produto ainda que considerando uma população limitada de pacientes em determinados ambientes clínicos (119). Sob essa regulamentação, a aprovação regulatória do dispositivo é concedida sob a seguinte condição: o fabricante deve implementar gerenciamento de risco pós-mercado, incluindo a elaboração de diretrizes para uso do produto em cooperação com sociedades acadêmicas assim como o planejamento de coleta e avaliação de dados de mundo real no contexto pós-mercado (95). Ressalta-se que um produto é elegível a esta rota regulatória se atender aos seguintes critérios:

- Ausência de dispositivos médicos alternativos adequados ou existência de uma probabilidade razoável de maior eficácia e segurança em comparação a produtos existentes (119);
- Aplicável a doenças com risco de morte ou que comprometam gravemente a saúde do paciente (119);
- Algumas evidências clínicas de suporte devem estar disponíveis (119);
- Justificativa quanto à dificuldade na realização de um estudo clínico prospectivo controlado nos moldes tradicionais (119).

Também em 2017, a PMDA publicou um guia sobre estudos clínicos para facilitar o desenvolvimento e a aprovação rápida e precisa de dispositivos médicos (95). Além de oferecer diretrizes gerais a serem consideradas na condução de estudos clínicos com dispositivos médicos, o documento manifesta a crescente importância das evidências de mundo real obtidas a partir dos dados coletados no Japão, tanto para aprimoramento do gerenciamento de risco dos dispositivos médicos aprovados quanto para viabilizar a aprovação de dispositivos médicos inovadores, produtos cuja avaliação clínica baseia-se em dados clínicos obtidos no exterior ou alterações de produtos já regularizados (95). Além disso, o Japão publicou, em 2018, o guia orientativo acerca dos aspectos a serem considerados para garantir a confiabilidade dos estudos baseados em dados de banco de dados pós-comercialização para fins de avaliação de dispositivos médicos (18).

Destaca-se que a abordagem adotada pela agência japonesa, no que se refere ao uso dos dados de mundo real, baseia-se principalmente nos dados obtidos por registros. Em 2015 foi lançado no País o projeto *Clinical Innovation Network* (CIN), projeto que visa estabelecer uma infraestrutura baseada em registros clínicos para o desenvolvimento clínico eficiente de novos medicamentos, dispositivos médicos e medicamentos regenerativos no Japão (18). Foi criada, então, uma plataforma de registros de doenças com a cooperação entre a indústria, academia e instituições de saúde – incluindo a agência reguladora PMDA (18). A agência entende que os dados obtidos por meio de registros são aptos para aplicação regulatória uma vez que as informações são obtidas de acordo com protocolos previamente estabelecidos, existem controles de garantia de qualidade dos dados coletados, assim como informações de acompanhamento podem ser coletadas quando necessário.

Neste contexto, em 2021 foram publicados pela PMDA os seguintes documentos orientativos acerca do uso de dados de mundo real obtidos por meio de registros:

- "*Basic Principles on Utilization of Registry for Applications*" (18); e
- "*Points to Consider for Ensuring the Reliability in Utilization of Registry Data for Applications*" (102).

O primeiro traz informações gerais sobre em quais situações os dados de mundo real advindos de registros podem ser considerados para submissões regulatórias e preocupações a serem consideradas tais como a adequabilidade do registro, representatividade da população e dos desfechos selecionados para atendimento das questões regulatórias a serem atendidas (18). O segundo, por sua vez, apresenta pontos específicos com relação à confiabilidade dos dados de registro para aplicação regulatória. Envolve, portanto, aspectos relacionados à transparência, garantia da qualidade, necessidade de protocolos estatísticos e para coleta de dados, dentre outros (102).

Por fim, em abril de 2021 a PMDA estabeleceu um grupo de trabalho sobre dados de mundo real (120). O objetivo do grupo é lidar com as questões regulatórias relacionadas a este tema, manifestando os princípios gerais para utilização de dados de mundo real, aspectos relacionados à confiabilidade destes dados, que podem ser empregados no ciclo de vida de medicamentos ou dispositivos médicos, por exemplo (120). O grupo também tem por objetivo divulgar as notificações da agência que estejam relacionadas ao uso de dados de mundo real e anunciar os resultados de suas atividades tanto no Japão quanto no exterior (120).

5.6.5 Reino Unido

O Reino Unido contempla diversas iniciativas relacionadas às evidências de mundo real no seu sistema de saúde, incluindo suas atividades regulatórias. Tais iniciativas podem ser observadas sob uma perspectiva ampla de políticas públicas quanto em ações específicas do órgão regulador MHRA.

Em 2018, por exemplo, o *Life Sciences Sector Deal 2* (Acordo do Setor de Ciências da Vida, tradução nossa) elencou medidas e programas inovadores para que o Reino Unido fosse uma liderança global nas áreas de maior oportunidade para a região (121). Este plano previu, dentre outras ações, que a agência reguladora MHRA trabalharia com a indústria e outras partes para definir uma estrutura de apoio para a coleta de dados de mundo real (121). O objetivo seria o incentivo na geração das evidências necessárias para balizar os pedidos de licenciamento de medicamentos, além de um envolvimento precoce entre o MHRA, o *National Institute for Health and Care Excellence's* (NICE) e o sistema de saúde (*NHS England*) (121). Além disso, a agência reguladora financiou um programa junto à indústria e ao *NHS Digital* para que fosse desenvolvido um projeto piloto de desenvolvimento de conjuntos sintéticos de dados que mimetizariam dados do mundo real para validar algoritmos, incluindo aqueles usados em dispositivos médicos com inteligência artificial (121).

Em 2021, foi publicado pelo *Department for Business Energy & Industrial Strategy* o documento de política pública *Life Sciences Vision*, que apresenta as ações necessárias para que seja criado pelo governo, suas instituições, a academia, empresas e instituições um ambiente de crescimento na área da saúde (122). No que se refere ao pilar do plano referente à regulação, a política pública previu o uso de evidências de mundo real e novas ferramentas de análise de dados para que fosse possível o acesso precoce dos pacientes a novos tratamentos (122). Entendeu-se que essa abordagem permitirá uma mudança radical na forma como o Reino Unido conduz a vigilância das terapias, promovendo a segurança dos pacientes (122). Além disso, foi previsto que o trabalho do MHRA seria sustentado por uma visão integrada e alinhada com as instituições *National Institute for Health and Care Excellence's* (NICE), *NHS England*, *NHS Transformation Directorate* (NHSX) e *National Institute for Health and Care Research* (NIHR) (122). Nesse contexto, o documento aponta que os dados de saúde serão fundamentais para o funcionamento integrado desse sistema (122), devendo ser acessados de forma segura e adequada pelos

reguladores para que as evidências do mundo real e as ferramentas analíticas avançadas possam ser usadas para avaliar continuamente a segurança e a eficácia de produtos (122).

No que se refere às atividades previstas pelo órgão regulador MHRA, iniciativas referentes às evidências de mundo real podem ser encontradas no documento de planejamento das atividades da agência para o período de 2021 a 2023, *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency Delivery Plan 2021-2023* (123). Constam previstas tanto a revisão da legislação para facilitar a condução de estudos clínicos que visam a geração de dados de mundo real (123), embora esta seja específica para medicamentos (124), quanto a publicação de orientação com pontos críticos a serem considerados, para fins de submissão regulatória, em desenhos de estudos clínicos com elementos de mundo real (123). Neste contexto, foram publicados em dezembro de 2021 os seguintes guias orientativos:

- Orientação da MHRA sobre o uso de dados do mundo real em estudos clínicos para apoiar decisões regulatórias, que oferece diretrizes gerais acerca dos dados do mundo real e os pontos a serem considerados ao avaliar se uma fonte de dados de mundo real seria de qualidade suficiente para a finalidade regulatória pretendida (84);
- Diretriz da MHRA sobre investigações clínicas controladas e randomizadas usando dados do mundo real para apoiar decisões regulatórias, que apresenta pontos a serem considerados no planejamento de um estudo prospectivo randomizado usando fontes de dados de mundo real que tenha como propósito o seu uso para apoiar uma decisão regulatória (90). Ressalta-se que este guia contempla orientações gerais sobre estudos clínicos que utilizem dados de mundo real, contudo a seção referente à aprovação regulatória de tais estudos é específica para medicamentos. A agência MHRA ressalvou que o guia será atualizado a medida de regulamentos específicos de dispositivos médicos estiverem disponíveis (90).

Especificamente para dispositivos médicos, a agência pretende aprimorar seu sistema de vigilância de forma que seja mais responsivo uma vez que foi identificada a necessidade de se atualizar o sistema de notificação de eventos adversos e vigilância desses produtos (123). Neste sentido, a agência pretende também trabalhar em conjunto com o NHS para apoiar o desenvolvimento de um Sistema de Informação de Dispositivos Médicos (123).

Em 2021, houve um processo de consulta pública promovido pela MHRA para a criação de sua nova estrutura regulatória de dispositivos médicos. A nova regulamentação será vigente a partir de julho de 2024, visto que a partir de então não serão mais aceitos dispositivos

médicos aprovados segundo os preceitos regulatórios da União Europeia. Sob esta consulta, observam-se iniciativas relacionadas ao aprimoramento do uso das evidências de mundo real.

Por exemplo, a MRHA pretende implementar um sistema de pós-mercado mais rigoroso, incluindo a necessidade de que os fabricantes estabeleçam um plano de vigilância pós-mercado (125). Este plano reuniria e utilizaria informações de diversas fontes de dados de mundo real, incluindo dados de registros, dados obtidos com envolvimento dos pacientes, devolutiva e reclamações de usuários e operadores econômicos, além de dados de incidentes, por exemplo (125). Espera-se que o plano descreva os métodos usados para coletar, processar e avaliar esses dados e que os fabricantes apresentem os resultados dessa avaliação no formato de um relatório periódico de atualização de segurança, o qual incluiria também a conclusão sobre a determinação de risco-benefício realizada pelo fabricante com relação ao seu dispositivo médico (125). Outra proposição se refere à necessidade de notificar aumentos estatisticamente significativos na frequência ou gravidade de incidentes envolvendo dispositivos médicos em geral ou resultados errôneos envolvendo dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro* (125). Para dispositivos médicos implantáveis, a MHRA está avaliando a obrigatoriedade de coleta de dados de acompanhamento após aprovação desses produtos, nos 12 ou 24 meses após aprovação, para confirmação se o dispositivo em questão desempenha suas funções conforme projetado e se os eventos adversos estão condizentes com o esperado (126).

Além disso, a MHRA publicou seu programa de trabalho no estabelecimento de uma estrutura regulatória para os *softwares* e plataformas de inteligência artificial regulados como dispositivos médicos (127). O programa prevê várias frentes de trabalho, incluindo, por exemplo, classificação, requisitos pré e pós-mercado e medidas de segurança cibernética (127). No contexto pós-mercado, a MHRA manifestou o papel dos dados de mundo real na regulação desses produtos, por meio da intenção de estabelecer um sistema pós-mercado robusto, capaz de produzir claros sinais de segurança (127). Além disso, a estrutura regulatória sob construção prevê a utilização das evidências de mundo real para garantir que os *softwares* regulados como dispositivos médicos funcionem conforme pretendido, que mantenham seu desempenho e que sua segurança seja sempre garantida (127).

Ainda no contexto de inteligência artificial, o Reino Unido, por meio do Departamento de Saúde e Assistência Social, publicou em 2021 dois documentos orientativos resultantes do trabalho de governança em inteligência artificial do grupo G7, os quais incluem o papel dos dados

e evidências de mundo real no processo de desenvolvimento avaliação, e controle de dispositivos médicos habilitados para inteligência artificial ou *machine learning* (128). Esses dispositivos possuem uma variedade de aplicações na área da saúde, incluindo triagem, diagnóstico e suporte à seleção de tratamento (129). Um dos pontos críticos para o desenvolvimento deste tipo de produto se refere aos dados empregados no desenvolvimento e uso dessas tecnologias, incluindo dados de mundo real. O Reino Unido ressalta que os dados usados nesses dispositivos devem ser coletados segundo preceitos legais, incluindo preocupação em como esses dados são coletados e questões de privacidade (103). Além disso, os modelos devem ser construídos utilizando dados que reflitam o contexto de mundo real e devem ser validados de forma a avaliar potenciais diferenças entre o ambiente controlado e o desempenho do dispositivo no mundo real (103). Existe ainda a preocupação de que, ao captar os dados de mundo real (normalmente com ruídos), possa ocorrer piora no desempenho ou introdução de vieses no modelo do dispositivo médico de inteligência artificial ou *machine learning* (103). Deste modo, uma das características a ser avaliada neste tipo de dispositivo é a sua robustez (103). Ressalva-se que a regulamentação sobre dispositivos médicos baseados em *software* e inteligência artificial passou por consulta pública em 2021 e está atualmente sob avaliação para futura publicação (130).

Por fim, destaca-se que a estrutura organizacional da MHRA conta com o centro *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD), que trata especificamente de dados de mundo real da população atendida pelo NHS (131). Trata-se de um serviço de pesquisa de dados de mundo real que fornece dados clínicos anônimos do NHS para que sejam realizados estudos observacionais em saúde pública (131). Os dados são obtidos da rede de dados de pacientes atendidos pelos profissionais de saúde do Reino Unido (131). Além disso, os dados da assistência primária são ligados a outros dados de saúde, fornecendo bancos de dados longitudinais representativos da população britânica (131). Desta forma, é possível a execução de estudos clínicos retrospectivos ou prospectivos, permitindo a comparação de desfechos clínicos em grupos específicos de pacientes (131).

No Reino Unido, portanto, os dados e evidências de mundo real são entendidos pelo governo e agência reguladora como pilar de suas atividades no setor da saúde. O país já conta com plataformas de coletas de dados de mundo real da população assistida pelo seu sistema de saúde. Contudo, no que se refere às ações relacionadas especificamente a dispositivos médicos, essas ainda estão em andamento. Este panorama pode estar relacionado à recente saída do Reino Unido

da União Europeia, o que exigiu da agência MHRA a implementação de nova regulamentação para dispositivos médicos, ainda em fase de elaboração e implementação.

5.6.6 União Europeia

Na União Europeia, os dispositivos médicos são regulados segundo uma diretiva legislativa única para todos os seus países membros. Em 2017 foram adotados os dois novos regulamentos sobre dispositivos médicos e dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*, a saber Regulamento (EU) 2017/745 e Regulamento (EU) 2017/746 do Parlamento Europeu (132,133). As recentes diretrizes não trazem definições para os termos "dados de mundo real" ou "evidências de mundo real". Contudo, tanto as referidas normativas quanto as orientações publicadas pelo *Medical Device Coordination Group* (MDCG), grupo responsável pelo assessoramento à Comissão Europeia e que auxilia a Comissão e os Estados-Membros a garantir implementação harmonizada dos regulamentos de dispositivos médicos, remetem ao uso das evidências de mundo real e trazem luz sobre como essas são empregadas no contexto regulatório do bloco europeu.

Sob o novo marco regulatório europeu, o uso das evidências de mundo real se mostra preponderante na fase de acompanhamento pós-mercado do ciclo de vida dos dispositivos médicos. A nova regulamentação estabeleceu que os fabricantes desempenhem um papel ativo durante a fase pós-comercialização, recolhendo de forma sistemática e ativa informações provenientes da experiência pós-comercialização dos seus dispositivos (133). Esta coleta deve estar contemplada em um plano de acompanhamento clínico pós-comercialização, o qual deve prever as atividades e métodos empregados para obtenção e análise desses dados (134). Exemplos de atividades de coleta de dados clínicos pós-mercado compreenderiam registros patrocinados pelo fabricante ou registros públicos nacionais, estudos observacionais pós-mercado ou análises planejadas de evidências de mundo real, por exemplo (134). Existe a preocupação com a confiabilidade e qualidade desses dados, tendo sido orientado que os dados de mundo real que suportam essas análises devem ser de suficiente qualidade e serem obtidos de fontes confiáveis (134).

A nova diretiva também prevê a incorporação dos dados pós-mercado, ou seja, dados obtidos num contexto de mundo real, no processo de avaliação clínica. Neste sentido, o *Medical Device Coordination Group* apontou que dados do mundo real, tais como os obtidos de registros ou de arquivos de bancos de dados de seguros de saúde, podem sem empregados para demonstração

do benefício clínico de um dado dispositivo médico (135). Para o processo de avaliação clínica de *software* como dispositivo médico, manifestou-se a possibilidade de uso dos dados de mundo real para demonstração da associação clínica válida ou validade cientifica deste tipo de produto assim como foi destacado seu uso para demonstração do "desempenho de mundo real", que se refere às informações sobre o uso e desempenho do dispositivo no mundo real, em uma população de pacientes mais ampla do que a considerada em um estudo controlado (136).

Destaca-se, sob o panorama da recente regulamentação do bloco europeu, a relevância dos registros como fonte de evidências de mundo real. O uso dos registros como forma de acompanhamento pós-mercado apresenta diversos benefícios pois possuem a capacidade de monitorar, no cenário de mundo real, a segurança e desempenho de dispositivos médicos ao longo do tempo (76). Além disso, possibilitam a comparação de diferentes dispositivos de forma padronizada, identificam dispositivos médicos que porventura apresentem falhas antecipadas ou desempenho inadequado e, por fim, permitem subsidiar a necessidade de recolhimento de produtos com a vantagem de possibilitar o rastreamento dos pacientes que foram tratados com esses produtos (76). Segundo a literatura, pela primeira vez na legislação europeia de dispositivos médicos foi apresentado o termo "registro" em seu texto (76). Fontes de dados de mundo real, a nova regulação dispõe que os registros e bancos de dados de dispositivos médicos sejam encorajados pelos estados membros (133).

