



**COLÉGIO DE ESPECIALIDADE DE ASSUNTOS REGULAMENTARES  
ORDEM DOS FARMACÊUTICOS**

**Candidato ao Título de Especialista em Assuntos Regulamentares pela  
Ordem dos Farmacêuticos**

**A IMPORTÂNCIA DOS DADOS DE VIDA REAL NA DECISÃO  
REGULAMENTAR**

Enquadramento regulamentar e contexto atual

João Nuno Chagas Ricardo

Carteira Profissional Nº: 22660

outubro/novembro 2023

## Resumo

A evidência de vida real (RWE) é a evidência clínica em relação ao uso e potenciais benefícios ou riscos de um produto médico derivado da análise de dados de vida real (RWD). Embora a RWE seja neste momento um tópico muito debatido no setor farmacêutico, muitos ainda questionam se é robusta o suficiente para ser utilizada em pleno na tomada de decisões regulamentares. Os dados de vida real podem fornecer informações pertinentes durante todo o ciclo de vida de um medicamento e esse contributo tem tido um reconhecimento crescente na orientação da decisão regulamentar. O paradigma das últimas décadas, com os ensaios clínicos aleatorizados (RCTs) a dominarem a produção de evidências clínicas, tem vindo a sofrer alterações profundas, especificamente, no âmbito de decisões regulamentares de pré-autorização de introdução no mercado, onde os dados de vida real têm adquirido um progressivo impacto ao complementar o RCT. Apesar do grande potencial, a integração da RWE nos processos regulamentares estabelecidos é complexa e a produção de dados de qualidade enfrenta desafios tecnológicos, operacionais e metodológicos.

No entanto, os obstáculos atuais têm sido encarados com otimismo, refletido no número crescente de diretrizes publicadas pelas autoridades competentes a nível internacional, com destaque para um futuro próximo de convergência, harmonização e colaborações entre vários intervenientes. Independentemente das discrepâncias entre regiões, é unânime o esforço concertado para construir uma infraestrutura padronizada, confiável e acessível, em linha com a grande quantidade de dados disponível e fundamental para acelerar o uso de *Big Data* na saúde.

Para que se faça uma transição sólida, existem algumas questões a serem solucionadas, mas a velocidade atual das transformações aparenta ditar a emergência da RWE enquanto instrumento regulamentar de rotina. As principais soluções incluem o estabelecimento de uma estrutura para acesso e análise de RWD, através de colaborações com a academia e fontes de dados, bem como pela construção de uma relação com o doente que sustente uma análise de dados credível e transparente.

Tudo aponta para que a utilização de RWE seja impulsionada por práticas progressistas que visem manter simultaneamente os rigorosos padrões de eficácia, qualidade e segurança que caracterizam o setor farmacêutico.

**Palavras-Chave:** RWD/RWE; *Big Data*; AIM; Autoridade; ensaio clínico aleatorizado

## Abstract

Real world evidence (RWE) is the clinical evidence about the usage and potential benefits or risks of a medical product derived from analysis of real-world data (RWD). Although RWE is currently a hot topic in the pharmaceutical sector, many still question whether it is robust enough to be fully used in regulatory decision-making. Real world data can provide relevant information throughout the life cycle of a medicine and this contribution has been increasingly recognized in guiding regulatory decision-making. The paradigm of the last decades, with randomized clinical trials (RCTs) dominating the production of clinical evidence, has been undergoing profound changes, specifically in the context of pre-market authorization regulatory decisions, where real world data have acquired a progressive impact by complementing the RCT. Despite the great potential, the integration of RWE into established regulatory processes is complex and the production of quality data faces technological, operational, and methodological challenges.

However, the current obstacles have been met with optimism, reflected in the growing number of guidelines published by competent authorities at international level, with an emphasis on a near future of convergence, harmonization, and collaborations between various stakeholders. Regardless of the discrepancies between regions, the concerted effort to build a standardized, reliable, and accessible infrastructure, in line with the large amount of data available and key to accelerating the use of Big Data in health is unanimous.

There are several issues to be solved to make a compelling transition, but the current speed of adjustment appears to dictate the emergence of RWE as a routine regulatory tool. Key solutions include establishing a framework for RWD access and analysis, through collaborations with academia and data sources, and by building a relationship with patients that in turn supports credible and transparent data analysis.

The evidence suggests that the use of RWE is driven by progressive practices aimed at maintaining the rigorous standards of efficacy, quality and safety that characterize the pharmaceutical sector.

**Keywords:** RWD/RWE; Big Data; MA; Authority; randomized clinical trial

## Lista de Abreviaturas

- AIM – Autorização de Introdução no Mercado
- AME – Atrofia Muscular Espinhal
- APMGF – Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar
- ASCO – *American Society of Clinical Oncology*
- AVC – Acidente vascular cerebral
- CADTH - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
- CCM - Carcinoma de células de Merkel metastático
- CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica
- COMP – Comité dos Medicamentos Orfãos
- DARWIN - *Data Analysis and Real-World Interrogation Network*
- DTP – *direct to patient*
- EEDS - Estratégia Europeia para os Dados
- EHR – *electronic health records* / registos eletrónicos de saúde
- EMA – *European Medicines Agency* / Agência Europeia do Medicamento
- EPAR – *European Public Assessment Report*
- ET – Terapia endócrina
- EUA – Estados Unidos da América
- FDA – *Food and Drug Administration*
- HER2 - Recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano
- HIC – *High income countries* / Países de elevado rendimento
- HMA – *Heads of Medicines Agencies*
- HR - recetores hormonais
- HTA – *Health technologies assessment* / avaliação de tecnologias de saúde
- ICMRA – *International Coalition of Medicines Regulatory Authorities*
- I&D – Investigação e Desenvolvimento
- INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
- IoT – *Internet of things*
- LLA – Leucemia Linfoblástica Aguda
- LMIC – *Low and medium income countries* / países de baixo e médio rendimento
- MAA – *Marketing Authorization Application*

MGF – Medicina Geral e Familiar

MHRA - *Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency*

NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*

NMPA - *National Medicinal Products Administration*

OPTIMAL - *OPERational, Technlcal, and MethodologicAL framework for regulatory use of real-world evidence*

PAL - *palbociblib*

PASS – *Post-authorisation safety studies*

PMDA - *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*

PRO – *Patient Report Outcome*

RCT – *Randomized clinical trial / Ensaio clínico aleatorizado*

R2D2 - *Regulatory Review of Drugs and Devices*

RGPD – Regulamento Geral de Proteção de Dados

RMAT - *Regenerative Medicine Advanced Therapy*

RWD – *Real World Data / Dados de vida real*

RWE – *Real World Evidence / Evidência de vida real*

TAIM – Titulares de Autorização de Introdução no Mercado

TFDA - *Taiwan Food and Drug Administration*

TIR – Taxa interna de retorno

UE – União Europeia

VPN – Valor preditivo negativo

VPP – Valor preditivo positivo

## Lista de Figuras

**Figura 1** - Contraste entre a quantidade de dados captados no RCT, estudo observacional e RWD/RWE

**Figura 2** – Considerações para a geração de RWE adequada para fins regulamentares

**Figura 3** – Principais casos de aplicação de RWE na decisão regulamentar

**Figura 4** – Categorização dos principais desafios à implementação da RWE na atividade regulamentar

**Figura 5** – Resultados do inquérito de opinião sobre a RWE endereçado a especialistas da área regulamentar ou HTA em 10 países europeus

**Figura 6** – Exemplos de documentos e ações recentes direcionados para RWE a nível global

**Figura 7** – Evolução do peso da RWE no ecossistema de saúde

## Índice

<b>Resumo</b> .....	1
<b>Abstract</b> .....	2
<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	3
<b>Lista de Figuras</b> .....	5
<b>I. Introdução</b> .....	7
<b>II. A aplicabilidade da RWE na atividade regulamentar</b> .....	11
a. Contributo da RWE na fase pré-AIM.....	13
b. Contributo da RWE na fase pós-AIM.....	16
c. Histórico de utilização de RWE.....	20
<b>III. Limitações e desafios da RWE na decisão regulamentar</b> .....	22
<b>IV. Panorama regulamentar global para a RWE</b> .....	27
a. EUA e Canadá.....	29
b. União Europeia.....	30
c. Reino Unido.....	32
d. Japão.....	34
e. China e Tailândia.....	35
f. Oceânia.....	36
g. Portugal.....	37
<b>V. Perspetivas futuras</b> .....	39
<b>VI. O contributo do farmacêutico para a RWE</b> .....	42
<b>VII. Discussão</b> .....	44
<b>VIII. Considerações Finais</b> .....	49
<b>IX. Referências Bibliográficas</b> .....	50
<b>Anexos</b> .....	57

## I. Introdução

Os cuidados de saúde, à semelhança de outras áreas da sociedade, atravessam uma fase de particular e acelerada transformação. Os eventos históricos dos últimos anos propiciaram um ritmo de digitalização sem precedentes, que muito tem contribuído para a produção galopante de dados em saúde; em termos práticos, essa grande quantidade de informação, designada no seu conjunto por dados de vida real (*RWD*), pode ser processada e articulada de forma a gerar evidência de vida real (*RWE*) [1]. Embora os termos *RWE* e *RWD* sejam frequentemente usados de forma sobreponível, ambos têm diferentes significados. *RWD* são dados relativos ao estado de saúde do doente e/ou à prestação de cuidados de saúde recolhidos prospetiva ou retrospectivamente com potencial para serem interligados e formarem padrões com significado relevante [2]. Exemplos de *RWD* incluem dados derivados de registos eletrónicos de saúde (EHRs), *patient-reported outcomes* (PROs), certificados de óbito, faturação, inquéritos, registos de farmácias e companhias de seguros, biobancos, ou até dados gerados pelos doentes, por exemplo, através do uso de dispositivos móveis (*wearables*) [3]. Associado a esta enormíssima diversidade, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) define *RWE* como "a evidência clínica sobre a utilização e potenciais benefícios ou riscos de um produto médico derivados da análise de *RWD*", estando este último intrinsecamente ligado à *Big Data*, ou seja, "conjuntos de dados extremamente vastos que podem ser complexos, multidimensionais, não estruturados e heterogéneos, que se acumulam rapidamente e que podem ser analisados computacionalmente para revelar padrões, tendências e associações" [4],[5].

Estas fontes excluem dados provenientes de ensaios clínicos aleatorizados (RCTs), considerados como o *gold standard* para a geração de evidência no estudo da eficácia e segurança de medicamentos. Os RCTs são realizados sob condições clínicas bem definidas, controladas e em populações de doentes selecionadas (elevada validade interna). Os rigorosos critérios de inclusão e exclusão utilizados nestes casos destinam-se à criação de populações de participantes relativamente homogéneas, com limitações a nível de comorbilidades e medicação concomitante, que naturalmente estarão em conformidade com os requisitos do estudo [6]. Para que isto seja alcançado, o desenho dos RCTs inclui metodologias-chave como a aleatorização, a ocultação e a abordagem de *intention-to-treat analysis*, permitindo a minimização dos fatores de confundimento e fontes de vieses. Tipicamente, os RCTs permitem medir a eficácia a curto ou longo prazo e/ou segurança, de uma intervenção médica versus um comparador atribuído (ou placebo), utilizando uma população de doentes uniforme, cuidadosamente selecionada e estritamente definida. O RCT detém uma das posições mais elevadas na hierarquia do nível de evidência em comparação, por exemplo, com estudos observacionais, devido a uma maior capacidade de atribuir o efeito pretendido ao tratamento em estudo. No entanto, no processo da tomada de decisões clínicas, todas as provas disponíveis além do RCT podem e devem ser apreciadas de forma crítica (ver figura 1) [6],[7],[8].

Ultimamente, tem havido uma incorporação crescente de *RWE* na tomada de decisões regulamentares, para não só complementar os RCTs, como também colmatar lacunas de evidência quando o RCT não se verifica ser uma opção viável<sup>[9],[10]</sup>. Nos seus primórdios, os dados de vida real viram a sua aplicabilidade limitada a estudos de benefício/risco, gestão de risco e deteção de sinais de segurança<sup>[11]</sup>. Apesar do seu potencial latente ser conhecido, foi apenas, recentemente, com a urgência imposta pela pandemia da COVID-19, que foram dados passos robustos na aplicabilidade de *RWE* em fases mais precoces do desenvolvimento de medicamentos, nomeadamente, na interação com as agências regulamentares na fase anterior à atribuição da Autorização de Introdução no Mercado (AIM)<sup>[12],[13]</sup>. A sua premissa central é que a tensão entre o pragmatismo e a necessidade de evidência clínica façam com que os reguladores evoluam da sua dependência do RCT para uma aceitação mais equilibrada de fontes alternativas de evidência, onde se destacam os dados de vida real<sup>[6],[14]</sup>. A pandemia da COVID-19 acentuou a necessidade de abrir a gama de provas para, por exemplo, acelerar a compreensão epidemiológica de uma doença e o valor das intervenções preventivas e terapêuticas existentes e futuras. A título de exemplo, a eficácia de várias vacinas recorrendo a tecnologia mRNA foi estimada a nível populacional em cenários de vida real através da análise de EHR e de dados de vacinação. Este exemplo ilustra um cenário em que o *RWE* foi capaz de fornecer respostas a questões que de outra forma poderiam não estar disponíveis em tempo útil recorrendo a RCTs<sup>[15]</sup>.

A *RWE* pode permitir aceder a uma melhor perceção da eficácia real e das características de um produto ou tecnologia médica, melhorar os resultados em saúde e acabar por contribuir para a sustentabilidade tanto dos sistemas de saúde como da indústria farmacêutica<sup>[15]</sup>. Este último ponto assume um papel cada vez mais preponderante, uma vez que o desenvolvimento de novos medicamentos é cada vez mais dispendioso e tem como alvo áreas de nicho, como é o caso das doenças raras<sup>[16]</sup>. Os custos crescentes em Investigação e Desenvolvimento (I&D) e a redução dos lucros, têm sido acompanhados, entre outras razões, por requisitos cada vez mais rigorosos exigidos pelas agências regulamentares, estimando-se uma descida da Taxa Interna de Retorno de 7,2% (2014) para 1,2% (2022)<sup>[17]</sup>. Assim sendo, ao longo da última década, têm sido desenvolvidos esforços concertados para acelerar e reduzir a carga dos custos na tomada de decisões regulamentares, o que teoricamente poderia culminar num movimento em direção a uma cobertura integral da *RWE* no âmbito dos processos de aprovação regulamentar<sup>[6]</sup>. O aumento da disponibilidade de dados aliado aos avanços tecnológicos está a oferecer novas possibilidades de armazenamento, exploração e análise de múltiplas fontes de dados com maior fiabilidade. Além disso, a mudança do cenário científico que conduz ao aumento da estratificação dos doentes com a medicina de precisão está a conduzir a um RCT menor e focalizado ou a criar situações em que um RCT não é possível ou viável<sup>[7]</sup>. O interesse em recorrer a *RWE* para apoiar a tomada

de decisões regulamentares tem vindo a aumentar globalmente, como é evidente pelo crescente número de enquadramentos regulamentares e documentos de orientação. Contudo, a aceitação da *RWE*, especialmente antes da fase de comercialização, difere de país para país. Têm sido reunidos esforços, nomeadamente mudanças organizacionais, de modo a acomodar a contribuição da *RWE*, para que se venha a tornar mais centralizada à medida que as instituições e empresas procuram elevar os padrões de qualidade do seu painel de serviços <sup>[12]</sup>. Assistimos a um maior foco nos *insights* derivados dos dados de vida real, bem como no reconhecimento do impacto que estes podem ter na melhoria da tomada de decisões e do serviço prestado aos doentes. Esse reconhecimento passa pela inclusão da *RWE* como componente integrante do pacote de dados em todo o ciclo de vida de um produto <sup>[1],[12]</sup>, contribuindo para o domínio de todas as partes interessadas sobre os seus potenciais benefícios e riscos. Um estudo recente acerca da inclusão de dados de vida real em conjunto com dados de RCTs na fase de avaliação regulamentar demonstrou que o seu uso pode aumentar em 31% o pico de prescrições de um medicamento logo após o seu lançamento, bem como uma redução em 22% do tempo necessário para atingir esse pico <sup>[18]</sup>.