O estabelecimento da base de dados europeia de dispositivos médicos, *European Database on Medical Devices* (Eudamed), destaca-se como recente iniciativa relacionada ao uso dos dados de mundo real na União Europeia (133). Por meio deste banco de dados, está prevista a coleta, por diferentes sistemas eletrônicos, de informações de dispositivos médicos disponíveis no bloco (133). Essas informações seriam obtidas de operadores econômicos, estudos clínicos e de vigilância pós-mercado (133). O sistema eletrônico de vigilância pós-mercado possibilitará que os fabricantes relatem incidentes graves e outros eventos notificáveis, apoiando a coordenação da avaliação de tais incidentes e eventos pelas autoridades competentes num sistema integrado (133).

Nota-se, portanto, que as iniciativas formais de uso dos dados de mundo real na Europa no campo regulatório dos dispositivos médicos se concentram no contexto de controle pós-mercado. A nova proposta de sistema de vigilância pós-mercado europeu, por meio do incentivo à execução de registros e de um plano de acompanhamento clínico como forma de acompanhamento pós-mercado, possibilitará a implementação de um sistema de caráter mais ativo quando comparado ao

modelo tradicional, tipicamente baseado em coleta de queixas técnicas e eventos adversos que são reportados de maneira voluntária pelos profissionais de saúde envolvidos na utilização desses produtos e posteriormente reportados pelos fabricantes, sendo assim naturalmente subnotificado. Além disso, a construção do sistema Eudamed fortalecerá o sistema de coleta de eventos adversos já existentes.

5.7 Dados e evidências de mundo real na área de dispositivos médicos: perspectiva brasileira

No Brasil, de acordo com o marco regulatório vigente, a segurança e eficácia de dispositivos médicos devem ser fundamentadas por meio de evidências clínicas. A Resolução RDC nº 546, de 30 de agosto de 2021, que define os requisitos essenciais de segurança e eficácia dos produtos para saúde, estabelece que a eficácia e segurança dos produtos de maior classe de risco devem ser demonstrados por meio de dados clínicos, seja por compilação da bibliografia científica relativa a investigações clínicas considerando o uso proposto do dispositivo médico, seja por resultados e conclusões de uma investigação clínica especificamente desenvolvida para o produto sob avaliação (20).

Complementarmente, a Nota Técnica n° 004/2016/GGTPS/DIREG/ANVISA, atualizada pela Nota Técnica nº 5/2022/SEI/CPPRO/GGTPS/DIRE3/ANVISA, orienta as situações nas quais devem ser apresentados resultados de investigações clínicas específicas com o dispositivo médico a ser regularizado perante a Anvisa. Este documento aponta que, nos casos nos quais investigações clínicas conduzidas especificamente com os produtos a serem regularizados sejam conduzidos e apresentados à autoridade sanitária, essas investigações devem fornecer evidência científica válida e suficiente para averiguação e confirmação da segurança e eficácia do produto objeto da submissão (28).

A referida Nota Técnica destaca a possibilidade de emprego de diversas metodologias de investigações clínicas para fins de demonstração de segurança e eficácia:

> Devido à variedade de produtos para saúde existentes no mercado, diversas metodologias e desenhos de estudo podem ser utilizados para comprovação de segurança e eficácia de um dispositivo médico, devendo assim ser levadas em consideração as especificidades do produto e riscos associados ao seu uso, contemplando então estudos clínicos randomizados com grupo controle, estudos de braço único ou até mesmo séries de estudos de caso consistentes e bem documentados (28).

Existe, portanto, a necessidade de apresentação de dados clínicos para fundamentar a aprovação de um dispositivo médico no Brasil, em especial caso seja de classe de risco elevada. Ademais, para os casos nos quais espera-se a apresentação de dados clínicos específicos do produto

a ser regularizado, admite-se flexibilidade quanto à possíveis metodologias de investigações clínicas e tipos de dados a serem apresentados ao órgão regulador, sendo impositivo que estas informações se caracterizem como evidência científica válida e suficiente. Neste contexto, entende-se que as evidências de mundo real poderiam ser utilizadas no processo de aprovação de um dispositivo médico desde que estas se configurem como evidência científica válida. No entanto, não consta na referida Nota Técnica informações ou requisitos específicos sobre este tipo de evidência.

O Guia de Avaliação Clínica de Dispositivos Médicos publicado pela Anvisa, Guia nº 31/2020 – versão 2, por sua vez, traz elementos orientativos adicionais sobre como organizar, avaliar e apresentar as informações clínicas de um dispositivo médico de forma a conduzir a avaliação clínica do referido produto e, assim, atender ao disposto na Resolução RDC nº 546, de 30 de agosto de 2021, que exige que a eficácia e segurança do produto devem ser demonstrados por meio de dados clínicos (22). O guia em questão aponta que podem compor o processo de avaliação clínica diferentes dados, incluindo dados gerados a partir de pesquisa bibliográfica, dados obtidos de investigações clínicas específicas com o produto sob avaliação, além de dados gerados através da experiência clínica (22).

Para esta última categoria, é explicado que se refere ao uso clínico de dispositivos médicos fora do cenário de investigações clínicas, incluindo relatórios de vigilância pós-mercado, registros médicos, bancos de dados de eventos adversos e detalhes de ações corretivas de campo clinicamente relevantes (22). O guia indica que estes dados possuem valor por refletir a experiência de mundo real obtida em populações de pacientes e usuários maiores e mais diversas, em comparação com as investigações clínicas (22). Contudo, foi ressaltada a preocupação de que esses dados contenham informações suficientes, permitindo que se faça uma avaliação racional e objetiva com relação à segurança ou eficácia do dispositivo sob avaliação (22).

O referido documento, portanto, remete ao uso dos dados de mundo real no processo de avaliação clínica de dispositivos médicos e reconhece esta fonte de dados como admissível. No entanto, não emprega ou fornece definições para os termos dados e evidência de mundo real, tampouco explora requisitos de qualidade de dados, metodologias aplicáveis ou mesmo contempla os dados de mundo real obtidos por outras fontes como tecnologias vestíveis (dispositivos *wearable*), dados administrativos de sistemas de saúde, por exemplo.

Apesar da inexistência de definição formalmente estabelecida para o termo “dados de mundo real” no sistema regulatório brasileiro, ao se considerar as definições adotadas pelos diferentes atores no capítulo inicial deste trabalho, é possível identificar algumas iniciativas e fontes de dados de mundo real já disponíveis no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.

Dentre elas, destacam-se os dados obtidos por meio de Tecnovigilância, que se refere ao monitoramento de dispositivos médicos na fase pós-comercialização (66), ou seja, em cenário real de uso. Trata-se de um sistema de vigilância de eventos adversos e queixas técnicas de dispositivos médicos, no qual os detentores de registro de dispositivos médicos devem necessariamente notificar ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária a ocorrência de determinadas queixas técnicas e eventos adversos bem como situações de séria ameaça à saúde pública (66). Os serviços de saúde, representados pelos Núcleo de Segurança do Paciente, também devem notificar ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária os eventos adversos decorrentes da prestação do serviço de saúde (67). Atualmente, adota-se o Sistema de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa) para registro e monitoramento das notificações dos eventos associados a dispositivos médicos (21). O sistema Notivisa permite também a notificação voluntária por profissionais de saúde e cidadãos (21).

Ainda no cenário da Tecnovigilância, ressalta-se a atuação da Rede Sentinela na geração de dados de mundo real. Composta por instituições de saúde públicas e privadas, atua na vigilância de eventos adversos e queixas técnicas relativas aos produtos sujeitos à vigilância sanitária, incluindo, portanto, os dispositivos médicos (137). Tendo como objetivos, dentre outros, identificar, monitorar e comunicar os riscos decorrentes do uso desses produtos (138), a Rede Sentinela fornece de forma expressiva os dados de Tecnovigilância disponíveis para análise dos entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. De 2006 a 2013, por exemplo, a Rede Sentinela foi responsável por aproximadamente 60% do total de notificações recebidas (137).

O Registro Nacional de Implantes (RNI) também se destaca como importante iniciativa brasileira na captação de dados mundo real no escopo de dispositivos médicos. O RNI, estabelecido em 2018, é um sistema informatizado gerenciado pela Anvisa destinado ao registro dos procedimentos cirúrgicos para implantação de próteses osteoarticulares (quadril e joelho) e de *stents* coronarianos realizados no País (139). O RNI possibilitará a compilação dos dados de pacientes, dos produtos implantados, dos serviços de saúde envolvidos nos procedimentos e de desfechos de segurança e eficácia associados ao uso desses dispositivos médicos (139). O seu

"Módulo *Stent*" foi reconhecido como instrumento oficial do Registro do implante de *stents* pelos hospitais e respectivos médicos no âmbito do SUS (140). Embora ainda seja uma iniciativa descolada de um programa específico de uso das evidências de mundo real para aprimoramento e modernização do sistema regulatório brasileiro, tal como está sendo implementado por outros países, é uma iniciativa fundamental para o acompanhamento de segurança e eficácia de próteses osteoarticulares (quadril e joelho) e de *stents* coronarianos comercializados no Brasil e que pode incentivar ações futuras mais abrangentes.

Por fim, conforme apresentado em seções anteriores, a correta identificação de um dispositivo médico é um dos pontos críticos ao se trabalhar com dados de mundo real e é objeto de ações de agências regulatórias internacionais. No Brasil, encontra-se em progresso iniciativa relacionada à nomenclatura e identificação dos dispositivos médicos regularizados no País: a Identificação Única de Dispositivos Médicos (UDI). De acordo com a Resolução - RDC nº 591, de 21 de dezembro de 2021, a UDI é uma "sequência de caracteres numéricos ou alfanuméricos criada através de normas de identificação e codificação de dispositivos aceitos a nível mundial que "permite a identificação inequívoca de um dispositivo específico no mercado". (141). Dentro desta iniciativa, está previsto que a Anvisa providenciará uma base de dados UDI para reunir e disponibilizar ao público as informações de cada dispositivo médico, incluindo, por exemplo, sua nomenclatura GMDN, informações de fabricante e forma de apresentação comercial (141). Passa a ser obrigatório também que a UDI seja informada quando da notificação de evento adverso, queixa técnica ou ação de campo (141), propiciando assim a correta identificação dos dispositivos médicos afetados por esses eventos. A implementação da UDI ocorrerá em etapas (141) e será iniciada para os dispositivos médicos de maior risco, cuja disponibilização de informações está prevista para o segundo semestre de 2024 (141).

No contexto de avaliação de tecnologias em saúde do SUS, que inclui em seu escopo de trabalho a avaliação de dispositivos médicos, a aplicabilidade das evidências de mundo real também pode ser observada. Em 2017, foi publicado pela Conitec documento acerca das diretrizes metodológicas a serem consideradas na avaliação de desempenho de tecnologias em saúde. A avaliação de desempenho se destina a avaliar continuamente as tecnologias em saúde já incorporadas pelo SUS, numa perspectiva de vida real, para que possa ser recomendada sua manutenção ou descontinuidade para fins de otimização dos recursos financeiros disponíveis no âmbito do SUS (78).

O documento em questão faz referência ao termo “evidência de mundo real” em seção introdutória, ao tratar de efetividade clínica. Destaque é dado ao fato de que a epidemiologia dispõe de ferramentas para avaliar a efetividade clínica e que, eventualmente, será necessária a adoção de novos marcos regulatórios e organizacionais para que estudos adequados para captar o cenário de uso real sejam viáveis (78). É apontado ainda que diversos tipos de estudos podem ser utilizados para a finalidade de monitoramento de efetividade clínica e que os estudos de vida real devem ser realizados por partes isentas e sem conflito de interesse (78). Exemplifica-se que uma das fontes de dados pode ser aquela oriunda de dados administrativos (78). No entanto, a publicação da Conitec não traz definições claras para dados e evidência de mundo real tampouco especificidades sobre possíveis metodologias de estudos de mundo real, fontes de dados e cuidados metodológicos ou de qualidade de dados a serem considerados na avaliação das tecnologias de saúde no cenário de mundo real (78).

A Conitec, conforme disposto em notícia na sua página eletrônica, destacou o uso dos dados de mundo real como sendo um dos desafios do processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da próxima década, tema abordado no evento internacional promovido pela organização *Health International Assessment Internacional* (HTAi) em 2019, no qual foi participante (142). Nesta notícia, antecipou a implementação de diretriz quanto ao uso das evidências de mundo real como ferramenta de compartilhamento de riscos para fins de incorporação de tecnologias pelo SUS (142). Segundo essa abordagem, as evidências de mundo real seriam condição para incorporação de tecnologias cuja evidência disponível em literatura for limitada ou quando existirem incertezas quanto ao desempenho dos produtos no mundo real (143). Atualmente, pode ser observada a implementação desta abordagem de compartilhamento de risco, por exemplo, nas decisões de incorporação do fármaco delamanida para o tratamento de tuberculose multirresistente (144) e tuberculose com resistência extensiva e do fármaco tafenoquina para tratamento de pacientes com malária por *Plasmodium vivax* (145). Em ambos os casos, condicionou-se a incorporação à apresentação de dados de mundo real conforme preconizado pelo Ministério da Saúde (144,145).

Em novembro de 2021, o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde organizou uma chamada pública para projetos de Inovação em Métodos e Aplicação da Avaliação de Tecnologias em Saúde (146). No escopo dessa iniciativa, um dos projetos previstos é a elaboração de guias de boas práticas em avaliação e análise crítica de evidências de mundo real em avaliação de tecnologias em saúde (146). A iniciativa, ainda

em andamento, demonstra o interesse do Ministério da Saúde na temática e avanço do tema no sistema público de saúde brasileiro.

No Brasil, portanto, não existe a vedação acerca da aplicabilidade dos dados e evidências de mundo real seja na regulação sanitária de dispositivos médicos ou no processo de avaliação de tecnologias de saúde, que inclui a incorporação de dispositivos médicos. Pelo contrário, observa-se que os dados de mundo real compõem os processos de trabalho nesses dois campos da saúde pública brasileira. Além disso, o Brasil conta com iniciativas em andamento. Contudo, ao contrário de outros países, essas iniciativas não estão dentro de um programa dedicado ao tema dos dados e evidências de mundo real. Além disso, o País ainda não conta com arcabouço governamental regulatório ou orientativo que aborde o tema dos dados e evidências de mundo real de forma aprofundada e como estas poderiam ser usadas para decisões regulatórias.

5.8 Contribuições para o sistema regulatório brasileiro quanto ao uso das evidências de mundo real no campo dos dispositivos médicos

Ao se identificar as iniciativas institucionais e governamentais relacionadas às evidências de mundo real nos atores contemplados nesta análise documental, é possível contrastá-las com o cenário regulatório brasileiro, possibilitando o reconhecimento de pontos passíveis de aprimoramento no contexto nacional. Segundo essa perspectiva de análise, este capítulo apresenta as oportunidades de avanço do sistema regulatório brasileiro quanto ao uso das evidências de mundo real no campo dos dispositivos médicos.

Inicialmente, é de destaque o fato de que o tema tem sido formalmente considerado como estratégico pelos atores considerados nesta análise documental. A prioridade atribuída ao avanço das ações relacionadas aos dados e evidências de mundo real pode ser observada, por exemplo, pela inclusão do tema no planejamento estratégico, em planos de ação ou no estabelecimento de grupos de trabalho dos diferentes órgãos reguladores estudados. Deste modo, o estabelecimento do tema como pilar estratégico para o aprimoramento da regulação de dispositivos médicos seria o ponto de partida para aperfeiçoamento do sistema regulatório brasileiro. Esta prioridade poderia se concretizar, por exemplo, por meio da incorporação do tema pela Agenda Regulatória da Anvisa e, em âmbito mais amplo do sistema de saúde brasileiro, pelo Plano Nacional de Saúde.

De forma mais específica, oportunidades de aprimoramento dentro do escopo de ações de Vigilância Sanitária incluem aquelas relacionadas à elaboração de documentos orientativos, alterações do marco regulatório, ações relacionadas à captação de dados de mundo real, parcerias com outras partes interessadas e práticas de capacitação do corpo de trabalho, as quais serão apresentadas a seguir.

A elaboração de documentos orientativos acerca do uso das evidências de mundo real nas atividades pré-mercado é prática regulatória, adotada ou ainda em andamento, das autoridades reguladoras do Canadá, China, Estados Unidos, Japão e Reino Unido. No Brasil, conforme apresentado em seção anterior, não existe impeditivo legal para uso dos dados e evidências de mundo real na demonstração de segurança e eficácia de dispositivos médicos. Essa fonte de informação poderia ser incorporada tanto em desenhos de investigações clínicas quanto como fonte de evidência clínica complementar ou suplementar para pedidos de registro ou alterações de

dispositivos médicos. Assim, a elaboração de guia orientativo no qual constasse as definições adotadas pela Anvisa sobre o que se entende por dados e evidências de mundo real, usos admitidos no processo regulatório e considerações gerais sobre a adequabilidade dos dados de mundo real para fins regulatórios é uma das oportunidades de avanço da temática no Brasil.

No que se refere ao aperfeiçoamento do marco regulatório nacional, algumas iniciativas implementadas no exterior poderiam ser adaptadas ao contexto sanitário brasileiro, tais como a adoção do regime de aprovação condicional e o aprimoramento do sistema atual de Tecnovigilância.

O regime de aprovação condicional se refere, em linhas gerais, à aprovação regulatória condicionada à coleta de dados de segurança e eficácia em contexto real de uso como forma de acompanhamento ativo destes produtos. Conforme iniciativas adotadas pela China, pelo Japão e pelos Estados Unidos da América, essa ferramenta pode ser empregada especialmente para a regularização de dispositivos médicos inovadores, àqueles destinados a condições clínicas para as quais não existem alternativas terapêuticas satisfatórias ou produtos indicados para doenças raras, por exemplo. Nestes casos, pode haver dificuldade para execução de ensaios clínicos tradicionais (devido à baixa disponibilidade de pacientes para recrutamento) ou demora para obtenção de dados clínicos confirmatórios e de longo prazo de segurança e eficácia. Neste contexto, a aprovação condicional se daria na medida que dados de segurança e eficácia suficientes para uma determinação do perfil de risco e benefício do produto estivessem disponíveis para avaliação, condicionando a aprovação do dispositivo à apresentação de dados e evidências de mundo real em periodicidade previamente definida para fins de reavaliação dos dados de segurança e efetividade do produto uma vez aprovado.

No que concerne ao sistema atual de Tecnovigilância, este se apresenta notadamente como um sistema passivo, que depende principalmente da ação de atores externos para que sinais de segurança sejam identificados. O monitoramento pós-mercado brasileiro concentra-se no acompanhamento de queixas técnicas e eventos adversos, enquanto dados de efetividade, de forma geral, não são monitorados pelo órgão regulador. Estas importantes fragilidades do marco regulatório brasileiro dificultam o monitoramento adequado dos dispositivos médicos, em especial os implantáveis e de maior risco sanitário. Neste cenário, oportunidades de aprimoramento do marco regulatório brasileiro incluiria, por exemplo, o desenvolvimento de previsão legal que estabeleça situações nas quais o detentor do registro de dispositivo médico deva conduzir

investigações clínicas pós-mercado para monitoramento de seus produtos (determinados dispositivos implantáveis, por exemplo). Além disso, a regulamentação atual poderia ser revisada de forma a prever, além do sistema tradicional de tecnovigilância, a condução de atividades de vigilância pós-mercado de caráter sistemático e ativo, por meio do qual a empresa responsável pelo produto estabeleceria procedimentos e sistemas para coleta de dados de segurança e efetividade de forma ativa. Exemplos incluem o Plano de Vigilância Pós-mercado delineado na Diretiva Europeia de Dispositivos Médicos e a vigilância aprimorada e ativa previstas pela regulamentação dos Estados Unidos da América, os quais incluem como ferramenta de obtenção de dados de segurança e efetividade a busca de informações em literatura, condução de investigações clínicas pós-mercado ou obtenção de dados clínicos por meio de registros, dentre outros.

A disponibilidade de dados de mundo real no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária em âmbito federal se mostra essencialmente restrito ao cenário de notificações de segurança relacionado ao uso de dispositivos médicos, conforme apontado em capítulo anterior. Ao mesmo tempo, o SUS dispõe de uma variedade de aplicativos, bancos de dados e sistemas que compõem o Sistema Nacional de Informações em Saúde. Neste contexto, uma das oportunidades de aprimoramento do sistema regulatório brasileiro quanto ao uso dos dados de mundo real no campo dos dispositivos médicos passa pelo aperfeiçoamento dos sistemas de informação já existentes para obtenção de dados de segurança e efetividade de dispositivos médicos utilizados por usuários do SUS. Esses dados de mundo real poderiam ser empregados tanto com a finalidade de vigilância ativa quanto de monitoramento de efetividade dos dispositivos médicos em uso no Brasil.

Além disso, o aperfeiçoamento e avanço da captação e uso dos dados de mudo real na regulação de dispositivos médicos, conforme praticado pelas autoridades consideradas nesta pesquisa, envolve o trabalho conjunto com outros atores de interesse. Colaborações com universidades, centros de pesquisas e empresas, por exemplo, podem viabilizar a estruturação de redes de pesquisa, projetos piloto e desenvolvimento de métodos de coleta e avaliação de dados de mundo real. Mais especificamente, o trabalho conjunto com o Ministério de Saúde em suas diversas ramificações, tais como Conitec, Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, além de outros agentes relevantes como Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) e Conselho Nacional de Secretarias municipais de Saúde (Conasems) e órgãos que possuem interface com pesquisa (por exemplo, Ministério da Educação,

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), poderia culminar não apenas na elaboração de documentos orientativos e diretrizes sobre os critérios para uso dos dados e evidências de mundo real no âmbito do SUS, mas também no aperfeiçoamento e criação de sistemas para captação desses dados.

Por fim, o avanço das ações envolvendo dados e evidências de mundo real no campo regulatório não é viável sem que exista investimento na qualificação do corpo técnico da Anvisa e demais órgãos e instâncias do SUS para que iniciativas como as acima apontadas e outras relevantes para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária sejam implementadas. A qualificação envolve formação técnica e contratação de pessoal de perfil adequado ao propósito pretendido. O processo formativo pode envolver, por exemplo, tanto práticas tradicionais de aprendizagem como estruturação de cursos, quanto experiências práticas em órgãos reguladores no exterior. Por sua vez, se faz necessária a formação e contratação de pessoal na área de ciências de dados e áreas relacionadas.

5.9 Contribuições resultantes do *Workshop* Evidências de Mundo Real e Regulação Sanitária

O *workshop* "Evidências de Mundo Real e Regulação Sanitária" foi realizado no dia 09 de fevereiro de 2023, das 09 às 12:30h. O público foi composto essencialmente por especialistas e técnicos em regulação de diversas gerências da Anvisa. Ao todo, 103 participantes atenderam ao *workshop*, o qual contou com as seguintes apresentações: Evidências de mundo real e Regulação Sanitária; Dados e Evidências de Mundo Real sob a Perspectiva da Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED); Dados e Evidências de Mundo Real sob a Perspectiva da Gerência de Farmacovigilância (GFARM); Evidências de Mundo Real e Regulação Sanitária. O Registro Nacional de Implantes (RNI) é uma estratégia para a busca de evidências de mundo real?; e Guia sobre dados e evidências de mundo real na tomada de decisões regulatórias sob a perspectiva do Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (*Council for International Organizations of Medical Sciences* – CIOMS).

Na apresentação "Evidências de mundo real e Regulação Sanitária", conduzida pela pesquisadora deste estudo, foram abordados os conceitos gerais relacionados ao tema, conforme abordado por outros entes regulatórios em ambiente internacional. Além disso, foram apresentados os possíveis usos, os requisitos para que os dados de mundo real sejam apropriados para uso regulatório, o cenário internacional relacionado ao tema e iniciativas pontuais vivenciadas pela Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde. Para o contexto pré-mercado, destacou-se a possibilidade do uso dos dados de mundo real na geração da evidência primária de segurança e eficácia de produtos destinados a doenças raras, produtos de terapias avançadas ou para aqueles em que seja difícil randomizar pacientes a um grupo controle. Neste contexto, novas metodologias experimentais estão sendo aplicadas, o que exigirá do órgão regulador o conhecimento necessário para trabalhar com essa nova realidade. Já no contexto pós-mercado, os dados de mundo real coletados estão sendo cada vez mais empregados na transformação de um sistema de vigilância atual notadamente passivo para um sistema de vigilância ativa. Neste último, têm sido explorada maior diversidade de fontes de dados que tenham maior capacidade de geração de sinais de segurança e que possibilitem a captação de dados de efetividade. Ênfase foi dada para as principais vertentes de trabalho quanto às evidências de mundo real pelos órgãos reguladores considerados na apresentação: elaboração de guias orientativos, iniciativas de captação de dados de mundo real

e parcerias com outros atores de interesse (incluindo, por exemplo, universidades, hospitais, empresas e outras instâncias governamentais). Foi enfatizado que o avanço no tema ocorreu nos órgãos reguladores que adotaram medidas institucionais relacionadas a dados e evidências de mundo real. Este reconhecimento institucional se deu pelo estabelecimento de grupos de trabalho, incorporação do tema em planejamento estratégico ou planos de ação. Além disso, o desenvolvimento do tema requer a interlocução com outras instâncias de governo, universidades, centros de saúde e empresas.

Na sequência, procedeu-se com a apresentação "Dados e Evidências de Mundo Real sob a Perspectiva da Gerência-Geral de Medicamentos", realizada por representante da GGMED e GGTIN. Foi destacada a evolução do modelo regulatório de medicamentos, a qual passou por diferentes enfoques ao longo dos anos. Hoje, esse modelo é pensado sob a perspectiva de controle ao longo do seu ciclo de vida. Neste contexto, a coleta ativa de dados de mundo real para fins de monitoramento é uma realidade em âmbito internacional. Exemplos incluem a iniciativa do Sistema Sentinela, do FDA, e a iniciativa DARWIN, da EMA. As evidências de mundo real geradas por essas iniciativas podem ser empregadas para tomada de decisão, avaliação do perfil de risco e benefício dos produtos sujeitos à vigilância sanitária e avaliação de resultados de políticas regulatórias, por exemplo. Foi ressaltada a preocupação com a qualidade dos dados para que tais usos sejam viáveis. Deste modo, para a viabilização dessas iniciativas, existe a necessidade de um esforço inicial para padronização dos dados, o que demanda trabalho de muitos anos e forte engajamento entre os parceiros envolvidos. Especificamente para o contexto de aprovação de medicamentos, as evidências de mundo real têm sido empregadas para aprovações regulatórias da FDA e da EMA, por exemplo, seja para aprovação de medicamentos, alterações pós-mercado ou para estipular condições de aprovação. A elaboração de guias orientativos compõe parte das ações desses órgãos reguladores no avanço do tema. No que diz respeito ao cenário brasileiro, evidenciou-se que a Resolução - RDC nº 753, de 28 de setembro de 2022, que dispõe sobre o registro de medicamentos novos, inovadores, genéricos e similares passou a admitir a apresentação evidências de vida real como fonte de evidências de segurança e eficácia na regularização desses produtos. Além disso, foram apresentados projetos em andamento relacionados ao avanço do tema na área de medicamentos, incluindo a elaboração de guias e o já existente mecanismo regulatório de aprovação condicional por meio do termo de compromisso.

A terceira apresentação contemplou a perspectiva da Gerência de Farmacovigilância. Foi pontuado que os dados de mundo real já são a realidade de trabalho da Farmacovigilância. Contudo, o desafio se encontra em como melhorar os processos para aprimorar a etapa de vigilância e como empregá-los no momento do registro. Embora a farmacovigilância conte com o sistema de notificação voluntária, é desejável a incorporação de outras fontes de dados de mundo real. Hoje existe uma base de dados mundial bastante robusta, coordenada pela Organização Mundial da Saúde, baseada no método da vigilância passiva. Foi pontuada a relevância de se dedicar também à farmacovigilância ativa. Algumas iniciativas relacionadas ao uso dos dados e evidências de mundo real no Brasil, no contexto da Farmacovigilância, incluem, por exemplo, o sistema Vigimed e o sistema de Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI). Foi destacado que existem diversas oportunidades de avanço. A Anvisa participa de um grupo de Farmacovigilância de vacinas para a COVID-19 no âmbito do *International Coalition of Medicines Regulatory Authorities* (ICMRA). Também possui interações com o *Uppsala Monitoring Centre*, da Organização Mundial da Saúde, o qual possui projetos de identificação única de medicamentos (IDMP) e de classificação de medicamentos (*WhoDrug*) e que permitirão evoluções no sistema atual Vigimed. A Farmacogilância também participa em diversos grupos de trabalho do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH). Pontou-se que para atingir um cenário regulatório confortável no que se refere aos diversos aspectos dos dados de mundo real, desafios incluem o trabalho com fontes de dados emergentes (registros eletrônicos de saúde e planos de saúde, por exemplo) e o avanço em métodos ainda experimentais tais como captação de dados a partir de mídias sociais, fóruns online, aplicativos de notificação, uso de inteligência artificial, dentre outros. O órgão regulador será exigido, portanto, de conhecimentos acerca de métodos computacionais, gerenciamento de dados.

A quarta apresentação, realizada por representante da GETEC, tratou do Registro Nacional de Implantes. Trata-se de iniciativa de captação de dados de mundo real de pacientes submetidos a artroplastia de quadril e de joelho além de angioplastia coronária com colocação de *stent*. Foi traçado um panorama histórico internacional acerca dos registros de procedimentos ortopédicos, mais especificamente de joelho e quadril. Esses registros fornecem importantes informações de segurança e eficácia, tais como taxa de revisão cirúrgica de acordo com o tipo de implante. No Brasil, irregularidades no mercado de próteses (Operação Metalose, Máfia das Próteses, por exemplo) motivaram a implementação de medidas regulatórias. Em decorrência das

irregularidades relacionadas à Máfia das Próteses a Anvisa ficou responsável pela iniciativa do Registro Nacional de Implantes (RNI). O sistema foi desenvolvido com a participação dos principais usuários (profissionais da área médica, serviços de saúde) além de áreas da Anvisa, incluindo a Tecnovigilância, área de serviços e de registro da Anvisa, dentre outros. No caso dos procedimentos coronários, o condicionamento de recebimento de fomento pelo Ministério da Saúde à participação no RNI foi um estímulo para que os serviços de saúde integrassem o Registro. Deste modo, atualmente foram contabilizados mais registros no campo da angioplastia coronária do que no campo da ortopedia. Foi ressaltado que os registros são instrumentos de grande relevância na avaliação do desempenho de dispositivos médicos e propiciam uma coorte para monitoramento de diversos produtos regulados pela Anvisa no contexto real de uso.

Finalizando a sequência de apresentações, foi apresentado o andamento do trabalho de representante da Anvisa junto ao Grupo de Trabalho do Conselho *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS), vinculado à Organização Mundial da Saúde e à Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO). O grupo de trabalho em questão está desenvolvendo um documento orientativo sobre dados e evidências de mundo real na tomada de decisões regulatórias. Neste contexto, foi compartilhada a missão e o histórico de atuação do CIOMS assim como informações gerais do guia orientativo, incluindo seus objetivos, composição e conteúdo. No que se refere ao conteúdo, foi apresentada a estrutura geral do guia. O escopo do guia é amplo, provendo recursos não apenas para agências reguladoras, mas também instituições de avaliação de tecnologias de saúde e saúde pública no geral. O documento se propõe a harmonizar práticas e discutir as principais questões éticas relacionadas ao tema. Ressaltou-se a importância do capítulo referente às questões éticas. O emprego dos dados de mundo real no campo regulatório requer atenção quanto ao possível uso e compartilhamento de dados sem consentimento do cidadão. Além disso, justiça, equidade e imparcialidade são princípios a serem considerados ao se tratar com os dados de mundo real. Por fim, provocou-se a reflexão acerca de problemas práticos que podem surgir a partir de conflitos entre o uso de dados de mundo real e questões éticas: neste caso, quem pode e deve solucionar tais conflitos? Por fim, foi discutida a importância da governança dos dados. É necessário se obter uma boa governança de dados. Neste contexto, diversidade de estruturas organizacionais, capacidade de pessoal e sistemas transparentes para registro de estudos e banco de dados são aspectos abordados no guia sob elaboração.

Ao final das apresentações, foi aberta a discussão com demais participantes do evento, que puderam enviar suas dúvidas ou comentários sobre as apresentações realizadas previamente. A discussão abordou a preocupação quanto à proteção de dados pessoais, incluindo a possibilidade de acesso a dados de mundo real por meio de sistemas de inteligência artificial não oficiais. Também foi discutida a importância da elaboração de guias orientativos, que estabeleçam critérios para aceitação de uso de evidências de mundo real para submissões regulatórias e em quais situações a incorporação de dados de mundo real para suportar novas indicações terapêuticas ou novas petições de registro seria aceitável.

Discutiu-se a relevância das evidências de mundo real como condição de aprovação de produtos para os quais o nível de evidência apresentados para pedidos de registro são naturalmente mais baixos, tais como aqueles produtos destinados a doenças raras. Neste contexto, a coleta de evidências de mundo real como condição de aprovação se mostra fundamental. Além disso, foi discutido o papel deste tipo de evidência nos processos posteriores à aprovação, incluindo a etapa de precificação de medicamentos. Neste sentido, a participação da Anvisa no processo de coleta e análise de dados é relevante. Exemplos no exterior existem, tal como o modelo Sentinela adotado pela FDA. Entendeu-se que ainda existe um amplo campo de captação de dados de mundo real que a Anvisa poderia explorar para ter maior autonomia em suas análises.

Foi discutida também a multidisciplinaridade exigida para avanço do tema, o que aponta para a necessidade de contratação de pessoal especializado não apenas em saúde, mas também em outras áreas do conhecimento em especial ciências de dados, sistemas de informação. Por fim, foi pontuado que além de se organizar uma estrutura para trabalho com esses dados, desafios adicionais relevantes incluem as questões éticas e participação social. Deste modo, é indispensável que esses aspectos sejam levados em consideração quando do avanço do tema.

Em resumo, o evento possibilitou a disseminação do conhecimento e debate sobre o uso dos dados e evidências de mundo real no campo da regulação sanitária. Tradicionalmente obtidas no contexto pós-mercado, esse tipo de evidência tem sido cada vez mais empregado nas outras fases de desenvolvimento dos produtos objeto de regulação sanitária. No que se refere ao contexto regulatório brasileiro, identificou-se que a Anvisa conta com diversas oportunidades de avanços. Exemplos incluem elaboração de guias que elucidem as situações nas quais esses dados podem ser empregados (tais como para aprovação de novas indicações de uso e aprovação de produtos destinados a doenças raras), possíveis metodologias de análise que podem ser adotadas

(uso como controle histórico na avaliação de estudos clínicos de braço único, por exemplo) e requisitos de qualidade e integridade para que os dados de mundo real possam ser empregados para a finalidade regulatória. Outras oportunidades de avanço contemplam o aprimoramento do sistema de monitoramento pós-mercado, de forma a incluir metodologias emergentes e adoção de um paradigma de monitoramento ativo. Destacou-se, também, a relevância de eventual participação da Anvisa no processo de coleta e análise de dados, tal como nos modelos da Iniciativa Sentinela (FDA) e Darwin (União Europeia), que possibilitaria à Anvisa maior autonomia em suas análises durante todo o ciclo de vida dos produtos sob seu escopo de atuação. Por fim, desafios associados ao avanço do tema incluem as questões éticas de gerenciamento desses dados, a participação social e a necessidade de capacitação do corpo técnico para que possua atuar com excelência neste campo regulatório.