Apesar de já se encontrar em curso a utilização de *RWE* nas decisões regulamentares, a sua aplicação ainda não é unânime ou uniforme; a título de exemplo, estimou-se uma taxa de aplicabilidade geral de 13% de *RWE* em 100 *engagements* do Comité dos Medicamentos Orfãos (COMP) entre 2009-2019 <sup>[18]</sup>. Em contraste, no final de 2020, 90% das novas aprovações de medicamentos nos Estados Unidos continham alguma forma de *RWE* como parte do pacote de submissão. É, portanto, de extrema importância priorizar a melhoria desta metodologia e definir os aspetos de qualidade dos estudos da *RWE* para garantir que possuem a fiabilidade necessária de modo a obterem uma aceitação mais ampla entre reguladores e outras entidades <sup>[19]</sup>. A necessidade de transformação do enquadramento regulamentar de forma global e sustentada passa pela aceitação regulamentar do *RWE* como nova abordagem de geração de provas clínicas, nomeadamente no caso de doenças raras ou com elevado risco de vida <sup>[11],[13],[20]</sup>. A integração da *RWE* em processos regulamentares estabelecidos é complexa e a geração de dados "de qualidade regulamentar" no mundo real enfrenta desafios operacionais, metodológicos e relacionados com política de dados <sup>[21]</sup>.

Assim sendo, é importante analisar os passos que estão a ser dados na implementação da *RWE* do ponto de vista regulamentar a nível global, com especial enfoque na Europa. O presente trabalho foca as potencialidades e fragilidades da *RWE* no contexto regulamentar, bem como o *status* atual dos mecanismos ou estratégias adotados pelas autoridades regulamentares em diferentes países ou regiões para que seja possível operacionalizar a *RWE* e responder rapidamente aos desafios de um mundo cada vez mais competitivo e volátil. Este é um tema que merece urgente atenção porque, identificados e ultrapassados os desafios que lhe estão associados, pode ser uma

ferramenta muito importante de trabalho que permitirá agilizar de forma relevante os processos ao longo de todo o ciclo de vida do medicamento, incrementando a sua otimização e eficiência.

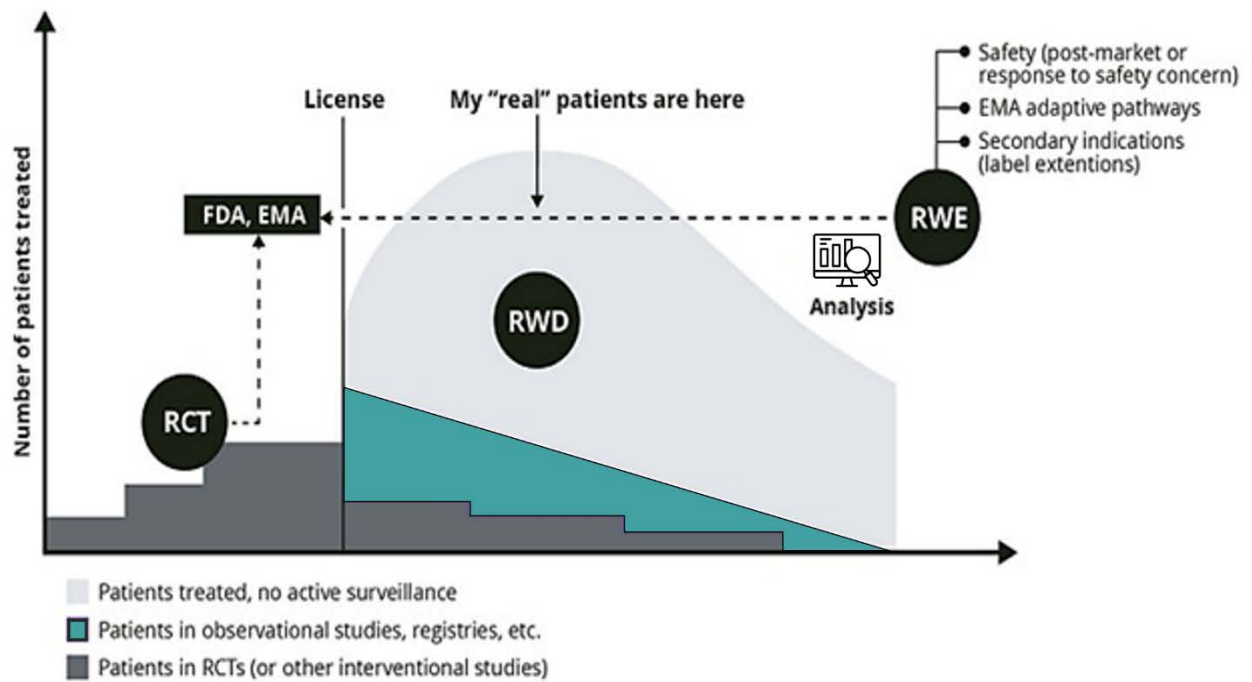


Figura 1 – Contraste entre a quantidade de dados captados no RCT, estudo observacional e RWD/RWE [22]

## II. A aplicabilidade da RWE na atividade regulamentar

Tal como referido anteriormente, o RCT continua a ser, indubitavelmente, um poderoso instrumento para obter provas sobre a segurança e eficácia de um medicamento. Estes ensaios são projetados essencialmente para preencher um elemento crucial na avaliação pré-AIM de um produto médico, ou seja, provas robustas de que um tratamento pode funcionar. No entanto, os RCTs também têm limitações <sup>[23]</sup>, tais como:

1. Os critérios de inclusão muito restritos podem reduzir a representatividade da população experimental face à população-alvo, o que não reflete as suas comorbilidades, diversos antecedentes socioeconómicos, geografia, literacia em saúde, ou acesso a cuidados de saúde (validade externa baixa);
2. As intervenções experimentais podem não ser completamente consistentes com a prática clínica do mundo real;
3. O tamanho limitado da amostra e o curto tempo de seguimento conduzem a uma deteção insuficiente de eventos adversos raros;
4. As despesas com a realização de grandes ensaios têm vindo a crescer de forma constante há anos e as estimativas recentes sugerem que a trajetória de custos irá continuar a subir, sem qualquer indicação de um aumento proporcional da quantidade de evidência produzida para suportar decisões em cuidados de saúde.

Por estas razões, tem sido cada vez mais comum uma abordagem integrada no planeamento da evidência que envolva a conjugação de RCT e RWE. Desta forma, a indústria farmacêutica beneficia ao gerar a RWE necessária para satisfazer as crescentes exigências dos decisores, e simultaneamente beneficia os doentes ao gerar resultados baseados em valor, que se traduzem em efeitos clinicamente significativos no mundo real. As diferentes fontes de dados são como peças de um puzzle e, quando reunidas de forma integrada, geram informações parciais ou criam um panorama completo. É assim que são ultrapassados vários desafios, tais como descobrir novos alvos terapêuticos, melhorar a conceção, a viabilidade e a execução dos ensaios clínicos, avaliar com precisão os benefícios e os riscos dos medicamentos e acelerar o tempo de comercialização de novas apresentações ou novas indicações terapêuticas <sup>[24]</sup>.

O setor farmacêutico tem um longo enquadramento regulamentar estabelecido, bem como uma longa história de controvérsias sobre como equilibrar incentivos direcionados a inovações terapêuticas e continuar a assegurar a segurança do doente. A RWE, enquanto novo elemento a incorporar em processos institucionalizados, deve cumprir requisitos mínimos de forma a não quebrar esse equilíbrio. O foco principal em qualquer uma das diretrizes para uso de RWE no âmbito regulamentar é garantir que os dados sejam adequados ao propósito (“*fit-for-purpose*”), ou seja, deve

fornecer provas científicas adequadas para responder ou ajudar a dar resposta à questão regulamentar, e a realização do estudo deve cumprir os requisitos regulamentares (ver figura 2) [25]. A avaliação exige que se compreenda logo no início do planeamento do estudo a proveniência, o acesso e a curadoria dos dados, bem como a sua viabilidade e enquadramento no que respeita à finalidade. Para além da adequação dos dados, o estudo deve ser concebido de modo a fornecer provas científicas adequadas para responder ou ajudar a responder à questão regulamentar (por exemplo, o estudo foi concebido de modo a minimizar o enviesamento e estão previstos métodos analíticos adequados) [26]. Isto implica que os dados sejam de alta qualidade e confiáveis (ou seja, precisos, completos, devidamente auditados e rastreáveis) e relevantes (ou seja, contêm elementos-chave, suficientes em tamanho amostral e representativos da questão de investigação). Dado o crescente interesse em alavancar a RWE na tomada de decisões regulamentares, existem numerosas publicações recentes sobre *insights* e recomendações que exploram formas de garantir a adequação dos dados ao propósito [25], [27], [28].

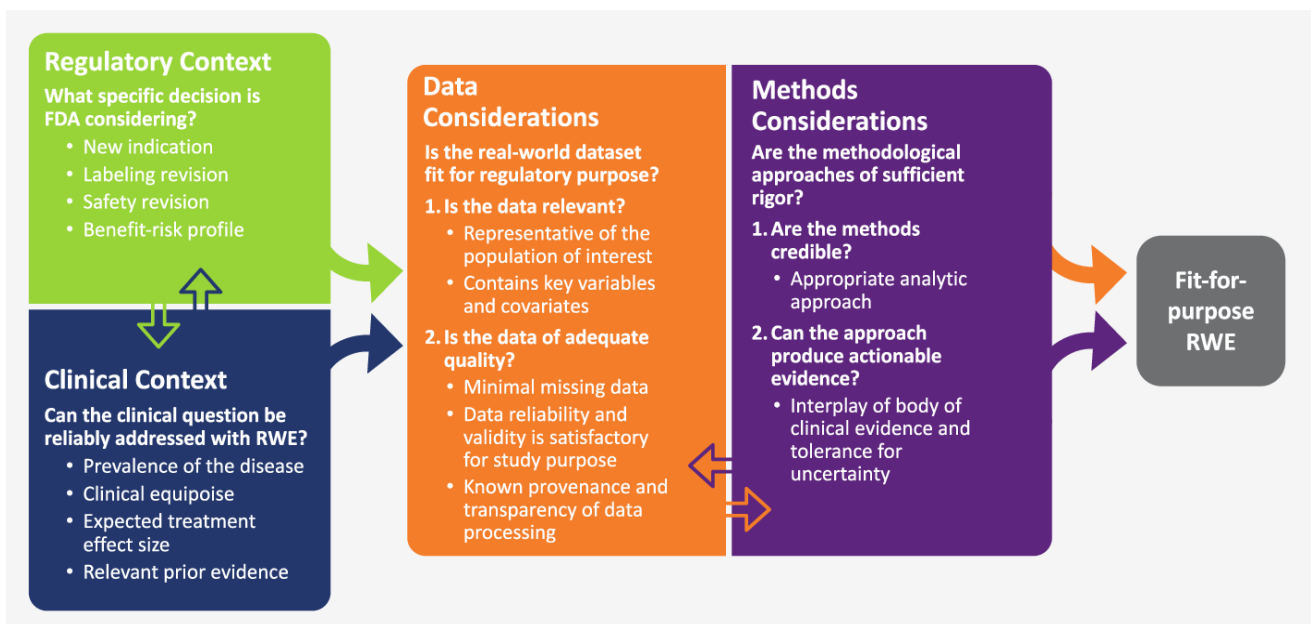


Figura 2 – Considerações para a geração de RWE adequada para fins regulamentares [29]

## a. Contributo da RWE na fase pré-AIM

Atualmente, a utilização de *RWE* no plano pré-AIM é limitada (ver figura 3), sendo que um novo paradigma começou a emergir nesse contexto, recorrendo a novos instrumentos que serão abordados mais adiante, para responder a questões clínicas específicas. Até aos dias de hoje, os estudos de *RWE* contribuíram para a viabilização de AIMs que incidiram essencialmente nas áreas de oncologia, doenças infecciosas e neurologia. Embora não seja possível traçar uma correlação direta entre estas áreas terapêuticas e a razão pela qual espelham a maior parte da utilização da *RWE*, é possível definir algumas características em comum: existe um esforço substancial no desenvolvimento de medicamentos em cada uma destas áreas, a gravidade ou urgência leva geralmente à elegibilidade para programas acelerados de avaliação, ou também são alvo de programas de acesso alargado (que acabam por gerar dados sobre a experiência de vida real)<sup>[30]</sup>. O reforço da contribuição da *RWE* para a submissão regulamentar também é particularmente relevante no caso das doenças raras, onde os titulares de AIM têm acesso a dados mais concretos de prevalência ou incidência da patologia<sup>[31]</sup>. Com a exclusão de grupos heterogêneos com múltiplas comorbilidades em RCTs destinados a doenças raras (para garantir a validade interna dos resultados), são várias as referências de que a *RWE* gerada por esses grupos é um precioso complemento durante a fase de avaliação de AIM.

A *RWE* permite também fornecer provas de benefício clínico de um medicamento já comercializado para doenças não raras, mas que acabam por se comportar como um nicho ou “doença ultra-rara”<sup>[32]</sup>; por exemplo, o medicamento *IBRANCE® (palbociclib)*, aprovado para uso em mulheres com cancro da mama avançado ou metastático positivo para recetores hormonais (HR) e negativo para o recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), viu a sua indicação terapêutica estendida a homens após a análise cumulativa de registos eletrónicos de saúde e confirmação do seu perfil de efetividade. Foi aplicada *RWD* derivada de 3 bases de dados independentes: registo de prescrições médicas, EHRs fornecidos pela *IQVIA* juntamente com a *Flatiron Health Breast Cancer* e a base de dados de segurança global do titular de AIM relativo a *Ibrance*. A *RWE* derivada da *RWD* consistiu em duas coortes: coorte de *palbociclib* (PAL) mais terapia endócrina (ET) e a coorte de ET apenas. Os resultados indicaram que a duração mediana do tratamento (primeira linha) para PAL+ET foi de 8,5 meses e ET foi de 4,3 meses, sendo que a taxa de resposta máxima foi de 33,3% para PAL + ET e 12,5% para ET apenas<sup>[27],[33]</sup>. A conversão de *RWE* para evidência substancial foi considerada aceitável com base na lógica de (i) raridade do cancro de mama masculino (cerca de menos de 1% de todos os cancros de mama) e (ii) similaridade da biologia do cancro de mama entre mulheres e homens<sup>[33]</sup>.

A *RWE* revela-se também útil numa fase mais precoce, através do contributo para o desenho de ensaios de fase III e geração dos primeiros dados de pré-autorização<sup>[34]</sup>. A utilização de *RWE* para

otimizar a conceção do ensaio é amplamente reconhecida, particularmente na avaliação da viabilidade do mesmo (por exemplo, provável desgaste do perfil de doentes face aos critérios de inclusão e exclusão). Mais recentemente, foram desenvolvidos métodos mais sofisticados para avaliar o impacto de cada critério no recrutamento ou os *endpoints* de eficácia e segurança, o que poderia permitir a utilização de uma população de doentes mais representativa no RCT sem comprometer a eficácia ou aumentar potenciais riscos. Ainda no recrutamento de doentes, a RWE também pode ser utilizada para identificar indivíduos, através da análise de padrões de dados sobre diagnósticos e análises preditivas para reconhecer aqueles que estão em alto risco. Essas análises podem ajudar a definir barreiras ao diagnóstico, melhorar a compreensão dos percursos de cuidados e detetar doentes que estejam a receber cuidados sub-ótimos com grandes necessidades de melhoria de *outcomes* [34],[35].

Uma análise avançada pode também apoiar o desenvolvimento de algoritmos de previsão que identifiquem segmentos de alto valor de uma população de doentes, para os quais um tratamento demonstra a sua maior eficácia, ou fornece uma forte probabilidade de resposta a um tratamento em comparação com opções de terapêutica alternativas. Desta forma, a análise que identifica estes subgrupos de doentes pode levar a algoritmos de rastreio ou ferramentas de apoio à decisão clínica, auxiliando os médicos a identificar doentes em tratamentos inadequados e a reduzir os resultados negativos [36].

O medicamento ZOLGENSMA® (*Onasemnogene abeparvovec*), destinado ao tratamento da atrofia muscular espinhal (AME), teve a sua aprovação na Europa suportada por um enquadramento obtido com RWE, onde foi possível aceder à história natural da AME para identificação de biomarcadores relevantes, informação necessária ao desenho dos ensaios *pivot* e fornecimento do contexto para os mesmos [4],[37]. Decorreu um ensaio de fase 3, aberto, de braço único (n=22) como estudo principal, para determinar a eficácia, e dois estudos descritivos (prospetivos, multicêntricos, coorte longitudinal) que forneceram a informação sobre a história natural da AME e serviram como controlos externos para comparação de resultados. A EMA determinou que o *Onasemnogene abeparvovec* comparou-se favoravelmente com os dados da história natural tanto para a sobrevivência como para a função motora, acabando por atribuir uma Autorização Condicional (válida por um ano e renovável sob determinados requisitos) [38].