Após finalizado o *workshop*, foi elaborado um relatório final contendo um resumo das apresentações e pontos abordados na discussão com os servidores. Este relatório foi encaminhado para a Gerência-Geral de Conhecimento, Inovação e Pesquisa para que o evento fosse devidamente documentado.

6 Discussão

Esta foi a primeira pesquisa brasileira, até onde sabemos, que teve como objetivo analisar de forma abrangente o arcabouço regulatório acerca do uso das evidências de mundo real na área de dispositivos médicos. Como resultado, foi obtido o mapeamento dos principais conceitos relacionados ao tema, das potencialidades e limitações inerentes a este tipo de evidência, dos principais usos dos dados e evidências de mundo real na regulação de dispositivos médicos; dos diferentes requisitos relacionados à adequabilidade desses dados para que sua aplicação seja viável e do panorama regulatório aplicável ao tema, considerando as perspectivas regulatórias internacional e nacional. A partir deste mapeamento, foram identificadas as oportunidades de aprimoramento do sistema regulatório brasileiro quanto ao uso das evidências de mundo real no campo dos dispositivos médicos. Paralelamente, além da produção desta dissertação, foi conduzido outro produto técnico no formato de evento (*workshop*), o qual disseminou e discutiu, no âmbito da Anvisa, o conhecimento técnico-científico oriundo desta pesquisa.

A determinação dos conceitos associados aos termos dados e evidências de mundo real é fundamental para que um órgão regulador estabeleça e manifeste o seu posicionamento acerca do tema. É importante explicar que apesar de serem termos recentes, a literatura aponta que não são novidade (147). Embora os dados e evidências de mundo real já sejam tradicionalmente explorados no campo da epidemiologia, o uso desses termos tem sido atualmente explorado no contexto regulatório, sendo empregados normalmente por aqueles que trabalham com desenvolvimento e estudo de produtos relacionados à saúde ou fornecedores e pagadores de assistência em saúde (7). Embora a origem desses termos não seja precisa, parecem ter sido usados para enfatizar o contraste com relação aos dados tradicionalmente empregados pelas autoridades reguladoras para avaliação de segurança e eficácia dos produtos sob os seus escopos de atuação, majoritariamente obtidos de estudos clínicos controlados e que, consequentemente, possuem limitações quanto à generalização de resultados para populações mais amplas.

É de destaque que houve uma clara convergência entre as autoridades reguladoras compreendidas por esta pesquisa no que se refere ao que se entende por dados e evidências de mundo real, tendo sido seguida, em linhas gerais, as definições e exemplos estabelecidos pela agência reguladora FDA por volta de 2017. Os achados desta pesquisa apontam que dados de mundo real podem ser entendidos como aqueles dados de estado de saúde de um paciente ou de

assistência em saúde obtidos no uso rotineiro de um dado dispositivo médico. Evidência de mundo real, por sua vez, pode ser entendida como sendo a evidência obtida da análise dos dados de mundo real.

Observa-se que a característica determinante para que um dado seja considerado de mundo real é que este seja de natureza observacional, obtido no uso rotineiro de um dado dispositivo médico, ou seja, de acordo com a conduta médica de rotina. Os dados obtidos por registros eletrônicos de saúde, dados obtidos em registros de produtos ou doenças, dados gerados por pacientes ou desfechos reportados por pacientes, dados de reembolso e dados administrativos de seguros ou planos de saúde e dados de saúde gerados por outras fontes, tais como dispositivos móveis ou *wearables,* foram os mais frequentemente citados pelas autoridades consideradas. Contudo, os dois primeiros são os mais frequentemente referenciados nos documentos analisados, uma vez que são meios mais sistematizados e estruturados para coleta de informações dos pacientes.

Nota-se também que foram adotadas definições bastante abrangentes para os conceitos de dados e evidências de mundo real. A adoção de definições amplas tem como consequência prática, conforme captado por este estudo, versatilidade e variedade tanto no que concerne aos diferentes usos considerados pelos órgãos reguladores quanto às diversas metodologias para geração de evidência.

No que concerne aos diferentes usos dos dados e evidências de mundo real pelas autoridades consideradas nesta pesquisa, os achados evidenciam alguns pontos relevantes. Em primeiro lugar, observou-se que embora os dados de mundo real já sejam tradicionalmente obtidos e empregados no contexto pós-mercado (por meio dos sistemas de vigilância de notificações e investigações clínicas pós-mercado, por exemplo), eles têm permeado as fases anteriores de desenvolvimento e aprovação de dispositivos médicos. Na etapa inicial de desenvolvimento desses produtos, observou-se o reconhecimento de seu uso para planejamento de investigações clínicas ou identificação de novas hipóteses científicas. Já nas outras etapas do ciclo de vida, têm sido considerados na geração da evidência primária de segurança e eficácia de dispositivos médicos ou como fonte de evidência complementar para fins de regularização e alteração desses produtos. Exemplos incluem seu uso para ampliação ou alteração de indicações e instruções de uso já aprovadas uma vez que depois de aprovados os produtos podem ter conhecidos novos usos, benefícios clínicos ou mesmo contraindicações. Mesmo no contexto pós-mercado, em que os dados de mundo real já são historicamente considerados, esta pesquisa evidenciou que existem iniciativas

para o aprimoramento do sistema de vigilância dos dispositivos médicos já aprovados para comercialização. As diferentes iniciativas caracterizam-se pela adoção de fontes distintas de dados, incluindo, por exemplo, dados obtidos por registros e nos serviços de saúde, bem como dados de efetividade além dos dados de segurança já tradicionalmente recebidos. Na prática, têm sido buscadas e implementadas formas de monitoramento ativo em contraste ao sistema usual que tem caráter essencialmente passivo uma vez que depende de notificações de outros atores do sistema de saúde.

No que diz respeito à perspectiva das diversas metodologias para geração de evidência empregando dados de mundo real, foi possível identificar que as evidências de mundo real podem ser obtidas a partir de diferentes desenhos de estudo. Podem, por exemplo, ser oriundas de investigações clínicas pragmáticas (148) ou de estudos observacionais tradicionais. Ainda, os dados de mundo real podem ser empregados como controle externo (seja histórico ou concorrente), como fonte de informação para a definição de um critério de desempenho objetivo ou meta de desempenho. Essas últimas abordagens são especialmente importantes para os casos nos quais existe a dificuldade para o emprego de grupos controle concorrentes e randomizados em investigações clínicas.

Apesar da versatilidade de uso dos dados de mundo real no contexto regulatório, algumas das principais limitações associadas ao uso dos dados de mundo real nesse campo se refere às preocupações oriundas do cenário em que os dados são captados, uma vez que nem sempre os dados são captados para fins de pesquisa. Integridade dos dados, padronização na sua coleta e aspectos relacionados à representatividade da população avaliada, por exemplo, são pontos captados por este estudo como aspectos considerados relevantes para avaliar a adequabilidade desses dados para seus diferentes usos na regulação sanitária. Alguns dos atores pesquisados manifestaram seu entendimento acerca da adequabilidade dos dados de mundo real para uso regulatório. De forma geral, cada autoridade elaborou critérios gerais próprios, não tendo sido observada convergência regulatória na mesma extensão que ocorreu no âmbito das definições adotadas pelos diferentes entes reguladores. Ainda assim, é possível identificar diversas preocupações e orientações em comum. Pontos gerais de convergência incluem questões relacionadas a transparência, relevância e confiabilidade.

A transparência passa pela necessidade de estabelecimento de protocolos de estudos ou de plano de análise estatística de forma prévia à condução das análises dos dados de mundo real.

A relevância, por seu turno, envolve diferentes aspectos que incluem a representatividade da população na qual os dados foram captados para a população de interesse regulatório, se os desfechos considerados para análise são adequados para a questão regulatória sob avaliação, e se é possível considerar fatores confundidores. A confiabilidade, por fim, está ligada à qualidade e inclui a forma como os dados são coletados, armazenados e analisados. Envolve, por exemplo, a existência de dicionários de definições e métodos estabelecidos para coleta e análise de dados.

É importante frisar que, quando disponíveis, nem todos os dados de mundo real cumprirão todos os requisitos estabelecidos pelos órgãos reguladores. Isso porque, de forma geral, não foram originalmente coletados para fins regulatórios ou de pesquisa. Além disso, existe uma diversidade de fontes de dados de mundo real e de finalidades de seu uso no campo regulatório, de modo que os entendimentos manifestados pelos órgãos reguladores possuem caráter geral e não taxativo. Como consequência, é exigido do órgão regulador que este conduza uma avaliação caso a caso. Neste cenário, fica imposto à agência reguladora o desafio da uniformização de análise dentro da mesma instituição, bem como a necessidade de convergência de entendimentos entre os diferentes órgãos reguladores. Deste modo, o desenvolvimento de ferramentas apropriadas para avaliação dos dados de mundo real se mostra relevante.

Além dos requisitos relacionados à adequabilidade dos dados de mundo real, um desafio adicional e específico do campo de dispositivos médicos foi referenciado pelas autoridades do Estados Unidos, China e Japão. Essas instituições apontam a necessidade de correta identificação do produto utilizado (6,18,83) quando da análise dos dados de mundo real. Nesse contexto, o uso de terminologias harmonizadas e sistemas de identificação dos dispositivos médicos utilizados pelos pacientes se mostra de fundamental importância. Registra-se que a Identificação Única de Dispositivos Médicos (UDI- *Unique Device Identifier*) é uma das ferramentas internacionais desenvolvidas para a identificação inequívoca dos diferentes dispositivos médicos do mercado. Trata-se de sequência de caracteres criada através de normas de identificação e codificação aceitos em nível mundial que permite a identificação inequívoca de um dispositivo específico no mercado (141). O avanço do aproveitamento dos dados de mundo real pelos órgãos reguladores passa pela implementação da UDI e de uso de sistemas de associem a UDI aos dados de segurança e eficácia dos pacientes, conforme demostrado pelas iniciativas da FDA e Health Canada (108,115). A UDI tem sido objeto de implementação também pela Anvisa, conforme apresentado no Capítulo 5.7.

Também, outra limitação relacionada aos dados de mundo real se dá devido à natureza observacional desse tipo de dado. Existe o entendimento geral que, a princípio, dados observacionais não seriam adequados para o estabelecimento de relações causais e preocupação com seu uso para avaliação de segurança e eficácia de intervenções médicas (149). Por isso, seu uso para fins regulatórios seria limitado. Contudo, é importante destacar que as evidências de mundo real podem ser obtidas por diferentes metodologias, incluindo um espectro de possibilidades que variam entre os desenhos de estudo observacionais e experimentais controlados por randomização (147). Exemplos já mencionados anteriormente incluem investigações clínicas pragmáticas e investigações controladas por um grupo controle externo derivado de dados de mundo real (147). Algumas dessas metodologias têm desempenhado papel fundamental na avaliação de produtos cuja randomização é impraticável, conforme previsto pelas autoridades reguladoras consideradas nesta análise. Além disso, outro fator a ser considerado quando da avaliação da causalidade empregando dados de mundo real é o prognóstico, ou seu determinismo causal (150). Este se refere ao prognóstico esperado "a uma associação exposição-resultado com base no conhecimento disponível" (150, tradução nossa). Por exemplo, a avaliação de produtos destinados a tratamento de doenças reconhecidamente fatais em curto prazo para as quais existe uma taxa de mortalidade bem conhecida e uniforme pode ser realizada empregando-se um controle externo de mundo real fornecendo resultados legítimos (150). Deste modo, ainda que sejam coletados em contexto observacional, os dados de mundo real podem gerar evidência científica válida para fins regulatórios.

Ao se analisar o panorama internacional considerado para esta pesquisa, observou-se que os países estudados se encontram em diferentes níveis de maturidade e avanço quando se trata do trabalho com dados e evidências de mundo real. Apesar da existência de diferenças regionais, pode-se entender que o trabalho no cenário dos dados e evidências de mundo real tem sido explorado e entendido como prioridade pela maior parte dos atores estudados. Essa prioridade se manifesta pela incorporação do tema em ações estratégicas dos diferentes órgãos reguladores desta análise documental, incluindo planos de ação, estabelecimento de grupos de trabalho e inclusão do tema em projetos de pesquisa. Adicionalmente, em linhas gerais, identificou-se que as iniciativas regulatórias de avanço no campo dos dados e evidências de mundo real incluem a elaboração de documentos orientativos, alterações do marco regulatório, ações relacionadas à captação de dados

de mundo real e parcerias com outras partes interessadas de forma a se estabelecer uma infraestrutura de geração de evidências de mundo real.

A elaboração de guias orientativos se mostrou um dos pilares das ações no campo dos dados e evidências de mundo real para fins regulatórios. Cinco dos seis atores internacionais considerados para esta pesquisa publicaram seus entendimentos na forma de guia, sendo a União Europeia a exceção. De forma geral, as orientações abrangem tanto as aplicações reconhecidas para os dados e evidências de mundo real em submissões regulatórias quanto seus requisitos de transparência, relevância e confiabilidade. O Quadro 7 apresenta os guias publicados pelos atores contemplados na análise documental.

Quadro 7 - Guias orientativos publicados pelos atores considerados na análise documental

País/Autoridade Reguladora	**Documentos Orientativos**
Canadá / Health Canada	*Elements of Real-World Data/Evidence Quality throughout the Prescription Drug Product Life Cycle*
	Guidance on clinical evidence requirements for medical devices: Clinical data and evaluation
China / CMDE	Diretrizes Técnicas para a Avaliação Clínica de Dispositivos Médicos utilizando dados do mundo real[1]
	Princípios Orientadores para Aprovação Condicional de Dispositivos Médicos[2]
Estados Unidos / FDA	*Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices*
	Examples of Real-World Evidence (RWE) Used in Medical Device Regulatory Decisions.
Japão / PMDA	*Points to Consider for Ensuring the Reliability in Utilization of Registry Data for Applications Registry*
	Basic principles on Utilization of Registry for Applications
Reino Unido / MHRA	*MHRA guidance on the use of real-world data in clinical studies to support regulatory decisions*
	MHRA guideline on randomised controlled trials using real-world data to support regulatory decisions

Fonte: *Health Canada*, Canadá (85,101) ; CMDE, China(83,96); FDA, Estados Unidos da América (6,92); PMDA, Japão (18,102); MHRA, Reino Unido(84,90)

[1] Tradução simples do original em chinês: 真实世界数据用于医疗器械临床评价技术 指导原则（试行）
[2] Tradução simples do original em chinês: 医疗器械附条件批准上市指导原则

Sob o escopo das alterações de marco regulatório, foi possível concluir que um dos importantes usos das evidências de mundo real é aquele destinado à avaliação de produtos para doenças raras ou ainda para os dispositivos médicos inovadores destinados a patologias ainda sem alternativas terapêuticas satisfatórias. Nestes casos, diferentes órgãos reguladores têm empregado a modalidade de aprovação condicional. Segundo essa abordagem, desde que exista uma evidência clínica inicial e suficiente de segurança e eficácia, é solicitada a obtenção de dados e evidências de mundo real no cenário pós-mercado como condição para aprovação de tais produtos. Assim, a aprovação condicional se mostra como uma das ferramentas regulatórias possíveis para a viabilização do acesso da população a esses dispositivos, os quais teriam seu desenvolvimento clínico inviabilizado ou atrasado até que fosse possível a condução de investigações clínicas empregando-se metodologias tradicionais. Trata-se de uma possível ferramenta para modernização e aprimoramento do modelo tradicional de regulação, que por sua vez exige maior conexão entre as etapas pré e pós-mercado. Destaca-se que no Brasil não existe ainda implementado um programa de aprovação condicional no campo de dispositivos médicos.

Outra principal vertente do aprimoramento regulatório por meio dos dados de mundo real no panorama dos dispositivos médicos se dá por ações relacionadas à captação de dados de mundo real, que podem estar relacionadas a parcerias com outras partes interessadas ou serem conduzidas de forma independente pelos órgãos reguladores. Tipicamente associadas ao aprimoramento da vigilância pós-mercado, essas ações envolvem o aproveitamento de fontes mais diversas de dados além das tradicionalmente empregadas nos sistemas de vigilância, considerando maior volume de dados. Os esforços permitem a evolução do atual sistema de vigilância, que tem caráter essencialmente passivo (pois depende de notificações), para um sistema ativo. Como consequência, possibilita-se melhor detecção de sinais de segurança além da obtenção de dados de efetividade. Exemplos de destaque incluem a expansão da rede sentinela no Canadá (104), o novo regulamento europeu de dispositivos médicos que aprimorou o pós-mercado e estimulou a condução de registros na União Europeia (133) e a rede NEST nos Estados Unidos (117).

A realidade brasileira no campo dos dados de mundo real de dispositivos médicos para aplicação regulatória, por outro lado, ainda se encontra incipiente quando comparada aos demais entes avaliados nesta pesquisa. A escassez de resultados ao se buscar por documentos da Anvisa que tratem de dados e evidências de mundo real, conforme detectado por esta pesquisa, corrobora esta realidade. Apesar de ter sido identificado que os dados de mundo real já compõem os processos

de avaliação de segurança e eficácia dos dispositivos médicos regulados pela Anvisa tanto no contexto pré-mercado quanto no pós-mercado, o Brasil se encontra em estágio anterior aos atores internacionais considerados nesta análise documental.

A comparação entre o panorama nacional e internacional relacionado aos dados e evidências de mundo real na regulação de dispositivos médicos permitiu a identificação de oportunidades de aprimoramento do sistema regulatório brasileiro. Resumidamente, foram propostos os seguintes pontos, apresentados previamente no Capítulo 5.8: estabelecimento do tema como pilar estratégico para o aprimoramento da regulação de dispositivos médicos; elaboração de documentos orientativos; adoção do regime de aprovação condicional; aprimoramento do sistema atual de tecnovigilância; aperfeiçoamento e aproveitamento dos sistemas de informação já existentes para obtenção de dados de segurança e efetividade de dispositivos médicos utilizados por usuários do SUS; colaboração com atores externos (universidades, centros de saúde, empresas); e qualificação de pessoal.

Inicialmente, pontua-se que o reconhecimento dos dados e evidências de mundo real como pilar estratégico para o aprimoramento da regulação de dispositivos médicos não apenas alinharia a Anvisa aos esforços dos demais entes regulatórios internacionais considerados nesta pesquisa como seria o ponto de partida para que as outras ações de aprimoramento regulatório propostas sejam viabilizadas. Neste momento, a Anvisa não conta com definições formais ou guias orientativos sobre a aceitabilidade dos dados e evidências de mundo real para fins regulatórios na área de dispositivos médicos. Tampouco contempla iniciativas específicas para desenvolvimento deste tema na Agenda Regulatória da Anvisa para o triênio 2021 a 2023.

Importante destacar, conforme identificado quando da execução do evento (*workshop*), que o tema de estudo tem avançado em outros campos de atuação da Anvisa. Especificamente na área de medicamentos podem ser citados alguns exemplos. Dentre eles, a existência do mecanismo de aprovação condicional no campo dos medicamentos (denominada Termo de Compromisso), a participação da Anvisa em grupos do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) que possuem interface com o tema, a pretensão de elaboração de curso de formação na área de medicamentos e a publicação, em setembro de 2023, do guia orientativo "Guia de boas práticas para estudos de dados do mundo real Guia nº 64/2023 – versão 1" (151). O tema também tem avançado no âmbito da Conitec, conforme relatado no Capítulo 5.8. Além de estar em andamento uma chamada pública para projetos de

elaboração de guias de boas práticas para avaliação de evidências de mundo real em avaliação de tecnologias em saúde (146), destaca-se o já existente mecanismo de incorporação de tecnologias sob a condição de captação subsequente de dados de mundo real para acompanhamento dos produtos incorporados (142,143).

Deste modo, é possível aproveitar boas práticas e aplicações já em uso tanto na Anvisa no campo de medicamentos quanto na Conitec, além de se conceber a união de esforços entre diferentes campos de atuação do SUS em pontos que sejam de interesses convergentes. Evidencia-se, neste contexto, o mecanismo da aprovação condicionada à obtenção de dados de mundo real, em uso nas duas instâncias citadas anteriormente como forma de aprovação de produtos. Esta ferramenta, se aplicada no campo regulatório de dispositivos médicos, beneficiaria a população por viabilizar de forma mais ágil a regularização de produtos inovadores ou àqueles destinados a populações com condições clínicas raras ou sem alternativas terapêuticas satisfatórias.

Já no contexto pós-mercado, algumas particularidades precisam ser levadas em consideração para que ações de aprimoramento do sistema atual de tecnovigilância e de aperfeiçoamento e aproveitamento dos sistemas de informação já existentes para obtenção de dados de segurança e efetividade de dispositivos médicos utilizados por usuários do SUS mencionadas no Capítulo 5.8 sejam viáveis. Uma das dificuldades encontradas no contexto nacional é aquela relacionada à nomenclatura empregada para se identificar os diferentes tipos de dispositivos médicos em uso no País, a qual, se harmonizada, permitiria a agregação e análise de dados de mundo real oriundas de diferentes instâncias do sistema de saúde brasileiro. Contudo, observa-se que a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), a Anvisa e o Ministério da Saúde empregam sistemas de nomenclatura distintos. Enquanto a Anvisa adota o padrão de nomenclaturas internacional GMDN (*Global Medical Device Nomenclature*), a ANS considera a Terminologia Única da Saúde Suplementar (TUSS) e o Ministério da Saúde considera diferentes sistemas de nomenclatura, a depender da base de dados considerada (152).

Além disso, em um contexto mais amplo do SUS, verifica-se que a obtenção de dados clínicos de mundo real advindos do uso de dispositivos médicos pela população brasileira também se encontra em cenário limitado. Dos mais de 260 sistemas e aplicativos disponibilizados pelo Departamento de Informática do SUS (Datasus), apenas 12 fornecem dados relacionados a dispositivos médicos (153). Ainda, geram dados essencialmente administrativos e financeiros (153) o que limita seu uso para geração de evidências de segurança e eficácia.

Apesar dessa limitação, destacam-se os esforços atualmente empregados no SUS no âmbito da transformação digital da saúde no País. Este campo está intimamente relacionado ao cenário de dados de mundo real uma vez que diversas iniciativas envolvem a captação de análise de dados do dia a dia dos usuários do SUS. Mais especificamente, ressalta-se a criação da Rede Nacional de Dados em Saúde (RNDS). Instituída em 2020, trata-se de uma estrutura "voltada à integração e à interoperabilidade de informações em saúde entre estabelecimentos de saúde públicos e privados e órgãos de gestão em saúde dos entes federativos, para garantir o acesso à informação em saúde necessário à continuidade do cuidado do cidadão" (154). Prevê-se que essa plataforma seja empregada, além de outras finalidades, para fins regulatórios e de vigilância em saúde (154). É possível vislumbrar, assim, que a RNDS poderia ser empregada como plataforma de coleta dados de mundo real referentes a dispositivos médicos em uso pelos usuários do SUS.

Além disso, a Anvisa está implicada em diversos níveis nas mais diferentes iniciativas da Estratégia de Saúde Digital para o Brasil, incluindo, dentre outras ações, a participação no desenvolvimento de iniciativas de Vigilância em Saúde (155). Nesta ação espera-se que sejam expandidos os serviços da RNDS de forma a contemplar registros de interesse da vigilância sanitária (155). Existe, portanto, um cenário favorável para o aproveitamento dos dados de mundo real no SUS. Contudo, para que seja explorada toda a potencialidade de geração de dados propiciada pelo SUS, tanto para fins regulatórios quanto para outras finalidades, requer-se diálogo e articulação entre as diferentes instâncias da saúde no País. Neste contexto, interoperabilidade de sistemas e planejamento conjunto se fazem necessários.

Ressalta-se ainda que, entre as preocupações que devem nortear futuras iniciativas brasileiras no campo regulatório dos dados e evidências de mundo real, devem também ser consideradas questões relacionadas à proteção de dados pessoais, privacidade, ética e participação social. No que tange à proteção de dados pessoais e privacidade, o Brasil já conta com um arcabouço normativo e diretrizes aplicáveis a esses aspectos. O País possui a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD), que dispõe sobre "o tratamento de dados pessoais, inclusive nos meios digitais, por pessoa natural ou por pessoa jurídica de direito público ou privado" (156). Além disso, a confidencialidade, a privacidade e a proteção de dados pessoais são princípios da Política Nacional de Informação e Informática em Saúde (PNIIS), a qual estabelece "os princípios e diretrizes norteadores para os setores público e privado efetivarem a integração dos sistemas de informação em saúde" (157).

Os cuidados quanto à proteção dos dados pessoais e da privacidade estão também relacionados a preocupações éticas. Além dos referenciais citados anteriormente, quando no contexto de investigações clínicas, aos estudos de mundo real aplicam-se as seguintes disposições: Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, que estabelece as diretrizes das pesquisas envolvendo seres humanos; Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016, do Conselho Nacional de Saúde, que dispõe as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais e Resolução RDC nº 548, de 30 de agosto de 2021, que estabelece os requisitos das investigações clínicas com dispositivos médicos no Brasil, além de outras regulamentações éticas cabíveis.

É necessária a reflexão acerca da necessidade da participação social no processo de aproveitamento dos dados de mundo real no campo da saúde, incluindo a regulação de dispositivos médicos. A participação da comunidade é um dos princípios basilares do SUS (23). O controle e participação social também são previstos em outras instâncias de interface com o tema, como na Política Nacional de Informação e Informática em Saúde (PNIIS) (157), e na Estratégia de Saúde Digital para o Brasil (155). Essas últimas iniciativas destacam a preocupação de se considerar a participação do usuário do SUS como protagonista da sua própria saúde, tanto por meio da participação na governança dos sistemas de informação quanto pelo direito de acesso aos dados de sua saúde. Em contraste com este contexto nacional, a participação social não foi tópico de destaque nos documentos das instituições de saúde internacionais avaliadas nesta pesquisa. Deste modo, o Brasil pode ser protagonista no que se refere à participação e controle social nos aspectos relacionados aos dados de saúde.

Fica evidente, portanto, a preocupação do País e do SUS quanto à proteção da privacidade, dos dados pessoais dos cidadãos e com as implicações éticas ao se tratar de pesquisas com seres humanos e informações pessoais. A participação social, conforme reforçado anteriormente, é um dos princípios estruturantes do SUS. Assim, ações que envolvam a captação de dados de mundo real, seja no campo de dispositivos médicos ou não, devem ser norteadas pelos princípios já estabelecidos tanto no regramento jurídico vigente quanto nas iniciativas em andamento, tais como a Rede Nacional de Dados em Saúde e a Estratégia de Saúde Digital para o Brasil.

Apesar de todas as particularidades do cenário brasileiro atual no que se refere ao tema estudado, suas limitações e levando em consideração suas diversas possibilidades de avanço, é

importante reforçar que algumas iniciativas relacionadas ao tema se encontram em andamento. Conforme já mencionado anteriormente, encontra-se em progresso iniciativa relacionada à nomenclatura e identificação dos dispositivos médicos regularizados no Brasil: a Identificação Única de Dispositivos Médicos (UDI). À medida que for sendo implementada, se torna possível vislumbrar a harmonização de nomenclaturas entre as diferentes instâncias de saúde do País bem como seu uso para estudos de acompanhamento dos dispositivos médicos em uso no Brasil, por meio de sua aplicação nos diversos centros de saúde. Adicionalmente, se destaca o Registro Nacional de Implantes (RNI) como importante iniciativa brasileira na captação de dados mundo real no escopo de dispositivos médicos. Segundo o mais recente Manual de Tecnovigilância publicado pela própria Anvisa, os registros nacionais estão sendo empregados por diversas agências reguladoras para vigilância pós-comercialização, propiciando eventualmente a reavaliação desses produtos a partir dos dados de segurança e eficácia coletados (139). Embora tais ações (UDI e RNI) não estejam contempladas dentro de um projeto maior destinado ao aprimoramento do sistema regulatório por meio do uso de dados e evidências de mundo real no País, são iniciativas que viabilizarão o aprimoramento do sistema regulatório brasileiro, especialmente no âmbito do monitoramento dos dispositivos médicos em uso no País.

Ademais, o apoio recebido para a execução do *workshop* também aponta que existe espaço e disposição para avanço do tema na Anvisa. Não apenas a Gerência-Geral de Conhecimento, Inovação e Pesquisa, assim como as demais gerências convidadas, aceitaram e apoiaram prontamente a proposta. O evento contou com mais de cem participantes, demonstrando assim o interesse do público interno da Anvisa pelo tema. Além disso, os servidores participaram ativamente com dúvidas, comentários e reflexões. Assim, pode-se considerar não apenas que o evento foi exitoso em atingir seus objetivos, mas que existe espaço para avanço do tema dentro da instituição.

No que concerne aos seus aspectos metodológicos, este trabalho possui algumas limitações. Uma delas se refere ao fato de que a análise documental foi conduzida por meio de busca na Internet, empregando os mecanismos de busca de cada página eletrônica institucional dos atores considerados na pesquisa. Esse tipo de pesquisa possui algumas variáveis que impactam na reprodutibilidade da busca, tais como mudanças no conteúdo dos websites, dos localizadores uniformes de recursos (URL) e a possibilidade de obtenção de resultados diferentes a depender da data de busca (158). Contudo, para garantir a transparência e que os resultados encontrados sejam

razoavelmente reproduzíveis, foram reportadas as seguintes informações: URLs pesquisadas, datas de busca, termos de pesquisa considerados e os critérios de inclusão, quais sejam, os eixos norteadores desta pesquisa.

Outra limitação se refere ao escopo da busca, de modo que os achados se restringiram às autoridades selecionadas para análise documental e deixaram de contemplar eventuais iniciativas relacionadas aos dados e evidências de mundo real em outros países e, em âmbito nacional, em estados e municípios brasileiros. No entanto, em parte, essa limitação foi mitigada pela seleção de autoridades consideradas de relevância tanto no cenário regulatório de dispositivos médicos no domínio internacional quanto pela sua maturidade regulatória ou de seus sistemas de saúde, e pela sua participação no IMDRF, fórum internacional que busca por convergência regulatória e do qual o Brasil faz parte. Assim, entende-se que foi possível realizar uma busca abrangente e significante para os objetivos deste estudo. No contexto nacional, embora não tenham sido pesquisadas informações de estados e municípios, foram consideradas buscas nas entidades da esfera federal do Sistema Único de Saúde, a qual compete a direção nacional do SUS.

Faz-se pertinente pontuar outras limitações. Os resultados apresentados referem-se ao estado atual do conhecimento e das práticas regulatórias adotadas pelas autoridades de saúde pesquisadas. O tema estudado tem sido objeto de pesquisas e avanço em âmbito regulatório e acadêmico, de forma que conceitos, usos e entendimentos acerca dos dados e evidências de mundo real podem ser atualizados e revisados na medida que o conhecimento progride. Além disso, foram sintetizadas apenas as informações disponíveis nas páginas institucionais das autoridades pesquisadas. Assim, iniciativas que porventura não tenham sido documentadas nos *websites* dos entes consultados não foram alcançadas pela busca realizada.

Consideradas as ressalvas relacionadas às limitações deste estudo, convém destacar que a metodologia adotada, análise documental, se mostrou acertada para os propósitos da pesquisa. Sendo um projeto que se destinou a analisar o arcabouço regulatório acerca dos dados e evidências de mundo real sob uma perspectiva prática, ou seja, que buscou compreender como o tema está sendo compreendido e tratado por demais órgãos de saúde, a pesquisa dos documentos emitidos por esses agentes propiciou que os objetivos deste estudo fossem atingidos. A busca dos documentos emitidos pelas autoridades consideradas permitiu construir um arcabouço técnico e científico robusto. Não apenas identificou os principais conceitos, entendimentos e práticas associadas ao tema, como também traçou o percurso percorrido pelos diferentes entes reguladores

no desenvolvimento de ações direcionadas ao uso dos dados e evidências de mundo real em seus processos regulatórios.

Segundo a literatura, um desafio da análise documental é “a capacidade que o pesquisador tem de selecionar, tratar e interpretar a informação” (73) . Para esta pesquisa, esse desafio foi endereçado tanto pela delimitação dos eixos norteadores, descrição rigorosa do método de busca adotado e definição do escopo de busca no que se refere aos agentes considerados na análise quanto pelo fato da pesquisadora trabalhar diretamente no contexto do objeto de estudo, qual seja, a regulação de dispositivos médicos. Quanto ao último ponto, salienta-se que a experiência de trabalho na área permitiu que os documentos obtidos da busca nos atores de interesse fossem selecionados e interpretados de forma otimizada e crítica, levando em consideração as demandas institucionais que poderiam ser atendidas por meio deste trabalho. Além disso, a prática da pesquisadora no campo de estudo permitiu que fossem identificados documentos nacionais aplicáveis ao trabalho ainda que os termos “dados de mundo real” e “evidências de mundo real” não sejam formalmente adotados pelas autoridades de saúde locais, o qual poderia não ter sido localizado por um pesquisador mais distante do trabalho na área pesquisada. Neste sentido, a relação e implicação entre a pesquisadora e o campo de estudo se mostra como um dos pontos fortes do trabalho.

7 Considerações Finais

Motivada pelo avanço do tema no contexto internacional e crescente aproveitamento desses dados para o aperfeiçoamento das atividades regulatórias que impactam a saúde coletiva, esta pesquisa teve como objetivo principal a análise do arcabouço regulatório acerca do uso dos dados e das evidências de mundo real na área de dispositivos médicos, com vistas a trazer subsídios para o aprimoramento do sistema regulatório nacional.

A partir da análise documental de atores chave no contexto internacional estruturou-se um arcabouço técnico-científico consistente. Foi construído um conteúdo teórico acerca dos principais conceitos encontrados internacionalmente para o que se entende por dados e evidências de mundo real sob a perspectiva regulatória, as potencialidades e as limitações relacionadas a este tipo de evidência, seus principais usos ao longo do ciclo de vida dos dispositivos médicos e os requisitos relacionados à adequabilidade desses dados para que sua aplicação seja viável.

Um dos pontos de destaque da estruturação de conhecimento propiciada por este trabalho se refere à documentação do crescente uso das evidências de mundo real, tradicionalmente empregadas no contexto pós-mercado, em etapas anteriores do processo regulatório. Exemplos incluem seu uso para a alteração das indicações de uso de um dado produto e a sua obtenção como forma de condição para aprovação de dispositivos inovadores ou destinados a doenças raras. Chama a atenção, também, o uso dos dados de mundo real no processo de geração de evidência empregando-os, por exemplo, em grupos controle ou na construção de metas de desempenho. Nesta perspectiva, os dados de mundo real possibilitam a avaliação de dispositivos médicos destinados a condições nas quais o uso de grupo controle é inviável por motivos técnicos ou éticos.

Outra contribuição trazida por este trabalho foi o destaque quanto aos desafios impostos quando do emprego de dados de mundo real para fins regulatórios. Tais desafios abarcam questões relacionadas à qualidade dos dados, transparência metodológica além de aspectos éticos. Nem sempre os dados coletados numa perspectiva de mundo real são completos ou coletados de forma padronizada, características que impactam a sua qualidade. O método para análise dos dados deve ser preferencialmente estabelecido *a priori* para maximizar a transparência. Além disso, dado o atual avanço tecnológico que possibilitou a captura e armazenamento de grande volume de dados, os dados de mundo real podem ser empregados para propósitos distintos dos inicialmente planejados. Esta situação suscita preocupação quanto às questões éticas implicadas ao se trabalhar

com este tipo de informação. Desse modo, todos esses pontos precisam ser levados em consideração ao se empreender esforços no campo dos dados e evidências de mundo real.