Designados por “*RWE-RCT hybrid*”, já existem certos designs inovadores que permitem contornar algumas desvantagens dos RCTs [20]. O design mais comum num contexto pré-AIM corresponde à criação de um comparador externo, como referido anteriormente para ZOLGENSMA®. Nestes casos, as bases de dados (dados históricos) podem suplementar ensaios clínicos de braço único quando a aleatorização não for exequível ou ética, o que permite manter a chamada *equipoise* clínica (estado de incerteza sobre não saber qual o melhor tratamento ou intervenção funcionaria

melhor para os participantes em estudo). Para que exista um comparador externo, uma coorte de doentes é identificada a partir de RWD de forma a espelhar os critérios de inclusão do RCT para adicionar contexto comparativo à investigação em causa. Os comparadores externos podem trazer eficiências no tempo e no custo, e podem aumentar as probabilidades de sucesso da fase de aprovação de um novo medicamento, nomeadamente em cenários de doença identificada como uma importante *unmet medical need* [39].

Noutros contextos clínicos, a par das questões éticas, a aleatorização pode não ser viável simplesmente devido à escassez de doentes (por exemplo, no caso de doenças raras, ou subgrupos de doentes de uma doença relativamente comum definido por um raro biomarcador ou mutação). Outros cenários comuns prendem-se com indicações de progressão da doença altamente previsível (por exemplo, em oncologia), o que conduz a uma menor variabilidade e torna a modelação do braço do tratamento experimental mais viável ou casos em que é expectável um grande efeito de tratamento, de tal modo que a utilização de RWE não diluirá esse mesmo efeito [39],[40]. Em qualquer um dos casos, o objetivo da utilização da RWE é quantificar a trajetória típica da doença na ausência do novo medicamento para fornecer um contra cenário à trajetória da doença observada no tratamento experimental.

Alguns dos comparadores externos, como por exemplo, a revisão de fichas médicas de doentes nos Estados Unidos, serviram como dados “de referência” atualizados e que permitiram a aprovação acelerada de BAVENCIO® (Avelumab) no carcinoma de células de Merkel metastático (CCM) – um subtipo raro de cancro da pele – pela FDA em 2017, com base num ensaio clínico de braço único. A RWE incluída na MAA (*Marketing Authorization Application*) consistiu num controlo histórico com dados de 14 doentes com CCM metastático que foram tratados com quimioterapia, obtidos da base de dados iKnowMed (um sistema EHR específico da área de oncologia) [6],[41].

Outro exemplo, o medicamento órfão BLYNCITO® (Blinatumomab) destinado ao tratamento de adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras, CD19 positivo, em recaída ou refratária, obteve a sua aprovação pela EMA em 2016 graças à análise de um período alargado de dados como comparador externo. O estudo principal que apoiou esta aprovação acelerada foi um ensaio de Fase II, multicêntrico, aberto, de braço único, que incluiu um estudo principal de 185 doentes. Os resultados deste estudo foram comparados com uma análise retrospectiva conjunta de dados históricos sobre 1139 doentes no período compreendido entre 1990 e 2014, sobre taxas de remissão hematológica e sobrevivência entre doentes adultos com recaídas/refratários tratados com o *standard of care*. Esta base de dados histórica foi reunida através da combinação de bases de dados existentes dos EUA e da União Europeia (UE) de 1139 doentes que tinham características semelhantes às dos doentes do estudo principal [42],[43].

## b. Contributo da RWE na fase pós-AIM

Após a obtenção da AIM, a RWE pode ser utilizada para fornecer informações sobre outros aspetos da utilização de medicamentos (ver figura 3), incluindo a forma como um medicamento se compara com outros pares em termos de segurança e custo<sup>[34],[44]</sup>. Através desta utilização, a RWE desempenha um papel crucial na colmatação de lacunas de informação que não podem ser preenchidas apenas pelos RCTs. Principalmente em localizações em que os cuidados de saúde são pobres em recursos, a RWE pode ser cada vez mais utilizada para gerar provas de pós-comercialização que contribuam para uma maior eficiência. Por exemplo, pode ser particularmente útil no caso de medicamentos que tenham demonstrado efeitos benéficos em indicações para as quais não foram aprovados inicialmente. Nesses casos, a utilização do medicamento no mundo real pode fornecer provas adequadas de eficácia e segurança para satisfazer os requisitos de autoridades regulamentares para conceder aprovação para a extensão de indicação. Muitos medicamentos recebem uma aprovação primária baseada em *surrogate endpoints*, tais como a redução da pressão arterial para os anti-hipertensivos ou a redução da Hemoglobina A1c para os antidiabéticos orais<sup>[45]</sup>. Uma vez comercializado o medicamento, a RWE pode ser utilizada para avaliar os efeitos noutros resultados clínicos, tais como enfarte do miocárdio e AVC, apoiando assim uma indicação mais alargada. Alternativamente, a RWE pode ser utilizada, juntamente com outras evidências, para apoiar o alargamento da população, por exemplo, a outras fases da doença ou à população pediátrica, se inicialmente aprovada em adultos<sup>[44]</sup>. A RWE pode ter especial importância no segundo caso, pois por vezes os medicamentos são por vezes aprovados para doentes pediátricos com base na eficácia demonstrada em adultos, juntamente com dados que apoiam a extrapolação para populações mais jovens, sem recurso a novos RCTs conduzidos especificamente nessa população. Note-se que a RWE submetida para apoiar pedidos suplementares pode, por vezes, basear-se no uso *off-label*<sup>[9],[46]</sup>. Os doentes que utilizam o medicamento *off-label* podem ser bastante diferentes do grupo maior de doentes que utilizariam o medicamento se este fosse aprovado na área terapêutica correspondente, uma vez que já podem ter esgotado os regimes de tratamento aprovados ou podem ser geralmente mais agressivos na sua estratégia de tratamento. No entanto, há por vezes desafios na determinação fiável da razão pela qual um determinado fármaco está a ser utilizado. Por conseguinte, a conceção de um estudo RWE para avaliar a eficácia numa nova população, deve considerar o detalhe de que um uso *off-label* pode diferir da utilização de uma terapia comparativa aprovada, e de como a prova pode ter de ser atualizada assim que a extensão da indicação for obtida<sup>[47]</sup>.

A utilização da RWE também se encontra em expansão no apoio à aprovação por *Adaptive Pathway* (EMA)<sup>[44]</sup>. Resumidamente, nesta via é procurado um equilíbrio entre a diminuição dos tempos de aprovação para medicamentos promissores e a manutenção da robustez apropriada dos estudos que suportam uma submissão de AIM, através da sua conceção e considerações

metodológicas, garantindo informações suficientes sobre a segurança e eficácia de um determinado medicamento [6],[48]. Considerando a gravidade da doença, a história natural bem caracterizada, a elevada prioridade da *unmet medical need* e os resultados promissores do ensaio de fase I, um estudo de fase III sem um controlo simultâneo pode ser considerado aceitável, embora alguma forma de controlo tenha sido considerada necessária. Dentro das várias práticas possíveis dentro das *Adaptive Pathways*, a autorização condicional é a mais comum. É feita uma autorização inicial condicional de comercialização para uma população restrita com uma grande *unmet medical need*, baseada em certos biomarcadores ou ensaios clínicos de menor dimensão. O titular de AIM fica então obrigado a recolher dados adicionais para fundamentar a eficácia terapêutica e a segurança para receber uma autorização de introdução no mercado completa [46], [49].

Embora a FDA não tenha um programa de vias adaptativas ou um mecanismo de aprovação condicional, a RWE poderá ser utilizada de forma análoga para apoiar outras avaliações de eficácia e segurança após aprovação acelerada [50]. O programa de aprovação acelerada permite a aprovação antecipada de medicamentos para doenças graves com base num *surrogate endpoint* com razoável probabilidade de prever um benefício clínico ou num *endpoint* clínico intermédio com suficiente probabilidade de prever um efeito sobre a morbilidade ou mortalidade irreversível ou outro benefício clínico, tendo em conta a disponibilidade de tratamentos alternativos. As empresas farmacêuticas são ainda obrigadas a realizar estudos de confirmação da fase IV para fundamentar o benefício clínico esperado [51]. Na maioria das aprovações aceleradas, o estudo principal de confirmação é, geralmente, um ensaio clínico. Se o ensaio demonstrar que o fármaco proporciona realmente um benefício clínico, então a FDA concede a aprovação tradicional para o medicamento. Entre o subconjunto de aprovações aceleradas em que os estudos confirmatórios não são um RCT, a RWE pode ser aplicável [52].

Outro design híbrido, cujo desenho pode incluir uma população mais ampla que, de outra forma, estaria sub-representada ou ausente em RCTs, corresponde ao ensaio pragmático [40] (ou seja, sem cumprimento de critérios de inclusão). Trata-se de um ensaio prospetivo e aleatorizado que visa refletir a prática clínica real (tanto em termos de recrutamento de doentes como de condução do ensaio) e, assim, aumentar a aplicabilidade e generalização dos resultados, preservando, simultaneamente a maior validade interna possível. Avaliando-se a efetividade de uma intervenção aleatorizada em contexto real, é também possível aumentar a generalização de *endpoints* (fatores económicos, adesão à terapêutica, etc.). Nos ensaios pragmáticos, os participantes são aleatorizados a um tratamento de interesse ou qualquer tratamento padrão (escolha do clínico) e permitem que os resultados clínicos de interesse sejam observados ao longo do tempo. Num RCT, os participantes podem ser aleatoriamente distribuídos pela ordem em que são recrutados, sendo os participantes muitas vezes aleatorizados a nível de grupo. Um grupo de participantes tratados num ambiente como um hospital, lar de idosos ou clínica, pode receber a intervenção, enquanto outro grupo num ambiente

semelhante pode servir como grupo de controlo. A expansão da validade externa face a um RCT constitui a principal vantagem, mas permanecem questões fundamentais como o custo, duração e dificuldade no recrutamento. Por esta razão existe, na prática, há uma aplicação bastante cautelosa ou restrita de ensaios pragmáticos, uma vez que são apenas considerados nos casos em que se prevê que o ónus de não ter conduzido um RCT se sobrepõe ao ónus de uma estimativa incorreta do efeito do tratamento obtido nesses ensaios <sup>[46],[49],[53]</sup>. A FDA aprovou uma extensão da indicação de INVEGA SUSTENNA® (paliperidona), atualmente destinado ao tratamento de esquizofrenia, através de um híbrido entre RCT e ensaio pragmático. A gestão destes doentes num contexto de RCT é mais complexa e limitado por múltiplos fatores, além de que a evidência existente para agentes antipsicóticos de toma oral (comparador) seria limitada. Um ensaio clínico pragmático comparou a efetividade da paliperidona, injetável, administrado uma vez por mês versus antipsicóticos orais de toma diária para o tratamento de adultos com esquizofrenia. A eficácia foi medida como um composto de vários resultados de vida real, que se revelaram bastante diferentes dos eventos clínicos habituais, mas que foram considerados como altamente relevantes e prioritários para aquela população de doentes <sup>[40],[54]</sup>.

Mais recentemente, introduziram-se os estudos inovadores de extensão <sup>[20],[40]</sup>, que são úteis para medir a eficácia a longo prazo e/ou resultados de segurança entre os doentes que participaram num ensaio clínico. O objetivo é continuar a observar os doentes após a conclusão do RCT e adquirir resultados a longo prazo baseados na exposição prévia ou contínua ao produto(s), antes do medicamento estar disponível comercialmente. Aplicando uma transferência da recolha de dados de um cenário tradicional (ou seja, num centro especializado, com intervenção de uma equipa liderada por um investigador) para uma abordagem descentralizada (*DTP – direct to patient*), podem reduzir-se consideravelmente os custos (estima-se em 60%) e aliviar a carga para o doente, o que, em última análise, facilita o seu recrutamento e retenção – reduz também a inconveniência da deslocação do doente e poupança de recursos dos centros, levando a menor viés de perda de seguimento. Estas abordagens permitem que o orçamento se concentre na validação de eventos de especial interesse, em vez de examinar rotineiramente todos os doentes, sendo que a maioria dos quais não experienciará eventos adversos. A terapia génica e outras terapias com objetivos de resultados a longo prazo são uma boa aplicação para estudos inovadores de extensão, especialmente porque têm a vantagem de não exigir o fornecimento de medicamentos. O projeto de orientação da FDA <sup>[55]</sup> para este tipo de estudos recomenda um calendário de monitorização baseado no risco que inclua a análise das amostras dos doentes em vários pontos do tempo e, em alguns casos, anualmente, até 15 anos. Além disso, a FDA indicou que os requisitos pós-aprovação para terapias com designação de *Regenerative Medicine Advanced Therapy* (RMAT) e aprovação acelerada podem ser satisfeitos com a RWE proveniente de fontes como “... registos de doentes, ou outras fontes tais como registos eletrónicos de saúde.”

O aumento da capacidade de resposta de estudos observacionais – cobertura de evidência adicional (curso natural da doença, novas necessidades emergentes) como suporte a submissões pós-AIM, designados por *enriched studies* [20], [40], também constitui uma forma de RWE. Pode levar a reduções de custo na ordem dos 90% e redução de tempo em 75%; para obtenção de novas indicações em produtos já comercializados, pode ainda ser feito o enriquecimento de dados observacionais prospetivos juntamente com dados de registos eletrónicos de saúde ou *devices* e outras fontes para o mesmo doente, apesar de ainda ser difícil permitir o acesso em tempo útil aos dados representativos de uma determinada população, mas também para aumentar a capacidade de analisar e integrar tais provas na tomada de decisões ao longo do ciclo de vida do produto. O RWE pode revelar-se igualmente útil na fase de planeamento de ensaios de fase II, como por exemplo na identificação mais ajustada dos critérios de inclusão de uma determinada população e na identificação do *standard of care* de uma determinada patologia [56].

Em geral, os estudos de segurança baseados em RWE, tais como requisitos pós-comercialização ou estudos de pós-autorização impostos, podem surgir como resultado da farmacovigilância pré-autorização, seja no planeamento da gestão de risco, seja como parte de uma resposta regulamentar rápida a um novo sinal de segurança que surge a qualquer momento após a comercialização. No entanto, muitos estudos de segurança pós-comercialização continuam a basear-se em RCT [44], [57]. A obrigatoriedade de estudos de segurança cardiovascular para todos os medicamentos antidiabéticos recentemente aprovados resultou em, pelo menos, grandes ensaios clínicos que se encontram concluídos ou em curso, embora muitos deles tenham sido iniciados com o objetivo secundário de demonstrar eficácia na prevenção de eventos cardiovasculares, com o intuito de receber aprovação suplementar para essa indicação [45].

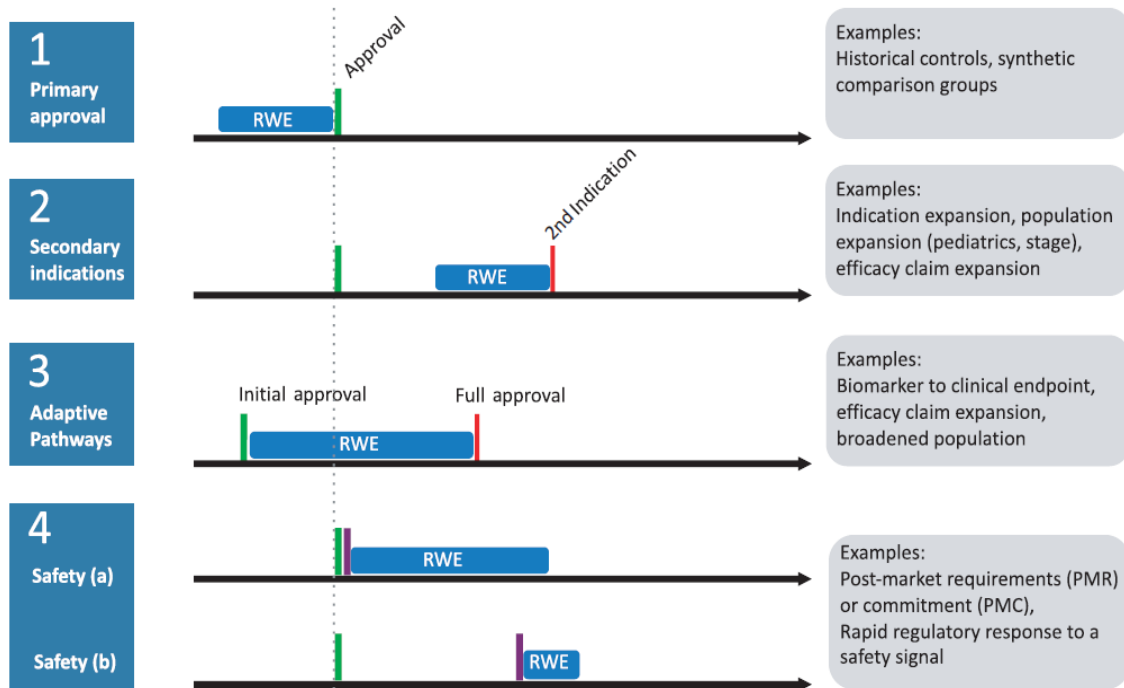


Figura 3 – Principais casos de aplicação de RWE na decisão regulamentar [44]

### c. Histórico de utilização de RWE

A RWE já é atualmente utilizada de forma ampla na restrição e alargamento de indicações terapêuticas, alterações de rotulagem, atualização do benefício/risco e na retirada da AIM. Um relatório recente da EMA indica que a RWE foi aplicada em 63 dos 158 (40%) pedidos de AIM de medicamentos inovadores, recebidos entre 2018 e 2019. Para um total de 20 destes produtos, a RWE apresentada foi obtida a partir de dados de utilização recolhidos antes da autorização planeada, incluindo, em alguns casos, programas de uso compassivo. As principais fontes de RWD utilizadas foram registos de doenças, dados hospitalares, reclamações/prescrições/dados de dispensa e EHRs. Nestes casos, a utilização da RWE consistiu, na sua esmagadora maioria, na aplicação de comparadores externos em estudos de braço único para apoiar a demonstração da eficácia [9], [58]. A utilização desses comparadores históricos foi previamente discutida e acordada numa fase inicial de um procedimento de aconselhamento científico, conhecido por *Scientific Advice* [59]. Os dados de vida real suportaram totalmente os estudos principais [estudos identificados como fundamentais para o processo de avaliação, tipicamente identificados numa secção específica do Relatório Público de Avaliação (EPAR)] que conduziram à aprovação em apenas 5 casos, o que ainda reflete a prematuridade da sua aplicação de forma independente. No sentido oposto, quase 20% das retiradas de mercado na UE estão relacionadas com dados de segurança no mundo real. No caso das extensões de indicação, 28 dos 153 produtos (18,3%) continham RWE num total de 36 estudos [58]. Talvez seja surpreendente que a RWE tenha sido menos utilizada para apoiar os pedidos de extensão

de indicação, considerando que a RWE já teria sido gerada num contexto pós-AIM, logicamente com um maior peso no processo de tomada de decisão. Como explicação para este facto, pensa-se que as preocupações em torno da segurança já tenham sido abordadas pelas atividades de farmacovigilância em curso, na sequência da autorização inicial de introdução no mercado, pelo que existe menos um papel a ser desempenhado pela RWE adicional <sup>[9]</sup>.