No contexto internacional, chamou atenção que o tema tem sido tratado de forma prioritária pelas entidades de saúde pesquisadas. O desenvolvimento de ações no campo dos dados e evidências de mundo real têm sido objeto de ações estratégicas como planos de ação, formação de grupos de trabalho e projetos de pesquisa. Além disso, compõem o rol de entregas referentes a esse tema a elaboração de documentos orientativos, alterações dos atos normativos de forma a considerar os dados de mundo real nos processos regulatórios, projetos destinados à captação de dados de mundo real e parcerias com universidades, empresas e outros agentes dos sistemas de saúde de forma a se estabelecer um sistema de geração de evidências de mundo real.

Já no contexto nacional, este trabalho contribui para a caracterização do cenário atual quanto aos dados e evidências de mundo real na regulação de dispositivos médicos. Embora ainda em estágio incipiente quando comparado ao cenário internacional contemplado por esta pesquisa, algumas iniciativas encontram-se em andamento. Inicialmente, identificou-se que não há vedação para que as evidências de mundo real componham o conjunto de dados clínicos que subsidiam a demonstração de segurança e eficácia de um dado dispositivo médico. Ademais, o País conta com um sistema de notificação de eventos adversos - embora reconhecidamente subnotificados - com a Rede Sentinela e atualmente está empenhando esforços no Registro Nacional de Implantes e na Identificação Única de Dispositivos Médicos.

Apesar das iniciativas em andamento, ao se contrastar a realidade nacional com o panorama internacional caracterizado por esta pesquisa, diversas oportunidades de avanço foram elencadas, de forma a trazer subsídios para o aprimoramento do sistema regulatório nacional. Resumidamente, as possibilidades de desenvolvimento dos trabalhos no campo dos dados e evidências de mundo real na regulação sanitária passam pelos seguintes eixos: estabelecimento do tema como pilar estratégico; elaboração de documentos orientativos; aperfeiçoamento do marco regulatório nacional, tais como a adoção do regime de aprovação condicional e o aprimoramento do sistema atual de Tecnovigilância; aperfeiçoamento e aproveitamento dos sistemas de informação já existentes para obtenção de dados de segurança e efetividade de dispositivos médicos utilizados por usuários do SUS; trabalho conjunto com outros atores de interesse e qualificação do corpo técnico da Anvisa e demais órgãos e instâncias do SUS. Entende-se que esta foi uma das

principais contribuições trazidas por este trabalho, podendo ser utilizada como subsídio para futuras políticas públicas de saúde.

Sendo um mestrado profissional, obteve-se sucesso ao produzir um segundo produto técnico de relevância e que mobilizou mais de 100 servidores da Anvisa. O "*Workshop* Evidências de Mundo Real e Regulação Sanitária" disseminou tanto o conhecimento construído por este trabalho quanto informações trazidas por outras áreas da Anvisa, numa abordagem ampla e informativa. Além disso, houve um rico debate com os servidores participantes. Destaca-se o apontamento feito quanto à importância da elaboração de guias orientativos que estabeleçam critérios para aceitação de uso de evidências de mundo real para submissões regulatórias e quanto à relevância das evidências de mundo real como condição de aprovação de produtos destinados a doenças raras. Além disso, foi discutido o papel deste tipo de evidência nos processos posteriores à aprovação, incluindo a etapa de precificação de produtos. Entendeu-se que existem oportunidades de captação de dados de mundo real que a Anvisa poderia explorar para ter maior autonomia em suas análises. Por fim, o *workshop* possibilitou um diálogo qualificado e construtivo sobre o uso dos dados e evidências de mundo real no campo da regulação sanitária.

Ao se concluir este trabalho, vislumbram-se novas perguntas de pesquisa que merecem estudo direcionado ou iniciativas de trabalho em diferentes instâncias do SUS para que os dados de mundo real possam ser plenamente aproveitados pelo sistema de saúde do Brasil. Inicialmente, é importante considerar que este estudo contemplou a análise de instâncias reguladoras de vanguarda no contexto internacional, instâncias essas que pertencem a regiões de maior desenvolvimento socioeconômico e disponibilidade de recursos. Neste contexto, pode se fazer oportuno, na sequência, o mapeamento do tema na região da América Latina e em outros países de desenvolvimento socioeconômico semelhantes ao do Brasil.

Além disso, entende-se ser pertinente estudos ou iniciativas relacionadas aos seguintes aspectos: a determinação de quais os produtos e dados prioritários seriam necessários para fins de monitoramento de segurança e efetividade dos dispositivos médicos em uso no Brasil; a análise acerca dos diversos sistemas de dados de saúde brasileiros que poderiam ser aproveitados para monitoramento dos dispositivos médicos em uso no Brasil e quais providências poderiam ser tomadas para que os sistemas já existentes possam ser empregados para essa finalidade; o aprofundamento em aspectos relacionados a interoperabilidade de sistemas, ferramentas para avaliação dos dados de mundo real; como as tecnologias digitais poderiam contribuir para a

captação desses dados e a ampliação do estudo do tema de forma a considerar as práticas e o conhecimento gerado pelas instâncias de Avaliação de Tecnologias em Saúde. O estudo e implementação de modelos de parcerias colaborativas entre diferentes agentes de interesse tais como empresas, outros órgãos de governo, associações de pacientes e parceiros internacionais são tópicos que merecem atenção. Finalmente, é indispensável o aprofundamento em pesquisas ou ações no âmbito do processo de participação social no que tange à coleta e uso dos dados de mundo real. Participação social que é prevista pela Constituição Federal e um dos princípios basilares do SUS.

Finaliza-se essa dissertação destacando que o Brasil se encontra em momento oportuno para explorar as potencialidades dos dados de mundo real nas múltiplas facetas do SUS, incluindo a regulatória. Isso porque, conforme detalhado na discussão deste trabalho, encontram-se em andamento diversas iniciativas no campo da Estratégia de Saúde Digital para o Brasil. Esta pesquisa agrega conhecimento a este contexto, contribuindo para o avanço acadêmico e regulatório sobre os dados e evidências de mundo real na regulação sanitária de dispositivos médicos no Brasil. Além disso, inaugura-se este campo de pesquisa que pode servir de base para políticas públicas de saúde no País.

8 Referências

1. Michaelis Dicionário Brasileiro da Língua Portuguesa. Evidência [Internet]. Editora Melhoramentos Ltda.; 2022 [Acessado 19 de fevereiro de 2022]. Disponível em: https://michaelis.uol.com.br/moderno-portugues/busca/portugues-brasileiro/evidência/
2. DiFate V. Evidence [Internet]. The Internet Encyclopedia of Philosophy (IEP). [Acessado 19 de fevereiro de 2022]. Disponível em: https://iep.utm.edu/evidence/
3. Lomas J, Culyer T, McCutcheon C, McAuley L, Law S. Conceptualizing and Combining Evidence for Health System Guidance [Internet]. 2005 [Acessado 14 de maio de 2022]. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/257946074
4. Mowat D. Decisões Baseadas Em Evidências Na Saúde Pública. Ethos Gubernamental [Internet]. 2006;(1):1–18. Disponível em: http://files.bvs.br/upload/S/1555-8746/2007/vn4/a231-248-1.pdf
5. Duke-Margolis Center for Health Policy. A framework for regulatory use of real-world evidence [Internet]. 2017 [Acessado 11 de fevereiro de 2022]. Disponível em: https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/2020-08/rwe_white_paper_2017.09.06.pdf
6. Estados Unidos, Food and Drug Administration. Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff [Internet]. 2017 [Acessado 10 de fevereiro de 2022]. Disponível em: https://www.fda.gov/media/99447/download
7. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? N Engl J Med [Internet]. 8 de dezembro de 2016 [Acessado 10 de março de 2022];375(23):2293–7. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959688
8. Klonoff DC, Gutierrez A, Fleming A, Kerr D. Real-World Evidence Should Be Used in Regulatory Decisions About New Pharmaceutical and Medical Device Products for Diabetes. J Diabetes Sci Technol [Internet]. 3 de abril de 2019 [Acessado 10 de março de 2022];1932296819839996. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30943790
9. Franklin JM, Liaw KL, Iyasu S, Critchlow CW, Dreyer NA. Real-world evidence to support regulatory decision making: New or expanded medical product indications. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2021;30(6):685–93.

10. Zura R, Irwin DE, Mack CD, Aldridge ML, Mackowiak JI. Real-World Evidence: A Primer. J Orthop Trauma. 2021;35(3):1–5.
11. Katkade VB, Sanders KN, Zou KH. Real world data: An opportunity to supplement existing evidence for the use of long-established medicines in health care decision making. J Multidiscip Healthc. 2018;11:295–304.
12. Feinberg BA, Gajra A, Zettler ME, Phillips TD, Phillips EG, Kish JK. Use of Real-World Evidence to Support FDA Approval of Oncology Drugs. Value in Health [Internet]. 2020;23(10):1358–65. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.06.006
13. Fleurence RL, Shuren J. Advances in the Use of Real-World Evidence for Medical Devices: An Update From the National Evaluation System for Health Technology. Clin Pharmacol Ther [Internet]. julho de 2019 [Acessado 18 de março de 2022];106(1):30–3. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30888048
14. Berger ML, Sox H, Willke RJ, Brixner DL, Eichler HG, Goettsch W, et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017;26(9):1033–9.
15. Health Canada. A strategy to optimize the use of real-world evidence across the medical device life cycle in Canada [Internet]. Canada; 2020 [Acessado 16 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.canada.ca/en/health-canada/corporate/transparency/regulatory-transparency-and-openness/improving-review-drugs-devices/real-world-evidence-medical-device-strategy.html
16. National Medical Products Administration. Diretrizes sobre o uso de dados do mundo real (RWD) na avaliação clínica de dispositivos médicos - Esboço para comentários [Internet]. China; 2019 [Acessado 29 de janeiro de 2021]. Disponível em: https://www.cmde.org.cn/CL0101/20139.html
17. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency Business Plan 2020/21 [Internet]. Reino Unido; 2020 [Acessado 10 de maio de 2022]. Disponível em: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/889864/MHRA_Business_Plan_2020_to_2021.pdf

18. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Basic principles on Utilization of Registry for Applications [Internet]. Japão; 2021 [Acessado 5 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.pmda.go.jp/files/000240810.pdf

19. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 751, de 15 de setembro de 2022. Dispõe sobre a classificação de risco, os regimes de notificação e de registro, e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de dispositivos médicos [Internet]. Diário Oficial da União. [Acessado 4 de agosto de 2022]. Disponível em: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-751-de-15-de-setembro-de-2022-430797145

20. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 546, de 30 de agosto de 2021. Dispõe sobre os requisitos essenciais de segurança e eficácia aplicáveis aos produtos para saúde [Internet]. Diário Oficial da União. [Acessado 10 de dezembro de 2022]. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6319629/RDC_546_2021_.pdf/e3a6c40f-7df3-4ac3-865b-e9a88a92626b

21. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de Tecnovigilância: abordagens de vigilância sanitária de produtos para a saúde comercializados no Brasil [Internet]. Brasília, DF; 2010 [Acessado 14 de maio de 2022]. p. 629. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33868/327133/Manual+de+Tecnovigilância+-+abordagens+de+vigilância+sanitária+de+produtos+para+a+saúde+comercializados+no+Brasil/0967528c-4af7-4df4-939b-95c6b327b09f

22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Avaliação Clínica de Dispositivos Médicos - Guia no. 31/2020 - versão 02 [Internet]. Brasil; 2020 [Acessado 24 de junho de 2022]. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/guias#/visualizar/428500

23. Brasil. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial da União; 1990 [Acessado 21 de maio de 2022]. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm

24. Brasil, Ministério da saúde. Diretriz metodológica: síntese de evidências para políticas [Internet]. Brasília; 2020 [Acessado 18 de fevereiro de 2022]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretriz_sintese_evidencias_politicas.pdf ISBN
25. Evans D. Hierarchy of evidence: a framework for ranking evidence evaluating healthcare interventions. J Clin Nurs [Internet]. janeiro de 2003;12(1):77–84. Disponível em: http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2702.2003.00662.x
26. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência T e IE, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes Metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas [Internet]. 2016 [Acessado 21 de maio de 2022]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_diretrizes_metodologicas.pdf
27. Ministério da Saúde, Departamento de Ciência e Tecnologia. Avaliação de Tecnologias em Saúde: institucionalização das ações no Ministério da Saúde. Vol. 40, Revista de saúde pública. 2006.
28. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica nº 004/2016/GGTPS/DIREG/ANVISA [Internet]. Brasil; 2016. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33912/447671/NOTA TÉCNICA GGTPS Nº 04 de 2016/ca0bb328-412c-4d30-a65a-321b55ed099a
29. Giovanella L, Escorel S, Lobato L de VC, Noronha JC de, Carvalho AI de. Políticas e Sistema de Saúde no Brasil. 2. ed. Editoria Fiocruz; 2012.
30. Brasil, Ministério da Saúde. Síntese de evidências para políticas de saúde: estimulando o uso de evidências científicas na tomada de decisão. Editora MS; 2015. 36 p.
31. Bonita R, Beaglehole R, Kjellstrom T. Epidemiologia básica. 2a edição. Livraria Santos Editora Com. Imp. Ltda.; 2010. 230 p.
32. Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher GS. Epidemiologia Clínica - 6.ed.: Elementos Essenciais. Artmed Editora; 2021. 288 p.
33. Gross Portney L, P. Watkins M. Foundations of Clinical Research: Applications to Practice. 3rd ed. Pearson Education Limited; 2013.
34. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. Plast Reconstr Surg. julho de 2011;128(1):305–10.

35. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ [Internet]. 26 de abril de 2008;336(7650):924–6. Disponível em: https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.39489.470347.AD

36. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. Evid Based Med [Internet]. 2016;21(4):125–7. Disponível em: http://ebm.bmj.com/

37. Garrison LP, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: The ISPOR real-world data Task Force report. Value in Health [Internet]. 2007;10(5):326–35. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00186.x

38. Makady A, Ham R ten, de Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W. Policies for Use of Real-World Data in Health Technology Assessment (HTA): A Comparative Study of Six HTA Agencies. Value in Health [Internet]. 2017;20(4):520–32. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2016.12.003

39. Mählmann L, Reumann M, Evangelatos N, Brand A. Big Data for Public Health Policy-Making: Policy Empowerment. Public Health Genomics. 2018;20(6):312–20.

40. de Oliveira SM do VL, Bento A de L, Valdes G, de Oliveira aú TP, de Souza AS, Barreto JOM. Institucionalização das políticas informadas por evidências no Brasil. Revista Panamericana de Salud Pública [Internet]. 17 de dezembro de 2020;44:1. Disponível em: https://iris.paho.org/handle/10665.2/3028/discover

41. Brasil. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União; 2011 [Acessado 14 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12401.htm

42. Ministério da saúde, Secretaria de Ciência T e IE, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE- manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.

43. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência T e IE, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. 2014.

44. Brasil, Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de Diretrizes Clínicas, 2a. edição. 2020.
45. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. General Considerations For Clinical Studies E8(R1) [Internet]. Vol. 8. 2021 [Acessado 19 de junho de 2022]. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/E8-R1_Guideline_Step4_2021_1006.pdf
46. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências [Internet]. [Acessado 26 de junho de 2022]. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%281%29RDC_55_2010_COMP.pdf
47. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC n° 205, de 28 de dezembro de 2017. Estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras [Internet]. [Acessado 14 de julho de 2022]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2017/rdc0205_28_12_2017.pdf
48. Kaplan A v., Baim DS, Smith JJ, Feigal DA, Simons M, Jefferys D, et al. Medical device development: from prototype to regulatory approval. Circulation. 2004;109(25):3068–72.
49. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Evidência Clínica de Dispositivos Médicos - Conceitos e Definições. Guia nº 29/2019 – versão 1 [Internet]. 2019 [Acessado 27 de junho de 2022]. p. 1–11. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5736483/%281%2929.pdf/d96b538f-b59f-4fa0-be72-7793fea203fb
50. World Health Organization. Medical device regulations : global overview and guiding principles. [Internet]. 2003. Disponível em: https://fctc.who.int/publications/i/item/9241546182
51. GHTF Mission Summary [Internet]. [Acessado 17 de dezembro de 2021]. Disponível em: https://www.imdrf.org/ghtf/mission-summary

52. The Global Harmonization Task Force. Definition of the Term ‘Medical Device’ [Internet]. SG1(PD)/N71R04 2011. Disponível em: https://www.imdrf.org/sites/default/files/docs/ghtf/archived/sg1/technical-docs/ghtf-sg1-pd-n7r04-definition-of-term-medical-device-110315.pdf

53. Brasil. Lei n° 5.991, de 17 de Dezembro de 1973. Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências [Internet]. Diário Oficial da União; Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l5991.htm

54. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001. Aprova o Regulamento Técnico que consta no anexo desta Resolução, que trata do registro, alteração, revalidação e cancelamento do registro de produtos médicos na Agência Nacional de . Diário Oficial da União;

55. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 10, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos no Brasil. Diário Oficial da União;

56. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 36, de 26 de agosto de 2015. Dispõe sobre a classificação de risco, os regimes de controle de cadastro e registro eos requisitos de rotulagem e instruções de uso de produtos para diagnóstico in vitro, inclusive se. Diário Oficial da União;

57. Associação Brasileira de Normas Técnicas. ABNT NBR ISO 14971:2020 Versão Corrigida:2020. Dispositivos médicos — Aplicação de gerenciamento de risco a dispositivos médicos. Brasil; 2020.

58. World Health Organization. Decommissioning Medical Devices - WHO Medical Device Technical Series [Internet]. Suíça; 2019. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330095/9789241517041-eng.pdf

59. U.S. Food and Drug Administration. CDRH Innovation initiative [Internet]. 2011 [Acessado 10 de dezembro de 2021]. Disponível em: https://www.fda.gov/about-fda/cdrh-innovation/medical-device-innovation-initiative-white-paper

60. ETHAN D. HAUSMAN, ALTAIE SS. Regulatory Aspects of Total Product Life Cycle. Diabetes Technol Ther. 2004;6(1):761–6.

61. Brasil. Lei n° 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências [Internet]. Diário Oficial da União; [Acessado 19 de março de 2022]. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm
62. Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil [Internet]. [Acessado 24 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm
63. Brasil. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial da União;
64. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 548, de 30 de agosto de 2021. Dispõe sobre a realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos no Brasil. Diário Oficial da União;
65. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 665, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Médicos e Produtos para Diagnóstico de Uso In Vitro. Diário Oficial da União;
66. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 67, de 21 de dezembro de 2009. Dispõe sobre normas de tecnovigilância aplicáveis aos detentores de registro de produtos para saúde no Brasil. Diário Oficial da União;
67. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. Diário Oficial da União;
68. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 551, de 30 de agosto de 2021. Dispõe sobre a obrigatoriedade de execução e notificação de ações de campo por detentores de registro de produtos para a saúde no Brasil. Diário Oficial da União;
69. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 222, de 28 de março de 2018. Regulamenta as Boas Práticas de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde e dá outras providências. Diário Oficial da União;

70. Brasil. Lei nº 12.305, de 2 de agosto de 2010. Institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos; altera a Lei no 9.605, de 12 de fevereiro de 1998; e dá outras providências. Diário Oficial da União; 2010.
71. Sistema de Produtos e Serviços sob a Vigilância Sanitária (Datavisa). 2021.
72. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Painel de Notificações em Tecnovigilância [Internet]. [Acessado 14 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/tecnovigilancia
73. Kripka RML, Scheller M, Bonotto D de L. Pesquisa Documental: considerações sobre conceitos e características na Pesquisa Qualitativa. 4º Congresso Ibero-Americano em Investigação Qualitativa e 6º Simpósio Internacional de Educação e Comunicação. 2015;2:243–7.
74. Cellar A. A análise documental. Em: A pesquisa qualitativa: enfoques epistemológicos e metodológicos. 2008. p. 295–136.
75. O'Neill T, Miksad R, Miller D, Maloney L, John A, Hiller C, et al. ISPOR, the FDA, and the Evolving Regulatory Science of Medical Device Products. 1º de julho de 2019;22(7):754–61.
76. Melvin T, Torre M. New medical device regulations: The regulator's view. EFORT Open Rev. 1º de junho de 2019;4(6):351–6.
77. Ballalai A, Souza NNR de, Silva JF de A da, Suavinha MM, Sousa C de F, Decimoni TC, et al. Dados de mundo real no processo de tomada de decisão: uma análise sob a perspectiva do sistema brasileiro de saúde suplementar. Jornal Brasileiro de Economia da Saúde. 2019;11(3):283–95.
78. Brasil, Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Avaliação de desempenho de tecnologias em saúde - [Internet]. 2017 [Acessado 19 de janeiro de 2022]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/2016/diretrizf_investimento_reinvestimento.pdf
79. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n° 255, de 10 de dezembro de 2018. Aprova e promulga o Regimento Interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa e dá outras providências. Diário Oficial da União;
80. São Paulo, Universidade Estadual de Campinas. Regimento Geral da Universidade Estadual de Campinas. 2021.

81. Brasil, Ministério da Educação, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. Relatório de Grupo de Trabalho – Produção Técnica [Internet]. 2019 [Acessado 12 de março de 2021]. p. 1–81. Disponível em: https://www.gov.br/capes/pt-br/centrais-de-conteudo/10062019-producao-tecnica-pdf

82. Health Canada. Guidance on clinical evidence requirements for medical devices: Overview [Internet]. 2021 [Acessado 19 de junho de 2022]. p. 1–9. Disponível em: https://www.canada.ca/en/health-canada/programs/consultation-guidance-clinical-evidence-requirements-medical-devices/overview.html

83. Administração Estadual de Alimentos e Medicamentos da China. Diretrizes Técnicas para a Avaliação Clínica de Dispositivos Médicos utilizando dados do mundo real (ensaio) (nº 77 de 2020). China; 2020.

84. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. MHRA guidance on the use of real-world data in clinical studies to support regulatory decisions [Internet]. Reino Unido; 2021. Disponível em: https://www.gov.uk/government/publications/mhra-guidance-on-the-use-of-real-world-data-in-clinical-studies-to-support-regulatory-decisions/mhra-guidance-on-the-use-of-real-world-data-in-clinical-studies-to-support-regulatory-decisions

85. Health Canada. Guidance on clinical evidence requirements for medical devices: Clinical data and evaluation [Internet]. 2021 [Acessado 16 de junho de 2022]. p. 1–21. Disponível em: https://www.canada.ca/en/health-canada/programs/consultation-guidance-clinical-evidence-requirements-medical-devices/overview.html

86. Medical Device Coordination Group (MDCG). Clinical evidence needed for medical devices previously CE marked under Directives 93/42/EEC or 90/385/EEC [Internet]. União Europeia; 2020. Disponível em: https://ec.europa.eu/docsroom/documents/40904

87. Associação Brasileira de Normas Técnicas. ABNT ISO/TR 20514:2008 Informática em saúde - Registro eletrônico de saúde - Definição, escopo e contexto. Brasil; 2008.

88. Panitz LM. Registro eletronico de saúde e produção de informação da atenção à saúde no SUS [Internet] [Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde Pública)]. Fundação Oswaldo Cruz; 2014. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/23778

89. IMDRF Patient Registries Working Group. Principles of International System of Registries Linked to Other Data Sources and Tools [Internet]. IMDRF/REGISTRY WG/N33FINAL:2016 Final. 2016 [Acessado 11 de julho de 2022]. Disponível em:

http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-160930-principles-system-registries.pdf

90. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. MHRA guideline on randomised controlled trials using real-world data to support regulatory decisions [Internet]. Reino Unido; 2021 [Acessado 19 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://www.gov.uk/government/publications/mhra-guidance-on-the-use-of-real-world-data-in-clinical-studies-to-support-regulatory-decisions/mhra-guideline-on-randomised-controlled-trials-using-real-world-data-to-support-regulatory-decisions
91. Food and Drug Administration. Summary of Safety and Effectiveness Data (Resolute Onyx Zotarolimus-Eluting Coronary Stent System) [Internet]. Estados Unidos da América; 2017 [Acessado 18 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/P160043B.pdf
92. Food and Drug Administration. Examples of Real-World Evidence (RWE) Used in Medical Device Regulatory Decisions [Internet]. Estados Unidos da América; 2021 [Acessado 12 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/leveraging-real-world-evidence-regulatory-submissions-medical-devices
93. Medical Device Clinical Evaluation Working Group. Clinical Evaluation IMDRF MDCE WG/N56FINAL:2019 [Internet]. Vol. 2019. 2019 [Acessado 17 de agosto de 2022]. Disponível em: https://www.imdrf.org/sites/default/files/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-191010-mdce-n56.pdf
94. China, Administração Estatal de Alimentos e Medicamentos. Interpretação de diretrizes técnicas para avaliação clínica de dispositivos médicos usando dados do mundo real [Internet]. [Acessado 29 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhcjd/zhcjdylqx/20201130144911110.html?type=pc&m=
95. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Clinical Trial Guidance to Facilitate the Speedy and Accurate Approval and Development of Medical Devices [Internet]. Japão; 2017. Disponível em: https://www.pmda.go.jp/files/000237132.pdf
96. National Medical Products Administration. Princípios Orientadores para Aprovação Condicional de Dispositivos Médicos [Internet]. China; 2019 [Acessado 29 de junho de 2022]. Disponível em:

https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/zhuanti/ypqxgg/ggzhcfg/20191220165501815.html

97. Food and Drug Administration. Balancing Premarket and Postmarket Data Collection for Devices Subject to Premarket Approval [Internet]. Estados Unidos da América; 2015. Disponível em: https://www.fda.gov/media/88381/download
98. Food and Drug Administration. Postmarket Surveillance Under Section 522 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act: Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff [Internet]. Fda. Estados Unidos da América; 2016 [Acessado 25 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.fda.gov/media/149346/download
99. Food and Drug Administration. 2016-2017 Strategic Priorities Center for Devices and Radiological Health [Internet]. Unites States of America; 2016 [Acessado 12 de junho de 2022]. Disponível em: http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHVisionandMission/UCM481588.pdf
100. Medical Device Epidemiology Network. Medical Device Epidemiology Network [Internet]. [Acessado 12 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.mdepinet.net/_files/ugd/361e0e_79d6a6794bbb45ce8d4e19e52a3e77f8.pdf
101. Health Canada. Elements of Real World Data/Evidence Quality throughout the Prescription Drug Product Life Cycle [Internet]. Canada; 2019 [Acessado 7 de agosto de 2022]. Disponível em: https://www.canada.ca/en/services/health/publications/drugs-health-products/real-world-data-evidence-drug-lifecycle-report.html
102. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Points to Consider for Ensuring the Reliability in Utilization of Registry Data for Applications Registry [Internet]. Japão; 2021. Disponível em: https://www.pmda.go.jp/files/000243762.pdf
103. Department of Health and Social Care. Deliverable 2: principles to support the development and deployment of artificial intelligence or machine learning-enabled medical devices across jurisdictions [Internet]. Reino Unido; 2021 [Acessado 23 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.gov.uk/government/publications/g7-health-track-digital-health-final-reports/deliverable-2-principles-to-support-the-development-and-deployment-of-artificial-intelligence-or-machine-learning-enabled-medical-devices-across-juri

104. Health Canada. Medical Devices Action Plan : Progress report [Internet]. Canadá; 2021 [Acessado 16 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/drugs-health-products/medical-devices-action-plan-progress-report.html

105. Health Canada. A strategy to optimize the use of real- world evidence across the medical device life cycle in Canada A . Executive summary [Internet]. [Acessado 31 de maio de 2022]. Disponível em: https://www.canada.ca/en/health-canada/corporate/transparency/regulatory-transparency-and-openness/improving-review-drugs-devices/real-w…

106. Canada Gazette. Regulations Amending the Food and Drug Regulations (Serious Adverse Drug Reaction Reporting - Hospitals): SOR/2019-190 [Internet]. Canadá: Canada Gazette; 2019 [Acessado 14 de junho de 2022]. Disponível em: https://gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2019/2019-06-26/html/sor-dors190-eng.html

107. Health Canada. Regulatory innovation for health products : Agile licensing for medical devices [Internet]. 2022 [Acessado 31 de maio de 2022]. Disponível em: https://www.canada.ca/en/health-canada/corporate/about-health-canada/activities-responsibilities/strategies-initiatives/health-products-food-regulatory-modernization/agile-licensing-medical-devices.html

108. Health Canada. Proposal to introduce a Unique Device Identification (UDI) system for medical devices in Canada [Internet]. 2021 [Acessado 31 de maio de 2022]. Disponível em: https://www.canada.ca/en/health-canada/programs/consultation-unique-device-identification-system-medical-devices-canada/document.html

109. National Medical Products Administration. Lançamento do segundo lote de projetos-chave do Plano de Ação de Ciência Regulatória de Medicamentos da China [Internet]. China; 2021. Disponível em: https://www.cmde.org.cn/xwdt/zxyw/20210709094900895.html

110. Aviso da Administração Estadual de Alimentos e Medicamentos sobre a Emissão dos “Diretrizes Técnicas para a Avaliação Clínica de Dispositivos Médicos utilizando dados do mundo real” (2020 No. 77) [Internet]. China; 2020 [Acessado 28 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.cmde.org.cn/flfg/zdyz/fbg/fbgqt/20201126102633570.html

111. National Medical Products Administration. Lançamento do “Relatório de Trabalho de Registro de Dispositivos Médicos 2020” [Internet]. China; 2021 [Acessado 28 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.cmde.org.cn/xwdt/zxyw/20210207105140580.html

112. National Medical Products Administration. Anúncio da Administração Estadual de Alimentos e Medicamentos sobre o Estabelecimento do Ponto Focal Nacional de Tecnologia de Padronização de Avaliação Clínica de Dispositivos Médicos (2021 No. 116) [Internet]. China; 2021 [Acessado 28 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.cmde.org.cn/flfg/fgwj/ggtg/20220110093200959.html

113. National Medical Products Administration. Progresso da pesquisa de supervisão de dispositivos médicos de inteligência artificial [Internet]. China; 2022 [Acessado 29 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.cmde.org.cn/splt/ltwz/ltyy/20220329152825248.html

114. National Medical Products Administration. Plataforma de inovação de dispositivos médicos de IA lançou 3 conquistas [Internet]. China; 2020 [Acessado 29 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.cmde.org.cn/xwdt/zxyw/20200730163511247.html

115. Food and Drug Administration. Medical Device Safety Action Plan: Protecting Patients, Promoting Public Health [Internet]. FDA’s website. Unites States of America; 2018 [Acessado 12 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHReports/ucm604500.htm

116. Food and Drug Administration. Strengthening Our National System for Medical Device Surveillance [Internet]. Unites States of America; 2013 [Acessado 12 de junho de 2022]. p. 11. Disponível em: https://www.fda.gov/files/about fda/published/Strengthening-Our-National-System-for-Medical-Device-Postmarket-Surveillance.pdf

117. National Evaluation System for Health Technology Coordination Center. Real-World Evidence Generation [Internet]. [Acessado 12 de junho de 2022]. Disponível em: https://nestcc.org/evidence-generation/

118. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Utilization of Real World Data - PMDA ’ s approaches [Internet]. Japão; 2021 [Acessado 6 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.pmda.go.jp/english/about-pmda/0004.pdf

119. Konishi A, Isobe S, Sato D. New Regulatory Framework for Medical Devices in Japan: Current Regulatory Considerations Regarding Clinical Studies. Vol. 29, Journal of Vascular and Interventional Radiology. Elsevier Inc.; 2018. p. 657–60.
120. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. RWD WG [Internet]. Japão; [Acessado 6 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/rs/0023.html
121. Department for Business Energy & Industrial Strategy. Life Sciences Sector Deal 2, 2018 [Internet]. Reino Unido; 2018. Disponível em: https://www.gov.uk/government/publications/life-sciences-sector-deal/life-sciences-sector-deal-2-2018
122. Department for Business Energy & Industrial Strategy. Life Sciences Vision [Internet]. Reino Unido; 2021 [Acessado 23 de junho de 2022]. Disponível em: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1013597/life-sciences-vision-2021.pdf
123. Reino Unido, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency Delivery Plan 2021-2023 [Internet]. 2021 [Acessado 23 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.gov.uk/government/publications/the-medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency-delivery-plan-2021-2023/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency-delivery-plan-2021-2023
124. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Consultation on proposals for legislative changes for clinical trials [Internet]. 2022 [Acessado 23 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.gov.uk/government/consultations/consultation-on-proposals-for-legislative-changes-for-clinical-trials
125. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Chapter 8: Post-market Surveillance and Vigilance [Internet]. Reino Unido; 2021 [Acessado 25 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.gov.uk/government/consultations/consultation-on-the-future-regulation-of-medical-devices-in-the-united-kingdom/chapter-8-post-market-surveillance-and-vigilance
126. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Chapter 11: Implantable Devices [Internet]. Reino Unido; 2021 [Acessado 25 de junho de 2022]. Disponível em:

https://www.gov.uk/government/consultations/consultation-on-the-future-regulation-of-medical-devices-in-the-united-kingdom/chapter-11-implantable-devices

127. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Software and AI as a Medical Device Change Programme [Internet]. Reino Unido; 2021 [Acessado 25 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.gov.uk/government/publications/software-and-ai-as-a-medical-device-change-programme
128. Department of Health and Social Care. G7 Health Track: digital health final reports [Internet]. 2021 [Acessado 23 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.gov.uk/government/publications/g7-health-track-digital-health-final-reports
129. Department of Health and Social Care. Deliverable 1: principles for the evaluation of artificial intelligence or machine learning-enabled medical devices to assure safety, effectiveness and ethicality [Internet]. Reino Unido; 2021 [Acessado 23 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.gov.uk/government/publications/g7-health-track-digital-health-final-reports/deliverable-1-principles-for-the-evaluation-of-artificial-intelligence-or-machine-learning-enabled-medical-devices-to-assure-safety-effectiveness-an
130. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Consultation on the future regulation of medical devices in the United Kingdom [Internet]. Reino Unido; 2021 [Acessado 23 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.gov.uk/government/consultations/consultation-on-the-future-regulation-of-medical-devices-in-the-united-kingdom
131. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Annual Report and Accounts 2019/20 [Internet]. Reino Unido; 2020. Disponível em: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/902328/MHRA_Annual_Report_and_Accounts_2020.pdf
132. European Commission. Regulation (EU) 2017/746 of the European parliament and of the council on in vitro diagnostic medical devices. Official Journal of the European Union União Europeia; 2017 p. 117–76.
133. European Commission. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 april 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) no 178/2002 and Regulation (EC) no 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EE. Official Journal of the European Union União Europeia; 2017.

134. Medical Device Coordination Group. MDCG 2020-7 Post-market clinical follow-up (PMCF) Plan Template: A guide for manufacturers and notified bodies [Internet]. Medical Device Coordination Group. União Europeia; 2020 [Acessado 3 de julho de 2022]. p. 1–12. Disponível em: https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-09/md_mdcg_2020_7_guidance_pmcf_plan_template_en_0.pdf

135. Medical Device Medical Device Coordination Group. MDCG 2020-6 Regulation (EU) 2017/745: Clinical evidence needed for medical devices previously CE marked under Directives 93/42/EEC or 90/385/EEC - A guide for manufacturers and notified bodies. União Europeia; 2020.