Watson *et al.* <sup>[60]</sup>, procederam à identificação de EPARs de medicamentos humanos aprovados pela EMA no último ano (20/06/21 - 20/06/22), onde apenas os documentos com termos relativos a RWE foram incluídos. Durante o período de estudo, 76 EPARs foram publicados pela primeira vez ou atualizados pela EMA para medicamentos autorizados, e entre estes, 43 (57%) incluíram terminologia relacionada com RWE. As áreas terapêuticas mais abrangidas foram oncologia (n=11), seguidas por neurologia (n=8) e infeciologia (n=7). Foi identificado o uso de RWD para 27 medicamentos (36%), mais frequentemente no EPAR (n=23) do que na Informação do Produto (n=8). A falta de eficácia clínica a longo prazo e/ou de dados de segurança e o pequeno número de doentes, particularmente em populações pediátricas e grávidas, foram referidos como os principais exemplos onde a RWE pode ser crucial. No entanto, algumas questões foram levantadas pela EMA em relação à interpretação da RWD, devido a limitações metodológicas, como o pequeno tamanho de amostra, risco de vieses e desenhos de estudo não aleatorizados. Além disso, 17 medicamentos foram aprovados sujeitos a obrigações pós-autorização relativas à recolha a longo prazo de RWD, mais frequentemente estudos de segurança pós-autorização (PASS) (n=10). Os autores concluíram que a RWE serviu de suporte para fundamentar certas alegações em mais de um terço das decisões da EMA no último ano. No entanto, esses dados foram relatados principalmente no PAR suplementar, e não diretamente nas Informações sobre o Produto, o que pode sugerir que os dados não contribuíram significativamente para a tomada de decisão regulamentar. A frequência de medicamentos sujeitos a autorização condicional indica que estudos observacionais de grande dimensão e a longo prazo podem fornecer dados valiosos, especialmente no período pós-autorização. Noutro estudo, direcionado para perspetivas futuras, Haas *et al.* <sup>[61]</sup> concluíram que à luz das mudanças na recetividade da RWE por parte das agências regulamentares, são necessários avanços robustos na geração de RWE em termos de fontes de dados acessíveis e métodos estatísticos, nomeadamente a aplicação rotineira de abordagens híbridas. Avançar ainda mais o conhecimento sobre RWE e acelerar a sua aceitação na fase de desenvolvimento precoce de medicamentos é de extrema importância, dado o cenário de rápida mudança que se está a instalar como *status quo*.

No entanto, no passado, a RWE nem sempre contribuiu para a tomada de decisões regulamentares. Dos produtos autorizados pela FDA entre 2019 e 2021, a RWE foi considerada crítica na avaliação dos dossiês dos requerentes apenas para 9% dos produtos, apesar de ter suportado 65% do total dos mesmos; paralelamente, não foi abordada na avaliação em 11% dos casos ou foi considerada inadequada para a tomada de decisão em 15% dos produtos. As razões da

insuficiência incluíram a falta de um plano de conceção e análise de estudos e outras situações que levaram a questões relativas à fiabilidade e relevância da RWE, que eram semelhantes às identificadas nos 34 dossiês de produtos aprovados pela FDA entre 1954 e 2020, para as quais a RWE foi incluída para suportar especificamente a eficácia <sup>[9],[62]</sup>.

### III. Limitações e desafios da RWE na decisão regulamentar

Devido aos elevados volumes de dados aos quais é cada vez mais fácil ter acesso, impõem-se igualmente sérios desafios relativamente ao processamento mais eficaz que nos permita obter evidência útil, de qualidade e fidedigna. Não existe uma posição unânime quanto à possibilidade da RWE vir a substituir os RCTs, sendo vários os autores que expressam precaução. Booth *et al.*<sup>[63]</sup> afirmam que o “RWD não deve ser usado como um substituto de ensaios clínicos devido à incapacidade de se comparar resultados de grupos não aleatorizados”. Outros <sup>[64]</sup> consideram que a tentativa de replicação de resultados de ensaios clínicos recorrendo a dados observacionais é altamente heterogénea e incontornável. São apontadas razões como o tamanho da população e dos efeitos, demografia da população ou outros fatores. Estas questões tornam-se particularmente evidentes na Europa, na medida em que existem diferentes sistemas de saúde, com diversos ambientes legislativos e ainda diferentes soluções divergentes nas tecnologias de informação e sistemas de codificação. Tudo isto resulta inevitavelmente numa falta de harmonização entre as várias bases de dados e procedimentos. De notar que, muitas vezes, esta falta de harmonia verifica-se não só entre os diversos países da Europa, mas também dentro dos próprios países (entre regiões), sendo necessário entender e descrever os dados de forma abrangente, a fim de facilitar a sua integração. Em contraste, Concato *et al.*<sup>[65]</sup> concluíram que estudos observacionais bem desenhados estimaram aproximadamente os efeitos do tratamento quando comparados com RCTs cujas questões de investigação eram semelhantes.

Grimberg *et al.* <sup>[66]</sup> procederam a uma revisão sistemática sobre esta temática e acabaram por identificar 16 desafios repetidamente mencionados em várias publicações, os quais estão agrupados na figura seguinte.

Key challenges	Categories	Occurrence, n (%)
Data quality	Organizational	6 (15.8)
Bias and confounding	Organizational	5 (13.2)
Standards	Organizational	4 (10.5)
Trust	People	3 (7.9)
Data access, expertise to analyze RWD, privacy, regulations, and costs	People	2 (5.3)
Security, awareness, coordination, adoption, format, assurance	Technological	1 (2.6)

RWD, real-world data.

**Figura 4** – Categorização dos principais desafios à implementação da RWE na atividade regulamentar <sup>[66]</sup>

O desafio mencionado com maior frequência trata-se da qualidade do RWD. A publicação sugere que estes constrangimentos provêm principalmente da baixa qualidade dos registos de doentes e que dados incompletos são outro fator que afeta profundamente a qualidade do RWD. Os dados eletrónicos podem ser recolhidos de forma inconsistente ou os dados sobre variáveis-chave podem ser ignorados, o que pode reduzir a validade clínica. Algumas fontes de RWD são vulneráveis a erros de classificação ou omissões sistemáticas que amplificam a lacuna nos dados (por exemplo, dados provenientes de seguradoras que podem conter informações sobre um doente que fez um determinado exame, mas que não revelam nenhum detalhe do resultado). Embora as lacunas ou a falta de dados pudessem ser complementadas, poderiam ser introduzidas novas questões, como a parcialidade ou a própria violação da proteção de dados. A padronização de informação estende-se desde a sua recolha, processamento, qualidade, terminologia, princípios de design e divulgação. Atualmente, existe um grande vazio na padronização de dados entre todas as instituições, o que reduz a qualidade do RWD em comparação com os dados provenientes de RCTs. Os vieses surgem como segundo maior desafio na análise de Grimberg, com uma recorrência estimada de 13% entre as várias publicações académicas. Para ensaios que envolvam múltiplos braços de estudo, na ausência de estratificação, é importante estar ciente do potencial de diferenças nas características dos doentes entre os braços (viés de seleção). Outros tipos potenciais de enviesamento incluem vieses de memória (recordação seletiva de acontecimentos por doentes e profissionais de saúde) e de deteção (em que um evento pode ter maior probabilidade de ser capturado num grupo específico de doentes do que noutro). Concluíram que mesmo se a qualidade dos dados for verificada e as preocupações com a privacidade forem ultrapassadas, o viés de seleção ainda é considerado como o de maior risco na adoção de RWD. Em publicações anteriores, também foi possível demonstrar a existência de vieses de publicação (ou seja, a publicação de resultados positivos ser tendencialmente preferida a resultados negativos) em várias patologias, tais como depressão, bipolaridade, entre outras. Devido a diferenças inerentes à sua conceção, populações de doentes e/ou métodos de análise, RCTs e estudos de RWE podem gerar resultados discrepantes. Uma análise para a *ASCO Value Framework* concluiu que as estimativas de sobrevida em RWE para terapias oncológicas foram 16% menores do que a eficácia determinada em RCT, sugerindo que os RCTs poderiam sobrevalorizar o benefício no tempo de sobrevida desses doentes. No caso do cancro de pulmão, especificamente, a análise estimou uma diferença de 18%. Estas discrepâncias podem ser devidas a enviesamento nos RCTs, enviesamento nos estudos observacionais ou diferenças efetivas nas populações de doentes [67].

Vutova *et al.*[68] procederam a um exercício semelhante a Grimberg nas bases de dados PubMed e Cochrane em Maio de 2022. As principais barreiras à implementação da RWE foram identificadas como: desafios operacionais, tais como a utilização de múltiplas fontes de dados nacionais com diferentes requisitos legais e éticos e a falta de consentimento do doente e de técnicas de proteção do anonimato; desafios tecnológicos, tais como a inconsistência de terminologias,

formatos de dados, qualidade e conteúdo; desafios metodológicos, tais como apreensões associadas à fiabilidade e à validade das provas, bem como a falta de integração de dados de observação com os dados dos ensaios. Concluíram, desse modo, que os desafios da implementação da RWE podem ser divididos em três grupos: técnicos, operacionais e metodológicos.

Segundo o departamento de Farmacovigilância e Epidemiologia da EMA, à semelhança do que foi determinado por Vutova *et al.*, a utilização da RWE enfrenta também desafios operacionais, técnicos e metodológicos, para os quais foi criado um enquadramento destinado a minimizá-los - *Operational, Technical, and Methodological framework for regulatory use of real-world evidence (OPTIMAL)* [69],[70].

Os desafios operacionais incluem questões de viabilidade, *government affairs* e sustentabilidade, que complicam o acesso e a utilização rotineira de múltiplas fontes de dados nacionais, muitas das quais terão diferentes requisitos legais e éticos para a partilha de dados. Como requisitos mínimos, são necessários consentimentos apropriados e técnicas de anonimização de dados para assegurar que os requisitos de obrigação de privacidade de dados são cumpridos; embora de extrema importância, os processos operacionais atuais concebidos para obrigações de confidencialidade podem impedir a eficiência e entrega atempada de dados, o que se pode tornar particularmente problemático para informar uma decisão regulamentar no contexto de decisões urgentes de segurança. Tal como outras agências, os reguladores da UE raramente solicitarão dados pessoais de doentes ou conjuntos de dados analíticos, e os pedidos de dados de doentes basear-se-iam em importantes razões de saúde pública. É da responsabilidade do respetivo centro de investigação assegurar que os doentes tenham consentido o registo e utilização dos seus dados. Os doentes devem estar conscientes dos motivos da recolha de dados, o que é recolhido, como será utilizado, por quem e com quem será partilhado, e a que nível de detalhe. Além disso, alguns registos de doentes foram alargados para incluir dados adicionais, tais como a caracterização genética e outras análises bioquímicas. Esta informação pode ser sensível, e é importante que os doentes tenham uma boa compreensão dos dados que poderão ser fornecidos a organizações externas [4]. [70-72].

Os desafios tecnológicos referem-se àqueles associados à recolha dos dados, cujas soluções requerem a abordagem das diferenças em terminologias, formatos de dados, qualidade e conteúdo existentes nas múltiplas bases de dados europeias. A Europa é particularmente rica em dados de saúde devido à sua natureza longitudinal, que deriva do princípio da cobertura universal dos cuidados de saúde e que permanece no centro da maioria dos sistemas de saúde europeus. No entanto, os dados são heterogéneos, uma vez que as diferenças nos sistemas de saúde, nas diretrizes nacionais e na prática clínica têm conduzido a conteúdos diferentes; uma análise recente revelou que o número de bases de dados europeias que cumprem os requisitos regulamentares mínimos numa vasta gama

de casos de utilização regulamentar é decepcionantemente baixo e geograficamente enviesado para a Europa Ocidental e do Norte. Isto coloca problemas quando os resultados de múltiplos conjuntos de dados têm de ser reunidos com o objetivo de fornecer provas representativas da população europeia em geral ou quando são necessários números maiores para explorar doenças raras, eventos ou *outcomes*.

A resolução de diferenças entre fontes de dados requer um acordo sobre conjuntos comuns de elementos de dados, formatos de dados e terminologias, ou mapeamento destes componentes para um sistema internacional. As vantagens óbvias de sistemas comuns de qualidade de dados e análise de dados são a facilitação do intercâmbio de dados, a análise de dados e a interpretação dos resultados decorrentes de múltiplos conjuntos de dados. Novas abordagens de harmonização que envolvem a transformação *a priori* dos dados num modelo comum (ou seja, a mesma estrutura de dados, formato e terminologia) independente de qualquer estudo específico, tornaram-se possíveis nos últimos anos devido a melhorias na capacidade computacional para armazenar, extrair e analisar grandes conjuntos de dados. Ao permitir a utilização de análises comuns normalizadas, isto facilita uma abordagem consistente e minimiza a necessidade de tomada de decisões a nível das fontes de dados individuais. Dentro da Europa, estas abordagens têm o potencial de acelerar significativamente os estudos, mas é necessária uma caracterização cuidadosa para determinar se existe perda de informação ou validade quando os dados da UE são transformados num modelo de dados comum e para avaliar qualquer impacto nos resultados a jusante<sup>[4], [70-72]</sup>.

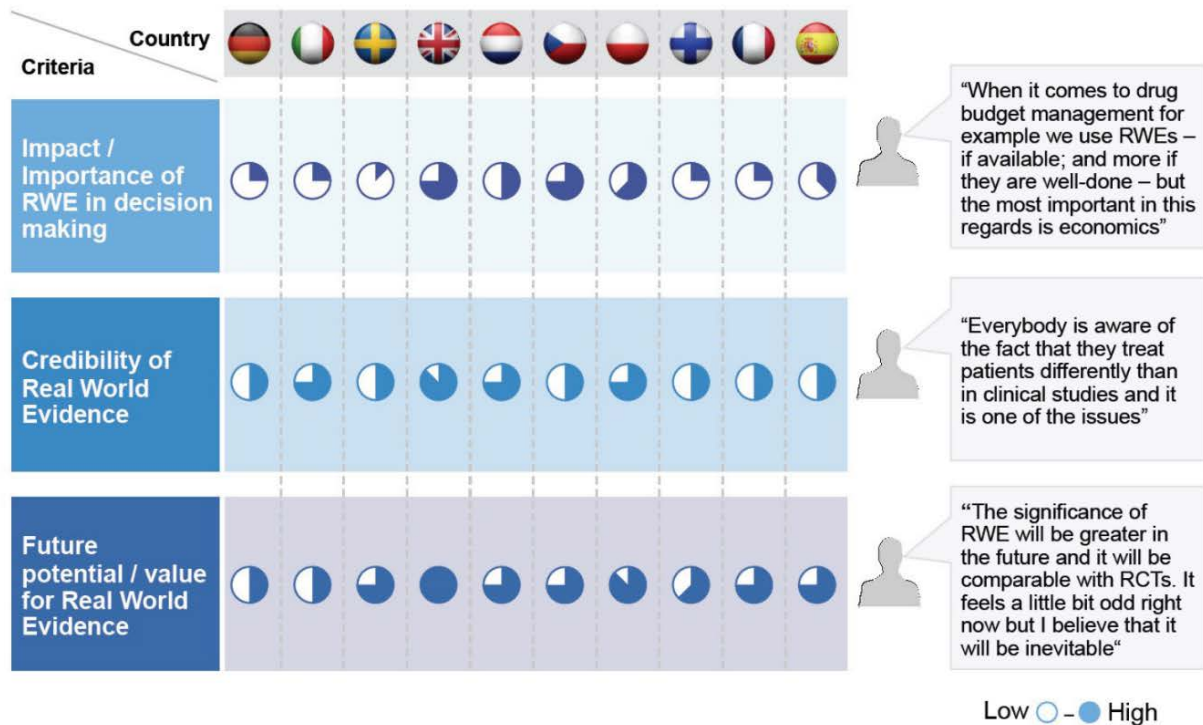
Os desafios metodológicos surgem do facto fundamental dos dados de observação não serem recolhidos num contexto investigacional como objetivo principal, isto é, poderem ser derivados de diferentes definições de cuidados, e, por conseguinte, sofrer de quantidades variáveis de dados em falta e de múltiplos vieses e confundidores de tipos diferentes. No entanto, em todos estes cenários, uma barreira significativa à aceitabilidade continua a ser a preocupação em torno da fiabilidade e validade das provas geradas através da RWE, especialmente quando conduzidas através de múltiplos países e bases de dados em toda a Europa. Mesmo quando o protocolo é padronizado, pode permanecer uma variabilidade significativa, aumentando a heterogeneidade dos resultados. Estas questões são há muito reconhecidas, mas o cumprimento das melhores normas metodológicas, uma descrição detalhada da conceção do estudo e dos dados recolhidos, e total transparência do protocolo e do relatório do estudo (com registo numa base de dados disponível ao público) dariam um grande contributo para aumentar a confiança nos resultados<sup>[4], [70-72]</sup>.

Além dos desafios anteriormente enunciados, Kamusheva *et al*<sup>[73]</sup> efetuaram uma análise que se debruçou sobre os desafios específicos na receção e transferibilidade de RWE para efeitos de avaliação de tecnologias de saúde (HTA) nos países da Europa Central e Oriental, onde uma das categorias levantadas foi denominada de barreiras regulamentares. Apesar da situação nesses países não ser totalmente equiparável à UE, devido à inexistência de diretrizes únicas, é importante

refletir sobre algumas dessas barreiras por também ocorrerem a nível nacional. Foram apontadas a falta de estabilidade governamental e as frequentes mudanças políticas no setor dos cuidados de saúde, que por sua vez conduzem a uma legislação frequentemente alterada e instável. As constantes mudanças nos requisitos legislativos locais para HTA, bem como as variações consideráveis nas abordagens de gestão do processo de utilização de RWE, são também resultado do ambiente em constante mudança. Por conseguinte, os autores consideraram que não existe ainda uma abordagem padronizada sobre como transferir a RWE entre países, especialmente dos países que adotam a tecnologia mais cedo para aqueles que a adotam mais tarde. Este caso demonstra também que o processo de preparação de uma orientação centralizada é moroso e requer o envolvimento de diferentes intervenientes em múltiplos países, exigindo, por isso, um forte acordo entre os principais decisores.

Foi identificado que em muitos países não existem requisitos claros sobre como e quando utilizar a RWE para informar a tomada de decisões em relação a determinadas tecnologias. O impacto e a importância da RWE na tomada de decisões entre países da UE variam muito, uma vez que algumas agências ainda manifestam reservas quanto à credibilidade da RWE (ver figura 5) <sup>[74]</sup>.

Além disso, num contexto em que as empresas farmacêuticas são dos maiores motores de geração de dados sobre as áreas terapêuticas onde operam, um desafio adicional específico está relacionado com o sigilo comercial e a acessibilidade dos dados, especialmente se a RWE for propriedade da empresa que pode não ter autorização para partilhar os dados com investigadores externos. No entanto, é importante frisar que desde o início da iniciativa dos registos de doentes da EMA em 2015 <sup>[75]</sup>, existe uma mudança de paradigma, tendo passado do estabelecimento de registos individuais de produtos pertencentes a um único titular de AIM (TAIM) para colaborações entre um ou vários TAIM e registos de doentes para um acompanhamento a longo prazo do efeito das terapêuticas. A EMA criou a Iniciativa de Registo de Doentes para explorar formas de apoiar a utilização de registos de doentes na geração de dados de elevada qualidade para suportar a tomada de decisões regulamentares e para permitir uma abordagem sistemática da sua utilização <sup>[76]</sup>.



**Figura 5** – Resultados do inquérito de opinião sobre a RWE endereçado a especialistas da área regulamentar ou HTA em 10 países europeus <sup>[74]</sup>

#### IV. Panorama regulamentar global para a RWE

Embora o interesse na RWE tenha aumentado em várias regiões, principalmente na fase de aprovação de AIM e pré-lançamento, as condições de aceitabilidade e aplicabilidade pelas autoridades reguladoras não estão, muitas das vezes, claramente definidas. A adoção de enquadramentos regulamentares para a RWE é, por conseguinte, vital para delimitar quando e onde pode ser potencialmente adequada para a tomada de decisões regulamentares. Além disso, mais do que se compreender os cenários em que a RWE pode ser utilizada, são necessárias orientações mais pormenorizadas de um ponto de vista prático sobre a qualidade da RWD e respetivos métodos de estudo para que as expectativas das agências regulamentares sejam satisfeitas <sup>[12],[77]</sup>.

O atual panorama demonstra um quadro regulamentar vago e diversificado, bem como numa incorporação tardia da RWE no desenvolvimento clínico, nos processos regulamentares e na economia da saúde, onde é possível denotar diferenças regionais nas definições, âmbito e potenciais aplicações da RWE (ver figura 6) <sup>[78]</sup>. De notar que a Europa tem, provavelmente, um dos maiores desafios na harmonização de fontes de dados, uma vez que se encontram em múltiplos idiomas e diferentes terminologias. Felizmente, o paradigma está a alterar rapidamente, sendo particularmente evidente à luz dos mais recentes progressos na UE, onde se tentam clarificar significativamente os

requisitos para a recolha e avaliação proativas e contínuas de dados clínicos a partir de condições de vida real.

As principais agências regulamentares, das quais se destacam a FDA e EMA, reconhecem as potencialidades da RWE de forma similar e encontram-se predispostas a integrar a RWE como instrumento de rotina. A visão de ambas baseia-se, para já, na complementaridade da RWE aos dados dos RCTs e no desempenho de um papel significativo no apoio da base de evidência para a segurança e a eficácia ao longo do ciclo de vida do desenvolvimento de medicamentos. Os EUA e a Europa têm vindo a acumular experiência prática com RWD há mais tempo do que outras regiões do mundo, o que acaba por estar patente nas orientações disponíveis e no número crescente de aprovações regulamentares baseadas em RWE (ver anexo 1) <sup>[79-80]</sup>.

Dada a volatilidade que ainda presenciamos, é essencial para a indústria manter-se a par do ambiente regulamentar, adaptando e otimizando as suas estratégias de RWE. Deve-se por isso prestar muita atenção às variações na definição, âmbito e aplicação de RWE em todos os continentes de forma a garantir que os dados de saúde sejam efetivamente aproveitados para impulsionar a aprovação de produtos e aumentar o acesso do paciente a medicamentos inovadores que efetivamente trazem benefício clínico <sup>[79]</sup>.

No início de 2022, a maioria dos esforços evoluiu em torno da manutenção da flexibilidade adquirida pela comunidade regulamentar durante a pandemia. Um dos sinais globais mais notáveis em direção à harmonização e convergência neste espaço veio da declaração da *International Coalition of Medicines Regulatory Authorities* (ICMRA) sobre a colaboração internacional para viabilizar a RWE na tomada de decisões regulamentares, que identifica quatro áreas para cooperação: harmonização de terminologias para *RWD* e *RWE*; convergência regulamentar sobre orientação e melhores práticas de *RWD* e *RWE*; prontidão para enfrentar os desafios de saúde pública e ameaças emergentes à saúde; e transparência. A esta declaração, junta-se o *ICH Reflection* paper, emitido no final de junho de 2023, elaborado pela FDA, EMA e Health Canada, com foco na "harmonização internacional da terminologia de evidências do mundo real e convergência de princípios gerais relativos ao planeamento e relato de estudos com dados de vida real e enfoque na efetividade dos medicamentos" <sup>[81]</sup>.

É necessário aumentar a sensibilização, a educação e os projetos-piloto para fazer avançar a utilização de RWD/RWE para além dos estudos de segurança ou da identificação de novas populações de doentes. Sabendo isto, vou passar a resumir as orientações, enquadramentos e iniciativas atualmente disponíveis para a recolha, gestão e interpretação de RWD/RWE nas principais regiões do mundo (ver anexo 2).

## a. EUA e Canadá

Atualmente, os EUA são o único país onde a RWE é explicitamente mencionada na sua legislação, o que resultou na publicação de um programa formal de RWE pela FDA<sup>[82]</sup>. A *21st Century Cures Act*, promulgada a 13 de dezembro de 2016, foi concebida para ajudar a acelerar o desenvolvimento de produtos médicos e a conduzir inovações aos doentes de forma mais rápida e eficiente. As principais considerações para a produção de RWE incluídas no quadro da FDA são as seguintes: o RWD deve ser adequado ao propósito, as conceções de ensaios ou estudos devem fornecer provas científicas adequadas e a condução do estudo deve cumprir os requisitos regulamentares da FDA. A agência reguladora americana também foi uma das primeiras a identificar a necessidade de fornecer orientações concretas para o uso de RWD/RWE, não apenas para medicamentos, mas também para dispositivos médicos<sup>[12]</sup>.

A apresentação de protocolos de estudo, incluindo RWD sobre medicamentos e produtos biológicos e a respetiva análise estatística antes da realização de um estudo, também foi abordada pela FDA. Os protocolos centram-se na discussão antecipada de populações de doentes relevantes, exposições/resultados do estudo, duração do estudo, continuidade da cobertura dos dados, alterações ao plano do estudo e potenciais fatores de confundimento relacionados com a conceção do estudo e os processos de recolha de dados<sup>[80],[83]</sup>.

A qualidade de RWD/RWE é afetada pelo ciclo de vida dos dados (por exemplo, fonte de dados, curadoria de dados, transformação de dados) e a FDA salienta que todas as ações e mecanismos devem ser documentados e avaliados em conformidade durante todo o período do estudo. Os principais aspetos a considerar ao avaliar a elegibilidade de uma fonte de RWD devem ser a exatidão, a exaustividade, a integridade, a adequação, a consistência dos dados e uma hipótese bem testada. No entanto, de acordo com a FDA, a qualidade dos dados deve ser avaliada de forma crítica para determinar se as fontes de RWD são fiáveis, clinicamente relevantes e suficientes, o que também depende dos níveis de qualidade dos dados exigidos para uma determinada decisão regulamentar<sup>[80]</sup>.

O documento mais recente emitido pela FDA em setembro de 2022<sup>[84]</sup> acrescenta uma perspetiva prática à utilização de RWD/RWE, sublinhando a necessidade de identificar explicitamente a utilização de RWD/RWE sempre que se proceda à modificação da Informação do Produto de um medicamento. Já em 2023, a FDA emitiu uma série de orientações e anunciou o *“Advancing Real-World Evidence Program”*, com total enfoque na fase pós-AIM. De acordo com a declaração oficial da FDA, visa “melhorar a qualidade e aceitabilidade das abordagens baseadas em RWE em apoio a novas alterações de rotulagem, incluindo a aprovação de novas indicações de produtos médicos ou para satisfazer os requisitos do estudo pós-aprovação”<sup>[77]</sup>.

A FDA parece ter estado a adotar uma abordagem pragmática durante os últimos três anos, tendo emitido uma série de projetos de orientações para consulta pública <sup>[77]</sup> centrados em áreas específicas:

- *Considerations for the Design and Conduct of Externally Controlled Trials for Drug and Biological Products Guidance for Industry*
- *Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drug and Biological Products*
- *Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products*
- *Real-World Data: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products Guidance for Industry*
- *Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data.*

A agência canadiana (*Health Canada*) expressou recentemente a sua intenção de otimizar o uso de *RWD/RWE* no processo de tomada de decisão regulamentar como parte do projeto *R2D2 (Regulatory Review of Drugs and Devices)*. A *Health Canada* e a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* realizaram um workshop conjunto em 2018 de forma a criar uma primeira iniciativa para integrar a *RWE* ao longo do ciclo de vida dos medicamentos <sup>[80],[85]</sup>. Em abril de 2019, a *Health Canada* juntamente com a *CADTH* publicaram um documento de orientação - *Real-World Evidence Reporting Guidance* - onde reconhecem explicitamente que o peso da *RWE* na decisão regulamentar está a aumentar globalmente na avaliação da segurança e eficácia dos medicamentos <sup>[86]</sup>. Nomeadamente identificam que determinadas situações (ex: doenças raras) não podem ser abordadas com recurso apenas a *RCT* e, como tal, os estudos de *RWE* podem ser a resposta à necessidade médica/regulamentar não satisfeita. Atualmente a discussão sobre *RWE* apenas está limitada a medicamentos, cuja aplicação exige que um protocolo descreva claramente as fontes de dados utilizadas e a adequação desses dados para capturar todas as exposições, resultados e co variáveis de interesse relevantes. A autoridade canadiana salienta como principais desafios a necessidade de métodos claros de recolha de dados que incluam pré-testes e identifiquem a necessidade de garantir a qualidade dos dados e uma gestão consistente dos mesmos <sup>[80]</sup>.

A utilização e aceitação de *RWD/RWE* na América do Norte está a generalizar-se e espera-se que desempenhe um papel cada vez mais importante na tomada de decisões regulamentares, nas diretrizes de prática clínica e nas políticas de saúde.

## b. União Europeia

A EMA e a Comissão Europeia têm vindo a debater a utilização de RWD e RWE em relação aos medicamentos nos últimos dez anos. Em 2015, a aplicação de RWE foi explorada no contexto do projeto-piloto das *Adaptive Pathways* da EMA. Uma análise retrospectiva dos pedidos de ensaios clínicos apresentados à EMA em 2018 e 2019 revelou que a RWE foi incluída em dois quintos dos pedidos iniciais de autorização de introdução no mercado e num quinto dos pedidos de extensão de indicações<sup>[80]</sup>. Em 2019, a EMA publicou o quadro operacional, técnico e metodológico (OPTIMAL), já referido anteriormente<sup>[21]</sup>. Em 2020, é emitido o plano estratégico "*Regulatory Science to 2025*"<sup>[87]</sup>, onde, formalmente, estabelece a utilização de RWE e inclui cinco principais recomendações fundamentais à recolha de RWD de elevada qualidade nas decisões regulamentares. Este documento também enfatiza o papel fundamental da harmonização da colaboração internacional, para melhorar a partilha de dados entre regiões e prepara o terreno para a incorporação da análise de dados e de ferramentas digitais para a análise quotidiana dos dados de saúde, com o objetivo de promover a normalização da RWE.

Também publicada em 2020, a "*EMA's Network Strategy to 2025*" inclui áreas de foco em análise de dados, ferramentas digitais e transformação digital para permitir o acesso e a análise de dados de rotina de cuidados de saúde, promover a padronização de dados direcionados e desenvolver uma rede com capacidade sustentável<sup>[12],[78]</sup>. Os objetivos são também promover uma regulamentação dinâmica, aprendizagem política e garantir a segurança e a governação dos dados no âmbito da Estratégia Europeia para os Dados (EEDS). A publicação do Regulamento relativo ao Espaço Europeu de Dados de Saúde em 2022 tem a vantagem de permitir à UE libertar todo o potencial apresentado por um ecossistema comum e conjunto de dados de saúde. Ainda em fase de revisão, prevê-se que este novo regulamento entre em vigor em 2025 e tenha ramificações em muitas áreas: desde a possibilidade dos doentes controlarem os seus próprios dados eletrónicos de saúde, a utilização de uma fonte de dados segura e protegida destinada especificamente à investigação, inovação, elaboração de políticas e atividades regulamentares. Segundo a definição do Parlamento Europeu, "o EEDS criará um espaço comum onde as pessoas singulares poderão controlar facilmente os seus dados de saúde eletrónicos. Permitirá igualmente aos investigadores, inovadores e decisores políticos utilizar estes dados de saúde eletrónicos de uma forma segura e fiável que preserve a privacidade"<sup>[12],[80],[88]</sup>.