136. Medical Device Coordination Group. MDCG 2020-1 Guidance on Clinical Evaluation (MDR)/ Performance Evaluation (IVDR) of Medical Device Software [Internet]. União Europeia; 2020. Disponível em: https://ec.europa.eu/docsroom/documents/40323

137. Melchior SC, Waissmann W. Regulação de dispositivos médicos: vigilância pós-mercado como estratégia de gerenciamento de riscos. Vigilância Sanitária em Debate. 29 de novembro de 2019;7(4):67.

138. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC n° 51, de 29 de setembro de 2014. Dispõe sobre a rede sentinela para o sistema nacional de vigilância sanitária. Diário Oficial da União.

139. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de Tecnovigilância: uma abordagem sob a ótica da Vigilância Sanitária [Internet]. Brasília; 2021 [Acessado 26 de agosto de 2022]. p. 1046. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/monitoramento/tecnovigilancia/manual-tecnovigilancia-2021-v4.pdf

140. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria nº 1.848, de 21 de novembro de 2018. Estabelece o Registro Nacional de Implantes - Módulo Stent como instrumento oficial do Registro do implante de stents pelos hospitais e respectivos médicos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) [Internet]. Diário Oficial da União. 2018 [Acessado 14 de junho de 2022]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2018/prt1848_10_12_2018.html

141. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 591, de 21 de dezembro de 2021. Dispõe sobre a identificação de dispositivos médicos

regularizados na Anvisa, por meio do sistema de Identificação Única de Dispositivos Médicos (UDI). Diário Oficial da União;

142. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. HTAI 2019: Estamos preparados para a próxima década? [Internet]. Brasil; 2019 [Acessado 25 de agosto de 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2019/julho/htai-2019-estamos-preparados-para-a-proxima-decada
143. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Acordos de Compartilhamento de Risco são possíveis no Sistema Único de Saúde brasileiro? [Internet]. 2019 [Acessado 25 de agosto de 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2019/marco/acordos-de-compartilhamento-de-risco-sao-possiveis-no-sistema-unico-de-saude-brasileiro
144. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação n° 547. Delamanida para o tratamento de tuberculose multirresistente e tuberculose com resistência extensiva [Internet]. Brasil; 2020 [Acessado 26 de agosto de 2022]. Disponível em: http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/44cth
145. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação n° 596. Tafenoquina para tratamento de pacientes com malária por Plasmodium vivax [Internet]. Brasil; 2021 [Acessado 26 de agosto de 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210312_relatorio_596_tafenoquina_malaria.pdf
146. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Chamada CNPq/DGITIS/SCTIE/MS Inovação em Métodos e Aplicação da Avaliação de Tecnologias em Saúde no Brasil nº24/2021. Brasil; 2021.
147. Concato J, Curay JC. Real-World Evidence — Where Are We Now ? N Engl J Med. 2022;386:1680–2.
148. Coutinho E da SF, Huf G, Bloch KV. Ensaios clínicos pragmáticos: uma opção na construção de evidências em saúde. Cad Saude Publica. 2003;19(4):1189–93.
149. Collins R, Bowman L, Landray M, Peto R. The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence. New England Journal of Medicine [Internet]. 13 de fevereiro de 2020;382(7):674–8. Disponível em: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMsb1901642

150. Concato J, Stein P, Dal Pan GJ, Ball R, Corrigan-Curay J. Randomized, observational, interventional, and real-world—What's in a name? Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2020;29:1514–7.

151. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de boas práticas para estudos de dados do mundo real, Guia nº 64/2023 – versão 1 [Internet]. [Acessado 9 de dezembro de 2023]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-publica-guia-de-evidencias-de-mundo-real-e-anuncia-grupo-de-trabalho-para-outubro/Guian64_2023_versao1.pdf

152. Contó M, Fontes Schluckebier Bonan L. Arcabouço legal da incorporação e acesso a dispositivos médicos no Brasil: estrutura, tipos de avaliação e oportunidades para avanços. Jornal Brasileiro de Economia da Saúde. 2020;12(3):213–25.

153. Toscas FS, Anne L, Teixeira A. Mapeamento dos bancos de dados em dispositivos médicos : revisão narrativa e o cenário brasileiro para avaliação com dados de mundo real (RWD). Jornal Brasileiro de Economia da Saúde. 2022;14(Suppl.2:236–45.

154. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria nº 1.434, de 28 de maio de 2020. Institui o Programa Conecte SUS e altera a Portaria de Consolidação nº 1/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para instituir a Rede Nacional de Dados em Saúde e dispor sobre a adoção de padrões de interoperabilidade. Diário Oficial da União;

155. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Departamento de Informática do SUS. Estratégia de Saúde Digital para o Brasil 2020-2028 [Internet]. 2020. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategia_saude_digital_Brasil.pdf

156. Brasil. Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD). Brasil: Diário Oficial da República Federativa do Brasil; 2018.

157. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 1.768, de 30 de julho de 2021. Altera o Anexo XLII da Portaria de Consolidação GM/MS nº 2, de 28 de setembro de 2017, para dispor sobre a Política Nacional de Informação e Informática em Saúde (PNIIS). Diário Oficial da União;

158. Briscoe S. Web searching for systematic reviews: A case study of reporting standards in the UK Health Technology Assessment programme. BMC Res Notes [Internet]. 2015;8(1):1–7. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1186/s13104-015-1079-y

9 Apêndices

9.1 Apêndice 1. Proposta de Produto Técnico apresentada à Anvisa

Projeto

Ciclo de Encontros - Estado da Arte das Evidências de Mundo Real e Regulação Sanitária

Campinas, São Paulo, 30 de março de 2021

Proponentes:

Mestranda Letícia Barel Filier [1] ***e Prof. Dr. Herling G A Alonzo*** [2]

Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva: Políticas e Gestão em Saúde

Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas

[1]Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária, Gerência de Tecnologia de Materiais de Uso em Saúde, e-mail: leticia.filier@anvisa.gov.br, (61) 98479-1892

[2] Orientador, Departamento de Saúde Coletiva, FCM/Unicamp, alonzo@fcm.unicamp.br, (19) 997403776

I. Apresentação

A geração, disponibilização e disseminação do conhecimento são fundamentais para a sociedade em geral e, especificamente, para o exercício profissional e o papel regulador da Anvisa no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil, sendo previstas no Regimento Interno desta Autarquia[1]. Por sua vez, é inerente à Universidade, a disposição à sociedade os resultados das pesquisas que realizar[2].

O Mestrado Profissional na área de Saúde Coletiva, prevê, além da elaboração de uma dissertação, o desenvolvimento de uma intervenção, aplicação e/ou devolutiva das contribuições da pesquisa para a instituição, SUS e sociedade. Este produto, denominado produto técnico, é orientado por diretrizes gerais estabelecidas pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

A pesquisa desenvolvida pela servidora proponente, em andamento no projeto de Mestrado Profissional no programa de Pós-Graduação de Saúde Coletiva: Políticas e Gestão em Saúde da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e aprovada pelo programa de pós-graduação da Anvisa (SEI 25351.942683/2019-33), versa sobre o uso das evidências de mundo real na regulação de dispositivos médicos.

---

[1] Brasil. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018.
[2] São Paulo. Regimento Geral Da Universidade Estadual De Campinas, Secretaria Geral, Novembro de 2020.

Para a pesquisa em questão, por se tratar de tema ainda incipiente do ponto de vista teórico e regulatório no cenário brasileiro, identificou-se a necessidade de disseminação deste conhecimento entre o corpo técnico da Agência. Deste modo, este projeto propõe a condução de um evento, nos termos do relatório do Grupo de Trabalho de Produção Técnica da CAPES[3], na forma de um ciclo de encontros para disseminar o conhecimento e debater o estado da arte das evidências de mundo real no campo da regulação sanitária.

Adicionalmente, espera-se contribuir com o processo de formação permanente dos servidores da Anvisa e estimular iniciativas de disponibilização e disseminação de conhecimento entre o corpo de servidores da Agência, se apresentando como projeto piloto de ações futuras.

II. Introdução

As evidências de mundo real, de forma geral, podem ser compreendidas como as evidências resultantes da interpretação de dados clínicos obtidos em condições de uso de rotina diversas intervenções terapêuticas. Este tipo de informação tem se tornado cada vez mais relevante no cenário da saúde pública. Especificamente no campo da regulação sanitária, sua aplicação varia desde a complementação da evidência clínica necessária para aprovação sanitária produtos pelos órgãos reguladores competentes, passando pela constituição de evidência de suporte para novas indicações de uso de produtos médicos ou medicamentos.

Apesar da relevância do tema, não foram encontrados delineamentos governamentais brasileiros quanto aos possíveis usos deste tipo de evidência na regulação dos produtos objeto da regulação sanitária no Brasil. Ainda, é sabido que a potência deste tipo de evidência deve ser estudada e descobertas as opções e aplicabilidade pelos diversos atores envolvidos na tomada de decisão em saúde.

Frente ao exposto, este projeto se propõe a disseminar conhecimento científico e regulatório sobre o tema, fruto da pesquisa desenvolvida no âmbito do Mestrado Profissional no programa de Pós-Graduação de Saúde Coletiva: Políticas e Gestão em Saúde da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

---

[3] Brasil. Ministério da Educação. Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. Relatório de Grupo de Trabalho – Produção Técnica, 2019.
Disponível em < https://www.gov.br/capes/pt-br/centrais-de-conteudo/10062019-producao-tecnica-pdf>, consultado em 13 de março de 2021.

III. Objetivos

- Discutir os conceitos, usos, legislação e contexto nacional e internacional das evidências de mundo real na regulação sanitária;
- Estimular a cultura de disponibilização e disseminação de conhecimento por parte dos servidores da Agência.

III. Detalhamento

a. Metodologia

O Evento, ainda em fase de planejamento, prevê a realização de três encontros de cerca de duas horas de duração, totalizando seis horas de carga horária total. Em cada encontro serão apresentadas palestras sobre o tema Evidências de Mundo Real e Regulação Sanitária, seguidas de debate, a serem conduzidas pela servidora proponente, sob orientação do Prof. Dr. Herling Gregorio Aguilar Alonzo.

Os encontros serão na modalidade virtual, por meio da ferramenta Teams.

Especificamente no primeiro encontro está previsto um momento para abertura do evento com participação da GGCIP, do Prof. Dr. Herling Gregorio Aguilar Alonzo e outros convidados, seguida de breve apresentação do projeto de mestrado, objetivos e cronograma do evento.

Em cada encontro ocorrerá uma etapa inicial expositiva, sob responsabilidade da servidora Letícia Barel Filier, na qual haverá apresentação do conteúdo científico e regulatório sobre o tema. Na sequência, uma etapa de interação e participação dos demais servidores, por meio, dúvidas, comentários e discussão. Na etapa de encerramento, considerações finais e conclusões. Além disso, sobre os temas de cada encontro serão recomendadas as respectivas bibliografias.

Adicionalmente, a depender do interesse e disponibilidade de outros servidores que porventura estejam desenvolvendo na Anvisa atividades relacionadas ao tema de interesse, esses também poderão participar dos encontros elaborando e apresentando conteúdo científico e regulatório, sob supervisão e orientação do Prof. Dr. Herling Gregorio Aguilar Alonzo.

Ao final do evento será emitido certificado de participação, palestrante e organização, podendo ser emitido conjuntamente pela Unicamp, contendo a carga horária da atividade. Além disso, prevê-se compartilhamento de formulário para avaliação do evento pelos participantes e eventual teste de consolidação do conhecimento adquirido no evento.

b. Participantes

O evento será aberto para participação de todos os servidores da Anvisa interessados no tema.

c. Programação

O evento ainda está em fase de consolidação, podendo sofrer ajustes futuros. Pretende-se iniciar as palestras no último trimestre de 2021 ou início de 2022, com periodicidade semanal. A estrutura inicial proposta abrange os seguintes tópicos:

1º Encontro	• Abertura do evento (GGCIP, Prof. Dr. Herling Gregorio Aguiar Alonzo e convidados) • Apresentação do projeto de mestrado, objetivos e cronograma do evento • Apresentação dos conceitos de hierarquias de evidência para fins de avaliação de segurança e eficácia de produtos objeto de regulação sanitária; exposição de definições disponíveis para dados e evidências de mundo real • Discussão com os servidores
2º Encontro	• Apresentação potenciais usos e desafios regulatórios relacionados à evidência de mundo real na regulação sanitária, desde a coleta dos dados de mundo real até aos seus métodos de avaliação e interpretação de resultados. • Discussão com os servidores
3º Encontro	• Apresentação do contexto regulatório internacional e nacional quanto ao uso das evidências de mundo real. • Discussão com os servidores

Datas: a definir

Hora: 10h – 12h

Endereço virtual: Plataforma Teams

Futuramente, sendo aprovado este projeto e considerando ainda sugestões da GGCIP e possível participação de outros servidores palestrantes, será apresentada programação

detalhada acerca dos tópicos a serem apresentados e datas. Outros ajustes quanto à metodologia do evento podem ser considerados e implementados. Encontros adicionais podem ser incluídos na programação inicialmente proposta, caso necessário.

d. Recursos necessários

Não haverá necessidade de aporte financeiro para execução do projeto uma vez que este contará com estrutura já existente na Agência. No entanto, será necessário apoio da Gerência-Geral de Conhecimento, Inovação e Pesquisa (GGCIP) para a operacionalização dos encontros, envolvendo também as etapas de divulgação, inscrição, condução (a critério) e suporte durante o evento.

A elaboração do material didático e condução dos encontros será de responsabilidade da servidora Letícia e demais servidores palestrantes, sob orientação do Prof. Dr. Herling Gregorio Aguiar Alonzo.

IV. Resultados esperados

Espera-se que seja viabilizada, por meio da divulgação do conhecimento consolidado no projeto de mestrado em andamento, atualização e capacitação do corpo técnico da Anvisa acerca do uso das evidências de mundo real na regulação sanitária, tema ainda incipiente em âmbito regulatório nacional.

Além disso, espera-se que os momentos de disseminação do conhecimento sobre o uso das evidências de mundo real na regulação sanitária promovam discussões proveitosas do ponto de vista técnico-científico e regulatório. Assim, é almejado que o evento proposto também se mostre como uma oportunidade de construção coletiva do conhecimento, contando com a troca de experiências dos servidores da Anvisa.

Por fim, existe a expectativa de que o projeto apresentado seja experiência piloto para ações futuras da GGCIP, podendo se transformar em ação contínua de disseminação de conhecimento entre os servidores da instituição.

9.2 Apêndice 2. Cronograma do *Workshop*

Workshop Evidências de Mundo Real e Regulação Sanitária
09/02/2023

09:00 – 09:20h Abertura

Fala de abertura – Artur Iuri Alves de Sousa, Gerência-Geral de Conhecimento, Inovação e Pesquisa (GGCIP)

Fala de abertura - Professor Doutor Herling Gregorio Aguilar Alonzo, Unicamp

Fala de abertura – Augusto Bencke Geyer, Gerência Geral de Tecnologia de Produtos para a Saúde (GGTPS)

09:20 – 10:10h Letícia Barel Filier, Evidências de mundo real e Regulação Sanitária

10:10h – 10:30h Nelio Cezar de Aquino, Dados e Evidências de Mundo Real sob a Perspectiva da Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED)

10:30h – 10:50h Julia Souza Vidal, Dados e Evidências de Mundo Real sob a Perspectiva da Gerência de Farmacovigilância (GFARM)

10:50h – 11:10h Maria Gloria Vicente, Dados e Evidências de Mundo Real sob a Perspectiva da Gerência de Tecnovigilância (GETEC) – Registro Nacional de Implantes

11:10h – 11:30h Mônica da Luz Carvalho Soares, Guia sobre dados e evidências de mundo real na tomada de decisões regulatórias sob a perspectiva do Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (Council for International Organizations ofMedical Sciences – CIOMS, XIII GT)

10 Anexos

10.1 Anexo 1. Ofício CEP/PRP/Nº 097/2020

UNICAMP

CEPUNICAMP
comitê de ética em pesquisa

PRP
pró-reitoria de pesquisa
unicamp

Cidade Universitária "Zeferino Vaz", 16 de outubro de 2020.

Of. CEP/PRP/Nº 097/2020

Prof. Dr. Herling Gregório Aguiar Alonso
Pesquisador Responsável

REF.: DISPENSA DE APRESENTAÇÃO DE PROJETO DE PESQUISA PARA AVALIAÇÃO DO SISTEMA CEP-CONEP.

Prezado Senhor,

Informamos que a pesquisa intitulada "Uso das Evidências Clínicas de Mundo Real na Regulação de Dispositivos Médicos no Brasil", para fins de Dissertação de Mestrado Profissional do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública: Políticas e Gestão em Saúde da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, da aluna Letícia Barel Filier, sob a orientação do docente supra citado, destina-se a consolidar o conhecimento científico e regulatório sobre evidências clínicas de mundo real com vistas à identificação dos desafios relacionados ao uso da evidência de mundo real na regulação de dispositivos médicos, a fim de viabilizar a proposição de diretrizes regulatórias a serem adotadas pelo governo brasileiro para uso racional, crítico e oportuno da evidência de mundo real na regulação destes produtos..

Deste modo, baseados no resumo anexado a este documento, o referido projeto de pesquisa não necessita tramitar pelo Comitê de Ética em Pesquisas envolvendo Seres Humanos, tendo em vista que serão realizadas buscas estruturadas junto a bases de dados públicas de saúde, relevantes para o tema proposto, incluindo Pubmed, Embase, Lilacs, entre outros

Atenciosamente,

Dra. Renata Maria dos Santos Celeghini
COORDENADORA DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
UNICAMP

Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
13083-887 Campinas – SP
http://www.prp.unicamp.br/cep

Fone: (019) 3521-8936
Fone: (019) 3521-7187
cep@unicamp.br