Em agosto de 2021, a UE colocou a RWE no contexto mais vasto de *Big Data* e revisitou a sua abordagem, seguindo-se novas iniciativas e projetos de orientações do *HMA/EMA Joint Big Data Steering Group*<sup>[89]</sup> para continuar a cumprir a promessa do seu *Big Data Workplan 2022-2025*, desde a publicação de uma lista de metadados (dados sobre outros dados) para catálogos de dados de vida real, seguida de um Guia de Boas Práticas para a utilização desse mesmo catálogo, até ao convite à apresentação de candidaturas para um projeto-piloto que utiliza *raw data* na avaliação de

medicamentos. De forma a servir esse propósito, foi lançada, no início de 2022, a plataforma DARWIN (“*Data Analysis and Real-World Interrogation Network*”) <sup>[90]</sup>, uma ferramenta sustentável para aceder e analisar os dados de saúde provenientes de toda a UE. Com o acesso a esta plataforma, espera-se poder gerar uma RWE de alta qualidade e robusta o suficiente para suportar a decisão regulamentar na UE, desde o desenvolvimento do medicamento, passando pela sua aprovação e respetiva monitorização pós-lançamento. A Darwin EU funcionará através do co-estabelecimento de um centro de coordenação, atualmente sob a supervisão do Centro Médico Universitário Erasmus. O seu objetivo é apoiar o papel da EMA e da rede europeia de regulamentação de medicamentos na tomada de decisões regulamentares, através da realização de estudos para aceder e analisar os dados relativos aos cuidados de saúde em toda a UE, aumentar a utilização e a recetividade da RWE na regulamentação de medicamentos e reduzir o tempo e o custo do desenvolvimento de medicamentos. Ao mesmo tempo, a Darwin EU tornar-se-á o repositório-chave de RWD, mantendo um catálogo de fontes de dados, juntamente com os seus metadados para utilização nos processos regulamentares. As fontes de RWD para a DARWIN EU incluem dados sobre cuidados primários e especializados, registos de saúde eletrónicos de cuidados hospitalares, bases de dados de pedidos de indemnização, registos de doenças e dados de prescrição e dispensa de medicamentos <sup>[77],[78],[80]</sup>.

Em novembro de 2022, a EMA anunciou os primeiros parceiros de dados a colaborar com o DARWIN EU. A Europa é privilegiada com uma abundância de dados de cuidados de saúde e, por esta razão, os registos de doentes são frequentemente utilizados. No entanto, a heterogeneidade, a restrição do acesso devido às leis nacionais, bem como as leis de proteção de dados, como o RGPD, desafiam o potencial de integração e harmonização dos dados. A EMA tem sublinhado repetidamente a necessidade de normalização dos dados e de expansão das fontes de dados RWD, propondo a utilização de consentimento legalmente aceitável e de técnicas de anonimização dos dados para cumprir os requisitos de privacidade dos mesmos. No entanto, até à data, o impacto do RGPD tem dificultado a expansão da utilização de RWD/ RWE para fins regulamentares. Embora a EMA tenha manifestado a sua intenção de "promover a utilização de RWD de alta qualidade na tomada de decisões", tal como publicado no documento "*Regulatory Science to 2025*", ainda não desenvolveu um quadro que inclua diretrizes concretas relativas à geração, comunicação e tratamento de grandes volumes de dados RWE, incluindo considerações estatísticas. Embora a EMA promova a utilização da RWE e tome decisões centrais na UE, as autoridades nacionais competentes e as suas abordagens e atitudes em relação à RWE podem diferir entre os diferentes países europeus <sup>[80]</sup>. A Dinamarca é um país que está na vanguarda da adoção da utilização da RWE, como evidenciado pela inauguração do Centro de Análise de Dados da Agência Dinamarquesa de Medicamentos em 2020, que se centra na análise da RWD para informar o desenvolvimento de novos medicamentos. Para permitir que todo o potencial da RWE seja aproveitado na tomada de decisões da EMA, deve

ser adotada uma abordagem coordenada e orientada na UE. Várias organizações criaram iniciativas com o objetivo de aumentar a sensibilização para a RWE e proporcionar formação. O projeto *GetReal*, criado na Europa pela *Innovative Medicines Initiative*, reuniu representantes da indústria farmacêutica e de outros quadrantes de cuidados de saúde para desenvolver recursos e formação que forneçam orientações para o planeamento, produção e comunicação de RWE. O ano de 2022 terminou com o lançamento do primeiro *Data Quality Framework for EU Medicines Regulation*, que aborda considerações gerais sobre a qualidade dos dados que são relevantes para a tomada de decisões regulamentares <sup>[77]</sup>.

### **c. Reino Unido**

A *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) publicou no final de 2021 um documento de consulta sobre o caso específico em que RCTs geram RWD e apenas esse conteúdo pode apoiar decisões regulamentares <sup>[91]</sup>. As orientações abrangem ensaios tradicionais e híbridos e definem os fatores que devem ser considerados ao recolher RWD como parte de um ensaio clínico. Mais especificamente, salientam a importância da exatidão, validade, variabilidade, fiabilidade e proveniência da fonte de dados e exigem a confirmação de que a qualidade dos dados pretendida deve ser incluída no protocolo.

De acordo com a MHRA, não existe qualquer obstáculo à utilização da RWE para obter uma aprovação de AIM ou de uma nova indicação, desde que a qualidade dos dados seja "robusta" e o ensaio seja "concebido de forma a permitir fornecer as provas necessárias para responder à questão regulamentar". Embora estes princípios sejam aplicáveis a ensaios clínicos em qualquer área, a presente diretriz refere-se apenas a medicamentos. Consideram que os RCT que utilizam RWD devem ter o mesmo padrão de qualidade que seria esperado para um RCT tradicional, incluindo a pré-especificação dos objetivos, os dados a recolher, os parâmetros primários e secundários e os métodos de análise. As provas obtidas a partir de RCT que utilizam uma fonte RWD não são geralmente consideradas de maior ou menor valor para a tomada de decisões regulamentares do que as provas obtidas a partir de RCT tradicionais, desde que a qualidade dos dados seja sólida e o ensaio seja bem concebido.

Relativamente ao quadro geral para a utilização de RWD em estudos clínicos, a MHRA considera importante demonstrar que a fonte de dados é de qualidade suficiente para a utilização pretendida. Deve ter-se o cuidado de validar a base de dados de origem, juntamente com qualquer transformação ou manipulação que possa ter ocorrido durante o seu processamento. Os investigadores devem ser capazes de definir a proveniência dos dados, explicar os mecanismos utilizados para conectá-los, gerir discrepâncias e descrever quaisquer limitações ou considerações. No que diz respeito aos parâmetros a testar, a MHRA prioriza os que estão bem estabelecidos no

Reino Unido (a mortalidade global é o exemplo mais representativo, mas existem outros exemplos disponíveis). A MHRA adota as mesmas preocupações em relação à qualidade dos dados que a maioria das autoridades manifesta no que diz respeito à credibilidade, garantia e reprodutibilidade, e exige que existam processos e controlos de qualidade dos dados para garantir a exatidão dos relatórios, da interpretação e da verificação. De acordo com a Agência, os RCT que utilizam RWD devem seguir as mesmas regras de privacidade/confidencialidade que os RCT tradicionais; o consentimento do doente é necessário antes da inscrição e deve estar claramente indicado que as políticas de privacidade e segurança se aplicam à utilização de todas as bases de dados, bem como as restrições relacionadas com a transferência, armazenamento, utilização, publicação e retenção de dados <sup>[12]</sup>, <sup>[78-80]</sup>. Em junho de 2022, o organismo de avaliação de HTA do Reino Unido, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), publicou a sua própria norma sobre RWE <sup>[92]</sup>, destinada à revisão dos métodos e processos aplicáveis aos programas de HTA. Este documento é um dos mais completos até à data e fornece orientações e ferramentas aprofundadas para apoiar a utilização de RWE em processos e decisões relacionados com HTA. Ao mesmo tempo que descreve as expectativas do NICE para o planeamento, a realização e a comunicação de estudos de RWE, avalia a adequação dos dados, descrevendo as informações necessárias para avaliar a proveniência, a qualidade e a relevância dos dados para responder a questões de investigação específicas <sup>[80]</sup>. Mais recentemente, a MHRA publicou as orientações finais sobre o *The Target Development Profile Toolkit*, uma ferramenta de inspeção concebida para apoiar a *Innovative Licensing and Access Pathway* e "apoiar a via de conceção e desenvolvimento não clínica, clínica e de fabrico para garantir a proteção dos doentes e a fiabilidade dos resultados" <sup>[77]</sup>.

#### d. Japão

O Japão tem um longo historial de iniciativas relacionadas com a utilização de RWD/RWE e o Grupo de Trabalho responsável por RWE da *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) emitiu uma série de documentos relevantes. Nos anos anteriores, a atenção centrou-se principalmente na avaliação da segurança dos medicamentos na fase de pós-comercialização e na avaliação da eficácia dos medicamentos órfãos, mas, recentemente, está em curso uma reforma relativamente à aceitabilidade dos RWD e RWE para submissão regulamentar em fases mais precoces do ciclo de vida do medicamento <sup>[80]</sup>. O objetivo do Grupo de Trabalho é desenvolver uma norma que incorpore dados de registo adequados e a utilização de registos médicos eletrónicos para garantir a fiabilidade dos dados relativos a pedidos pré ou pós AIM <sup>[93]</sup>. A PMDA salienta a importância da fiabilidade e da qualidade dos RWD em termos de exatidão, consistência e abrangência, e defende que a inclusão de RWD/RWE na tomada de decisões regulamentares deve ser determinada pela adequação dos métodos analíticos utilizados num estudo. Isto porque, se não houver fiabilidade

e adequação, a interpretação dos resultados não pode ser garantida. As autoridades japonesas apontam para um enquadramento e uma especificação suficientes do objetivo regulamentar antes da realização de qualquer atividade que envolva RWD/RWE, para garantir que os dados recolhidos são adequados ao contexto regulamentar em que são utilizados <sup>[12]</sup>. Atualmente, a PMDA recebe feedback de grupos de trabalho multidisciplinares sobre todas as questões relacionadas com RWD/RWE, incluindo, mas não se limitando a, fiabilidade dos dados, abordagens metodológicas e o potencial de aceitação de novas tecnologias, como a recolha de dados por dispositivos portáteis e o tratamento e rastreio de dados por inteligência artificial. No Japão, o RWD tem sido utilizado em controlos externos e farmacovigilância, não havendo, para já, casos de aplicação exclusiva de RWD para aprovação regulamentar. E também não há exemplos no Japão em que a RWE baseada em EHR ou registos de doentes tenha sido utilizada para aprovação regulamentar <sup>[77]</sup>. Maeda *et al.* consideram que a aplicação da RWE na tomada de decisões regulamentares em fase pré-AIM ainda é inadequada no Japão, e é importante começar a alavancar resultados do emprego da RWD para agilizar a sua utilização em todo o espectro da decisão regulamentar <sup>[94]</sup>.

#### **e. China e Tailândia**

A aplicação da RWE na China tem sido significativamente desenvolvida nos últimos anos e tem-se distanciado da típica avaliação de resultados versus intervenções com recurso a medicina tradicional chinesa <sup>[80]</sup>. Durante 2020, a *National Medicinal Products Administration* (NMPA) publicou uma série de documentos de orientação preliminar, incluindo uma diretriz <sup>[95]</sup> para apoiar o desenvolvimento de medicamentos e uma orientação técnica provisória para o uso de RWE. Mais especificamente, a NMPA discute vários cenários em que RWE pode ser aplicada, tais como a utilização de controlos externos em doenças raras e extensões de linha ou indicação (incluindo combinação de medicamentos, uso pediátrico e subgrupos de interesse especial). Além disso, o NMPA também lançou uma orientação específica para o uso de RWE para apoiar o desenvolvimento pediátrico. A utilização de bases de dados de reclamações administrativas, bem como EHR são relativamente recentes na China e o seu uso está sujeito a limitações, como acesso ou partilha limitados, viés de perda de seguimento e qualidade de dados subótima. Além disso, a falta de regulamentação direcionada à proteção da privacidade do doente também causa barreiras no uso de RWD/RWE, acompanhado pela ausência de uma Comissão de Ética na China. Existe, de facto, um grande potencial subaproveitado, pois devido às dimensões do país, existe a oportunidade de conduzir grandes coortes para pesquisa de doenças raras <sup>[77-78],[80]</sup>.

Em julho de 2020, a *Taiwan Food and Drug Administration* (TFDA), em linha com a NMPA, finalizou um documento de orientação sobre os pontos a considerar para o uso da RWE como suporte da pesquisa e desenvolvimento de medicamentos. Seguiram-se as orientações de novembro

de 2020 sobre a utilização de EHRs em investigações clínicas para melhorar a precisão dos dados e promover a eficiência dos ensaios clínicos e o aumento da interoperabilidade <sup>[80],[96]</sup>. Tanto a NMPA como a TFDA são consistentes com os objetivos de uso de RWE especificados nos documentos de orientação homólogos da FDA e pretendem melhorar a transparência no desenho de estudos de vida real. A TFDA continua empenhada em incorporar usos aceitáveis da RWE para apoiar uma ampla gama de decisões regulamentares, incluindo avaliações de eficácia pré-comercialização, alterações de rotulagem, avaliações de perfil de segurança pré-comercialização, relatórios periódicos de segurança e relatórios de avaliação de risco <sup>[80]</sup>.

## f. Oceânia

A Oceânia ainda faz parte do conjunto de territórios onde não existem documentos formais de orientação regulamentar para uso de RWE. Existe apenas a iniciativa *RADiANT*, uma rede científica liderada por investigadores australianos e focada na vertente académica para promover políticas que apoiem boas práticas no acesso e uso de dados do mundo real para pesquisa. A Estratégia de Saúde da Nova Zelândia foi atualizada pelo Ministério da Saúde após consulta pública em 2016. Foram publicados dois documentos complementares, *Future Direction e Roadmap of Actions 2016*, para apoiar essa estratégia e definir ações que devem ser implementadas até 2026. A estratégia visa um sistema inteligente, que inicialmente incluiria a criação de um sistema nacional padronizado de EHR, mas que desde então mudou para uma plataforma nacional de informações mais gerais em saúde; destina-se a integrar fontes de informação existentes e emergentes, como dados clínicos, sociais, de bem-estar, de políticas e de hábitos de consumo <sup>[12]</sup>.

Em linha com a crescente perceção da importância do uso de RWD e RWE na tomada de decisões regulamentares, a *Therapeutics Goods Administration* (TGA) solicitou recentemente um levantamento das perceções de vários intervenientes para identificação de como a RWE é interpretada e utilizada, tanto por empresas como avaliadores da TGA. A revisão foca o uso de *RWE/RWD* dividida entre EHRs e registos de doentes ("dados gerados pelo doente, incluindo configurações de uso doméstico") <sup>[97]</sup>. Ficou bem patente de que apesar da RWE não ser atualmente utilizada em ações regulamentares pré-comercialização, é reconhecido de que "para tecnologias emergentes, como terapia génica e dispositivos médicos baseados em software, a RWE é um componente crítico e necessário para entender e melhorar o desempenho de tais produtos". A TGA também lançou projetos-piloto para verificar a viabilidade e a fiabilidade de RWD/RWE em contextos regulamentares específicos <sup>[77]</sup>.

## g. Portugal

O nosso país encontra-se a dar os primeiros passos na integração de redes de RWE especificamente direcionadas para decisão regulamentar. A existência de outro tipo de plataformas já é conhecida e constituem bases de dados importantes, a partir das quais será possível retirar evidência robusta, com relevância clínica suficiente e com potencial para suportar e identificar áreas de investigação ou ainda reconhecer efetividade de certas abordagens terapêuticas, entre muitas outras possíveis aplicações; são exemplo disso o Reuma.pt e o Registo Oncológico Nacional (RON) [98]. O Reuma.pt é um registo nacional de doentes reumáticos criado em 2008 e é um projeto desenvolvido pela Sociedade Portuguesa de Reumatologia, destinado à otimização do risco-benefício das terapêuticas biológicas e uma melhoria dos cuidados prestados aos doentes reumáticos. Este projeto tem como propósito monitorizar os doentes reumáticos tratados com medicamentos biológicos, garantido a monitorização da segurança e efetividade das várias opções terapêuticas disponíveis, determinar o impacto da doença e identificar indicadores preditivos de resposta a estas terapêuticas. Até à data, este projeto já permitiu o registo de 30 417 doentes e 261 865 consultas, possibilitando que todos estes dados tenham servido como uma importante fonte para estudos observacionais nesta área e respetivas publicações, complementando a evidência produzida pelos RCTs [99]. O RON é um registo centralizado, assente numa plataforma única eletrónica, cuja finalidade é a recolha e a análise dos dados de todos os doentes oncológicos diagnosticados e ou tratados em Portugal. Permite a monitorização da atividade realizada pelas instituições, da efetividade terapêutica, a vigilância epidemiológica, a investigação e, em articulação com o INFARMED, a monitorização da efetividade de medicamentos e dispositivos médicos [100]. Além dos dois casos anteriores, a rede de médicos Sentinela é um sistema de observação em saúde, tendo sido criada em 1989 pelo Prof. José Marinho Falcão. Esta rede é constituída por Médicos e Internos de MGF voluntários, que são responsáveis pela vigilância e notificação de certos problemas de saúde, previamente definidos pela coordenação, o departamento de epidemiologia do Instituto Nacional de Saúde Ricardo Jorge, contando também com o apoio da APMGF. Este instrumento de vigilância epidemiológica tem permitido descrever a evolução dos problemas de saúde na população portuguesa (ex.: gripe, DM II, AVC, depressão), o perfil de prescrição de meios complementares de diagnóstico e o desenvolvimento de estudos de vigilância epidemiológica. Estes projetos de recolha de RWD e RWE tem trazido benefícios ímpares à saúde pública em Portugal (e no mundo), uma vez que as taxas de incidência calculadas por esta rede são, em muitos casos, os únicos dados de incidência de certos problemas de saúde [101,102].

Recentemente, o INFARMED integrou o projeto *Real4Reg* (2023-2026), destinado ao desenvolvimento, otimização e implementação de métodos de inteligência artificial para análises de RWD na tomada de decisão regulamentar e HTA ao longo do ciclo de vida do produto. Pretende-se

que através de métodos e ferramentas baseados em IA para a avaliação de medicamentos, se venha a obter resultados que informarão acerca de boas práticas a serem implementadas em orientações existentes e emergentes para as autoridades e organismos de avaliação das tecnologias da saúde em toda a Europa. O *Real4Reg* aborda os desafios e oportunidades das análises de RWD em diferentes sistemas de cuidados de saúde, envolvendo vários stakeholders para trabalhar em conjunto numa abordagem colaborativa, também alcançando iniciativas europeias já estabelecidas. Este consórcio reúne parceiros de excelência no campo de análises de RWD, incluindo especialistas de Agências nacionais/HTA [*German Federal Institute for Drugs and Medical Devices* (Alemanha), *Danish Medicines Agency* (Dinamarca), *Infarmed*], Academia (*Fraunhofer Institute for Algorithms and Scientific Computing*, *German Center for Neurodegenerative Diseases*, *Aarhus University*, *University of Eastern Finland and the IT Center for Science*) e associações de doentes (*European Organization for Professionals and Patients with ALS and the European Institute of Women's Health*) <sup>[103]</sup>. O INFARMED já integrava anteriormente outro projeto, o *Real4Decisions*, onde órgãos de HTA, pagadores, agências regulamentares, clínicos, associações de doentes e academia delineiam qual o RWD pode ser aplicado em prol de tecnologias altamente inovadoras - quando, por quem e como - para gerar RWE que suporta as decisões dos sistemas de saúde a nível europeu. A partilha de aprendizagens práticas é fortemente encorajada neste grupo ("*Learning by doing*") através do agrupamento de recursos, identificação de práticas duplicadas ou fragmentação entre países, partilha de soluções assertivas e manutenção de confiança entre os pares <sup>[104]</sup>.

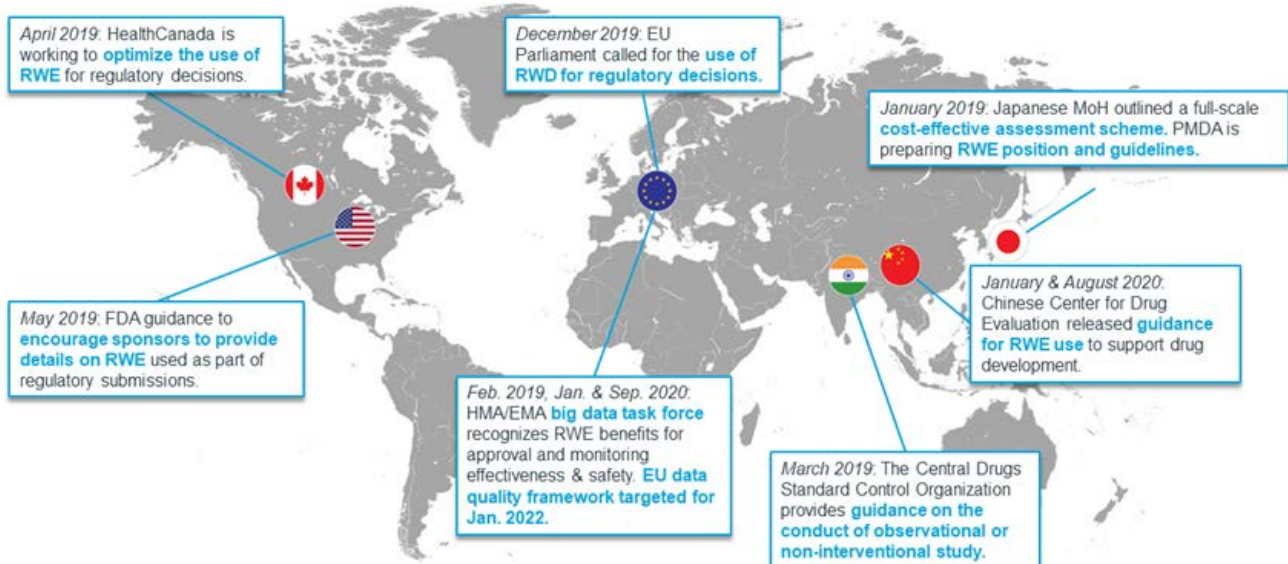


Figura 6 – Exemplos de documentos e ações recentes direcionados para RWE a nível global <sup>[105]</sup>

## V. Perspetivas futuras

O crescimento na disponibilidade e variedade de dados de vida real, incluindo fontes de dados não diretamente relacionados com saúde, abre novas oportunidades, bem como novos desafios, na melhoria dos resultados em saúde <sup>[106]</sup>. Atualmente, existem cerca de 5,29 bilhões de utilizadores de telemóvel e estima-se que em 2025 haverá 38,6 bilhões de dispositivos de IoT (*“Internet of Things”*) <sup>[107]</sup>. A rápida adoção e o uso generalizado de tecnologia, aliado ao seu crescimento, criam uma pegada de informação com um valor ímpar, por possibilitar a compreensão e resolução de problemas complexos, tal como descrito pelo escritor Arthur C. Clarke: *“Qualquer tecnologia suficientemente avançada é equivalente à Magia”* <sup>[108]</sup>. Essa riqueza de dados sustenta a capacidade das empresas farmacêuticas de avançar numa série de questões-chave, como aumentar a centralização no doente, acelerar o ritmo da inovação científica, gerir os custos crescentes de desenvolvimento e reforçar o seu foco no valor. Uma análise recente da *McKinsey* <sup>[109]</sup> estimou que, nos próximos três a cinco anos, uma empresa farmacêutica média (top-20) teria potencial para amplificar os seus lucros até 300 milhões de dólares por ano, adotando RWE em toda a sua cadeia de valor. Estando conscientes desse valor, as biofarmacêuticas estão a investir ativamente em mais recursos de suporte a RWE (principalmente no pós-pandemia), com foco em soluções *end-to-end* que cobrem todo o ciclo de vida do produto, pese embora o facto de atualmente apenas 45% ter recursos maduros o suficiente para o fazer. Outra tendência interessante é o uso crescente de RWD “não tradicional”, com o intuito de acompanhar o crescimento tecnológico exponencial que estamos a presenciar, possibilitando a compreensão de todo o espectro da *patient journey*. Por exemplo, espera-se que seja possível formular correlações entre os dados provenientes dos EHRs com o *profiling* genómico do doente, pois existe um foco cada vez maior na recolha e análise de fontes de RWD de “nova geração” provenientes de aplicações de saúde inovadoras e *wearables*. As evidências geradas a partir destas fontes podem fornecer *insights* mais rápidos e profundos sobre a progressão da doença, respetivas vias de tratamento e benefícios para o doente. Embora menos de 60% das empresas estejam a utilizar atualmente este tipo de dados, muitas delas preveem o crescimento da sua utilização nos próximos 12 a 18 meses, visto que a digitalização sustentada pela evolução da tecnologia promove oportunidades de parcerias entre sistemas de saúde, associações de doentes e start-ups <sup>[110]</sup>.

No entanto, à medida que a complexidade dos dados cresce, também surgem vários desafios relacionados com a qualidade dos dados, essencial à atividade regulamentar. Embora haja um reconhecimento crescente da importância da interpretabilidade no contexto dos métodos de análise avançada, algumas abordagens, como a aplicação de algoritmos, são elas próprias ainda uma fonte de incerteza. Apesar de, até ao momento, grande parte do foco ter sido direcionado para a qualidade dos dados RWE, nomeadamente para a sua transparência e reprodutibilidade, a melhoria dos algoritmos terá que ser abordada num futuro próximo <sup>[36]</sup>. Os critérios para selecionar algoritmos RWE

são importantes porque a credibilidade e o valor do RWE também são sustentados ou prejudicados pelos algoritmos utilizados (por exemplo, levando a resultados não desejados ou a uma decisão baseada em fraca evidência). Estudar a mesma questão de pesquisa utilizando os mesmos dados e métodos de análise pode chegar a resultados e conclusões diferentes simplesmente devido às diferenças nos algoritmos utilizados. Essas diferenças ou a variabilidade na prática de selecionar e relatar os algoritmos, podem introduzir ou mascarar viés e tornar impossível validar ou replicar resultados. Beyrer *et al.*, após uma revisão dos critérios para algoritmos RWE segundo várias localizações, concluíram que há muitos critérios a considerar e terão de ser feitas cedências para encontrar um equilíbrio aceitável de todas as evidências. São sugeridas orientações futuras, tais como o ajuste de valores preditivos positivos e negativos (VPP e VPN, respetivamente) para a prevalência de casos em diferentes fontes de dados, bem como a incorporação de princípios de validação de resultados clínicos (por exemplo, valor acrescentado para o doente) e a *health equity lens* (análise de subgrupos por raça, etnia e idioma ou determinantes sociais de fatores de saúde) para avaliação de algoritmos <sup>[111]</sup>.

Os métodos emergentes de *machine learning* automatizam a construção de modelos analíticos e utilizam técnicas de estatística para providenciar à tecnologia computacional a capacidade de “aprender”. Com o aumento do Volume, Variedade (diversidade) e Velocidade (*Big Data*) de dados estruturados e não estruturados, as técnicas avançadas de aprendizagem automática vão ser essenciais para “capitalizar” o potencial dos dados em saúde (*big healthcare data*) (ver figura 7). Desta forma, criam-se *insights* que poderão ser *game-changing* para os doentes, diminuindo, por exemplo, a margem de subdiagnósticos em certas patologias, tal como na doença arterial periférica <sup>[112]</sup>. O grande volume de dados exige o uso de tecnologias que já se vêem aplicadas noutras áreas, tais como tecnologias *blockchain*. Sucintamente, trata-se de uma rede partilhada (aberta), que facilita o processo de registo de transações *peer-to-peer* e o seguimento de ativos (neste caso, dados) de forma descentralizada. Com a adoção das tecnologias *blockchain*, é possível atualizar, simultaneamente, dados multicêntricos e multidimensionais em tempo real, mas, a sua adequação para um ambiente regulamentar compatível ainda não se encontra estabelecida <sup>[113]</sup>. Infelizmente, a maioria dos conjuntos de dados de saúde continua ainda retida na esfera administrativa e menos na vertente da pesquisa e da RWE. Além disso, a visibilidade do RWD é muitas vezes limitada até ao momento em que o pacote de dados é comprado, o que torna uma avaliação abrangente dos dados desafiadora, demorada e potencialmente cara. Assim, para que a RWE alcance o seu potencial nos próximos dez anos, é necessário que haja uma evolução na forma como os conjuntos de dados do mundo real são avaliados <sup>[109]</sup>.

Ao abordar questões de qualidade de dados, existem várias dimensões a considerar, incluindo a profundidade, amplitude, cobertura, pertinência e impacto potencial dos dados. Um requisito consistente para a RWE e que terá de ser certamente assegurado no futuro é o ajuste dos dados

para o propósito. A qualidade dos dados deverá ser medida sistematicamente com quadros pré-determinados e contra critérios de referência; a proveniência de cada bloco de dados deve ser clara, rastreável e auditável. Os desafios dos dados tornam-se exponencialmente mais adversos à medida que o número de doentes e variáveis aumentarem. Portanto, ao entrarmos numa escala de *Big Data*, será necessário: 1) um equilíbrio entre a análise humana e a automação; 2) um modelo de dados modular que pode ser utilizado em múltiplos contextos e facilita a evolução do modelo (por exemplo, frequência de regimes intravenosos) e 3) definições das variáveis inequívocas, nomeadamente para os *outcomes* finais [114]. Num futuro próximo, será indispensável que as diretrizes europeias descrevam de forma explícita e inequívoca os critérios que determinam a aceitabilidade dos dados para utilizações específicas. Através da definição de normas para a padronização, a partilha e o acesso, a qualidade exigida e ainda os modos de integração e ligação. Tudo isto para impedir a ocorrência de erros devido, por exemplo, a uma interpretação incorreta dos dados (mesmo que harmonizados ou agrupados), por pessoas que não estavam envolvidas no estudo original. Será também interessante a instituição de métricas claras que estabeleçam o intervalo de utilizações possíveis para cada fonte de dados. Como em todas as provas científicas, a RWE, tanto retrospectiva como prospetiva, deve ser adequada para o propósito, de forma a garantir a validação da metodologia [111].



Figura 7 – Evolução do peso da RWE no ecossistema de saúde [115]

## VI. O contributo do farmacêutico para a RWE

Segundo o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos: “O Farmacêutico é um profissional de saúde com competências para executar todas as tarefas que respeitam ao medicamento e outras tecnologias de saúde (...)”, sendo que, como já referido, o medicamento continua a ser o principal foco da RWE neste momento<sup>[116]</sup>.

Independentemente da área profissional onde se insiram, é essencial que os farmacêuticos saibam como estimar e avaliar criticamente dados para tomar as melhores decisões, sempre com o doente em foco. Considerando a área de farmácia comunitária, os farmacêuticos são muitas vezes o primeiro ponto de contacto para informações sobre o medicamento, particularmente nos países em desenvolvimento. Essa é a principal razão para que estejam bem posicionados para recolher e contribuir com RWD que pode guiar o desenvolvimento e avaliação de tratamentos, bem como identificar potenciais sinais de segurança. A RWE daí resultante pode ajudar a entender melhor os fatores que influenciam a utilização e a adesão à terapêutica no mundo real, nomeadamente identificar barreiras à adesão, desenvolver estratégias para superar essas mesmas barreiras e identificar problemas de custo ou acesso. Já no domínio da farmácia hospitalar e agências, reflete-se cada vez mais na forma como os medicamentos poderão entrar no mercado no futuro<sup>[117]</sup>. A inclusão de RWE tem um impacto importante na forma como os medicamentos são financiados, tanto a nível nacional como em casos particulares, nomeadamente nas Comissões de Farmácia e Terapêutica (CFT). Um estudo de 2017 nos Estados Unidos evidenciou que a RWE publicada foi raramente referenciada em sede de CFT, contribuindo para apenas 4,8% (21 de 439) das referências de revisão de classe terapêutica e para nenhuma das referências (0 de 126) no caso de novos fármacos. Concluíram, portanto, que a prevalência de uso de RWE pelas CFT deve aumentar, e os membros necessitarão de estar capacitados para o uso e análise da RWE para informar sobre as melhores escolhas custo-efetivas<sup>[118]</sup>. Como exemplo prático, um estudo coorte com base em registos eletrónicos demonstrou que o Omalizumab, um anticorpo monoclonal humanizado usado para o tratamento da asma grave, não atingiu os *outcomes* clinicamente relevantes, apesar do custo significativo. No entanto, no subgrupo de doentes em terapia de inalação tripla registaram-se benefícios, demonstrando que um estudo mais aprofundado de subgrupos específicos pode ajudar a otimizar a relação custo-efetividade<sup>[9]</sup>.

Para os farmacêuticos de assuntos regulamentares, à medida que a incorporação de RWE nos pacotes de submissão se torna mais comum, o principal contributo passa por reunir esforços para realmente padronizar a forma como abordamos esse tipo de análises. Terá de ocorrer uma revisão regulamentar em termos de desenvolvimento de orientações de forma a lidar com questões

de qualidade de dados, padronizar métodos de análise/linguagem ou caracterização padronizada de fontes de dados. O papel da interação com a Autoridade também sai reforçado, principalmente na fase de registo de AIM, uma vez que só com um início de discussões devidamente atempado será possível garantir um acesso assertivo e robusto aos dados, com a qualidade ajustada às necessidades. A meu ver, a questão da qualidade de dados exige uma ainda maior flexibilidade por parte dos farmacêuticos de assuntos regulamentares; terão de lidar frequentemente com a maior adversidade de todas, a falta de dados, que por sua vez condiciona fortemente o diálogo entre reguladores e requerentes. Se olharmos para conjuntos maiores de dados, manter uma boa comunicação com a Autoridade é fundamental de forma a cobrir eventuais períodos de carência e garantir que são colmatados com a maior brevidade possível. O grau de dificuldade de resposta a determinadas questões também é variável, sendo que tópicos como a história natural da doença ou populações-alvo estão geralmente ao alcance através do uso de menor metodologia e, no lado oposto, um comparador externo exigirá uma maior complexidade. A contribuição destes profissionais é fundamental na melhoria do tempo de resposta e diminuição do custo dos estudos de RWE, através da criação de plataformas e recursos, incluindo uma infraestrutura de dados e armazenamento. As plataformas também podem incorporar metodologia padronizada, que pode ser aplicada na maioria dos estudos, melhorando a robustez e a credibilidade dos resultados <sup>[76], [80]</sup>.

Dada a crescente relevância da RWE na área da saúde, é essencial que os farmacêuticos em geral estejam familiarizados com os princípios e métodos da RWE. Uma vez que o seu posicionamento está, sobretudo, na fase de recolha de dados, os farmacêuticos devem ser capazes de sintetizá-los e compilá-los para refletir a sua prática diária, nomeadamente na análise estatística desses dados. Além disso, os farmacêuticos devem colaborar com outros profissionais de saúde, como médicos e enfermeiros, no sentido de desenvolver e implementar estudos de RWE. Isso permitirá uma colheita de dados mais abrangente, confiável e garantirá que as perspetivas de cada área profissional não sejam esquecidas.

Finalmente, devem ser consideradas políticas financeiras para apoiar os farmacêuticos envolvidos em estudos de RWE, tais como financiamento para projetos de pesquisa, bem como incentivos para participação em estudos. A aplicação destas recomendações poderá aumentar o envolvimento dos farmacêuticos na geração de RWE e garantir que este recurso valioso seja aproveitado em pleno <sup>[117]</sup>.

## VII. Discussão

Vivemos atualmente um momento empolgante no setor farmacêutico com vista ao desenvolvimento de tratamentos inovadores, obrigando a uma evolução e adaptação do panorama regulamentar nesse sentido, o que também acarreta desafios únicos. Tendo em consideração os pontos apresentados neste documento, é possível depreender que a geração de evidência considerada adequada para a tomada de decisões regulamentares depende da disponibilidade de orientações e ferramentas abrangentes que permitam a qualquer *stakeholder* identificar RWD adequada para essa finalidade. Para atingirmos esse patamar, iremos necessitar de normas consistentes para a conceção de estudos de RWE, mais centros de dados, maior transparência e reforço de capacidades, aliado à utilização de inteligência artificial para estruturação de dados <sup>[90]</sup>.

Neste momento, é possível identificar de forma qualitativa as várias vantagens ou casos de sucesso em que a RWE foi crucial numa decisão regulamentar, sendo que quantitativamente o cenário é distinto. Embora esteja a aumentar, a quantidade de dados de RWE submetidos em adição aos dados de RCT (ou seja, modelo híbrido) como parte dos pedidos de AIM é atualmente ainda insuficiente para obter o poder estatístico adequado e saber, por exemplo, se aumenta de facto a amplitude de uma população-alvo aprovada. Estima-se que a resposta estará disponível dentro de 13 a 17 anos, tendo em conta o ritmo atual de submissões a nível global <sup>[30]</sup>. É também ainda difícil isolar o impacto exato da RWE na tomada de decisões regulamentares, uma vez que constitui apenas uma parte do pacote total de provas fornecido pelo requerente. Uma vez que ainda não existe uma secção dedicada exclusivamente à RWE nos relatórios de avaliação e o RWD nem sempre é rotulado como tal (por exemplo, como "dados observacionais", "dados não intervencionais", etc.), os relatórios de avaliação completos têm de ser manual e minuciosamente analisados para se poderem identificar os produtos para os quais RWD/RWE foram incluídos para efeitos de eficácia <sup>[9]</sup>.

Estão a surgir esforços internacionais para estabelecer quadros para a utilização de RWD/RWE para fins regulamentares, tendo ficado patente uma tendência de crescimento universal na utilização de RWE ao longo do ciclo de vida dos medicamentos. Como expectável, as agências dos EUA e UE têm sido mais ágeis, em parte devido a um acesso mais fácil a recursos financeiros, mas também devido à necessidade de compilar provas para decisões no acesso ao mercado <sup>[12]</sup>. Apesar disso, a exigência e posição dessas duas agências parece manter-se díspar quanto à evidência necessária para sustentar uma aprovação regulamentar recorrendo a RWE, facto esse que já acontece atualmente com evidência dita tradicional. Por exemplo, o anticorpo *mobocertinib* foi aprovado pela FDA em setembro de 2021 com base num RCT de braço único (estudo EXCLAIM de fase 2) combinado com controlo externo; o mesmo tipo de abordagem, incluindo um controlo propositadamente selecionado por RWD proveniente da Alemanha, não surtiu o sucesso esperado

junto da EMA e o pedido de AIM teve de ser retirado pelo titular em julho de 2022. Embora existam argumentos a favor de ambas as estratégias, ou seja, aprovações aceleradas na FDA para fornecer terapias inovadoras o mais rapidamente possível e estimular o desenvolvimento de medicamentos, versus a política mais restritiva da EMA de autorização condicional que dá prioridade à segurança à relação custo-eficácia, é concebível - basta olhar para o atual panorama dos ensaios - que essas disparidades irão acentuar-se ainda mais nos próximos anos. Portanto, é necessário um quadro regulamentar racional e harmonizado que potencialmente também diminua esta disparidade e integre e concilie diferentes critérios para garantir que a crescente necessidade de medicamentos possa ser igualmente atendida. Uma maior transparência nos processos de avaliação e uma disponibilização *a priori* de orientações para os requerentes é especialmente relevante para dados retrospectivos, cuja maior variabilidade inerente em comparação com os resultados da RCT requer especificação mais detalhada de padrões para garantir decisões favoráveis <sup>[47]</sup>. A variedade e a complexidade do RWD também exigem o desenvolvimento de ferramentas de processamento e análise de dados mais sofisticadas para fazer face às infraestruturas e processos bem estabelecidos da investigação clínica tradicional que não requerem fundamentação perante uma autoridade regulamentar <sup>[119]</sup>.

A RWE tem o potencial de colmatar o fosso translacional entre a investigação clínica de tipo fechado, que frequentemente carece de equidade e diversidade, e a prática clínica no mundo real. Esta afirmação liga-se ao facto de o acesso sustentável aos cuidados de saúde ser nada mais nada menos do que um ecossistema complexo. Os seus principais componentes bióticos - doentes e profissionais de saúde - necessitam continuamente de elementos abióticos, como as inovações tecnológicas médicas, que, por sua vez, dependem de uma rede de facilitadores do acesso aos cuidados de saúde. Ao assegurar os últimos, via *input* de dados, estamos praticamente a desencadear a continuidade dos cuidados de saúde, acelerando o acesso à inovação. Assim sendo, a recolha de dados clínicos exatos e reproduzíveis torna-se uma via de sentido único para os ecossistemas de cuidados de saúde estabelecidos e em desenvolvimento, que devem acomodar tanto os dados clínicos "tradicionais", como o RWD, permitindo que se tornem peças funcionais interoperáveis de decisões regulamentares e de tomada de decisões clínicas <sup>[78]</sup>, <sup>[119]</sup>.

As análises críticas da incapacidade da RWE para reproduzir os dados dos RCTs têm, por vezes, sido elas próprias tendenciosas ou díspares. Pode considerar-se a seguinte questão: Quando os RCT e RWE produzem conclusões diferentes para a mesma questão clínica, qual deles é mais relevante para a decisão regulamentar? A polarização da resposta para esta questão existirá sempre dependendo das circunstâncias e, principalmente, da qualidade dos dados, devido ao facto de a RWE ter limitações (por exemplo, devido a fatores de confundimento) ou de o RCT também não ser sempre ideal (devido a uma conceção/análise do estudo deficiente, ou uma seleção tendenciosa de doentes). Mesmo que atualmente se aponte que a RWE terá sempre um nível hierárquico de

evidência inferior ao RCT, subsiste também uma segunda questão com um peso cada vez maior - a conveniência de cada estudo. Os potenciais benefícios dos RCT devem ser contrabalançados com os seus custos de oportunidade; a meu ver, é aqui que deve residir o importante equilíbrio entre RWE e RCT, uma vez que longos períodos significam um atraso no acesso dos doentes aos medicamentos e custos financeiros mais elevados. A complementaridade é, na minha opinião, a palavra-chave quanto ao posicionamento da RWE face ao RCT. Os RCTs continuarão a ser a melhor via para responder a várias questões clínicas, especialmente na demonstração primária da eficácia de novos medicamentos. No entanto, a RWE é essencial para colmatar outros assuntos circundantes à eficácia, tais como epidemiologia da doença, utilização de medicamentos e estudos de segurança. O eixo RCT-RWE é mais robusto em pós-AIM, a forma mais completa de medir a eficiência de um medicamento após barreira inicial a eficácia primária ter sido demonstrada, ou seja, os resultados em saúde relacionados idealmente com o tratamento. Existem autores <sup>[120-123]</sup> que consideram que, em pré-AIM, a narrativa de que a RWE soluciona de forma imediata a questão da viabilidade do RCT é contraproducente; ou seja, questionam até que ponto a exaltação da RWE não irá prejudicar a necessidade do rigor em termos de eficácia e segurança e, em último caso, tornar o RCT obsoleto. Devido à natureza mais ágil de desenvolvimento de RWE e a custos mais baixos, será que poderíamos utilizar a RWE com mais frequência, mas com um limiar de aceitabilidade para a probabilidade de insucesso? Uma forma de reduzir o risco de insucesso da RWE seria estabelecer limiares mais elevados para os impactos dos efeitos antes de os aceitar como verdadeiros "sinais" em comparação com os RCT. Enquanto na Europa, caracterizada por uma posição mais conservadora, começam a florescer os designs híbridos, há autores americanos que vão mais além e consideram que seria possível começar a aliar a RWE de forma sequencial com o RCT, ou seja, conceder aprovações condicionais apenas com base em RWE antes de atingir os *endpoints* definitivos via RCT. Uma aplicação potencial desta situação enquadra-se no domínio das tecnologias de rastreio do cancro. Os RCTs com *endpoints* de mortalidade não existem para a maior parte dos tipos de cancro, demoram décadas e falham frequentemente por razões metodológicas durante esse longo período de tempo, custam centenas de milhões de dólares e já estão muitas vezes desatualizados aquando da conclusão do ensaio.

Uma questão crucial que continua a ser um desafio é o equilíbrio entre uma necessidade médica urgente e os níveis de evidência. Este equilíbrio é fundamental para doenças letais como o cancro, mas ficou ainda mais evidenciado pela pandemia do COVID-19. A pandemia demonstrou que os ensaios clínicos de vacinas e outras medidas, que muitas vezes demoram meses a anos a serem ativados, podem-no ser em semanas. A pandemia mostrou também que a convergência da RWE e da tecnologia podia ser explorada de formas únicas. Por exemplo, foi graças à utilização de uma aplicação durante algumas semanas para comunicar sintomas da COVID-19 por parte de mais de 2,5 milhões de pessoas que se concluiu que a perda do paladar e do olfato estava associada à infeção pelo coronavírus.

São necessários esforços adicionais, tais como orientações específicas, para otimizar e facilitar a utilização crescente de RWD, não só para fornecer dados de segurança pós-autorização, mas também para apoiar e contextualizar os dados dos ensaios e para gerar conhecimentos valiosos que irão reforçar os dossiers de pedido de autorização de introdução no mercado e melhor suportar a tomada de outras decisões regulamentares. Devido à heterogeneidade do RWD e a vários cenários possíveis em que estes podem ser usados para fornecer RWE, a avaliação desses dados pelas agências regulamentares ainda requer uma análise caso a caso para garantir que os RWD sejam adequados à finalidade nas configurações específicas. Como todas as fontes de dados têm as suas próprias oportunidades e limitações, é importante estar ciente das mesmas ao planear um estudo do mundo real e interagir atempadamente com a Autoridade para encontrar a abordagem mais adequada. As interações precoces entre os requerentes e as entidades reguladoras, bem como os workshops e as análises de viabilidade centradas na forma como as RWD podem contribuir para responder a questões de estudo específicas e como as limitações anteriormente mencionadas podem ser minimizadas, são fundamentais para fazer avançar a utilização adequada das RWE <sup>[9]</sup>.

Gostaria de também frisar a relação entre a robustez financeira dos países e a sua capacidade de incorporação da RWE. Nos países de elevado rendimento (HIC), as utilizações de RWD evoluíram de forma a serem simples, mas podem ser bastante complicadas nos países de baixo e médio rendimento (LMIC) com recursos limitados (onde se inclui Portugal). Os desafios incluem diferentes padrões de cuidados, populações diversas, estruturas sociais e problemas de adesão, entre outros. Além disso, a ausência ou incompletude de dados ou a disponibilidade e a sua acessibilidade são outras grandes preocupações. A diferença na disponibilidade de RWD entre os HIC e os LMIC pode ser atribuída à falta de infraestruturas adequadas nos LMIC. A falta de estruturas adequadas para a recolha de dados, a sobrecarga do pessoal e dos sistemas de cuidados de saúde e a inadequação dos sistemas regulamentares são alguns dos principais desafios nos LMIC que podem contribuir para a falta de disponibilidade ou para a fraca aceitação do fenómeno RWD/RWE. No entanto, a tendência está a mudar rapidamente com a melhoria do cenário dos cuidados de saúde nos LMIC, graças a fatores como a revisão da regulamentação, sistemas de baixo custo para o registo eletrónico de saúde, alterações demográficas e epidemiológicas das doenças, parcerias entre academia e indústria farmacêutica, bem como a resolução concertada das complexidades que rodeiam a adoção de RWE <sup>[46]</sup>.

Já foi efetuada uma avaliação da perceção do uso de RWE e da sua incorporação na área regulamentar em vários países da UE (incluído Reino Unido pré-Brexit), onde é possível denotar não só uma correlação com a capacidade económica como também organizacional <sup>[74]</sup>. Os elementos de dez países participantes foram submetidos a um questionário para averiguar de que forma a RWE faz parte do sistema regulamentar local e quais eram os principais desafios e oportunidades para a RWE (ver figura 5). No Reino Unido, a RWE é encarada como um complemento aos dados de RCTs

fase 2 ou 3, bem como nos casos de recolha de dados precoces para tomada de decisões em situações urgentes com condicionante de apresentação de dados adicionais. De forma geral, a RWE não é vista como um substituto do RCT, a menos que haja uma razão clara para que o uso de RCT não seja viável. Em França, como em outros países europeus, a RWE ainda não é usada na tomada de decisão regulamentar, mas serve para apoiar avaliações farmacoeconómicas, particularmente em medicamentos inovadores, onde a avaliação dos preços e a comparticipação podem incluir a RWE para colmatar eventuais lacunas de dados. Em tais situações, os pagadores esperam que a indústria proponha e projete soluções de RWE para abordar a eficiência e valor acrescentado *versus* novos medicamentos/comparadores, bem como validar *endpoints* intermédios com resultados clínicos. Na Alemanha, os dados RCT são, para já, a única evidência disponível antes da autorização de mercado e, portanto, servem como o principal impulsionador tanto na atribuição de AIM como na tomada de decisão de acesso ao mercado. A autoridade alemã vê como principais obstáculos a qualidade dos dados e o grau de privacidade dos mesmos. Na Polónia, a valorização da RWE varia consoante a área terapêutica e é sobretudo aplicada no processo de comparticipação, caracterizado por ser longo, complexo e concentrado na negociação de preços e acordos de entrada. Embora considerem que a importância crescente da RWE seja visível na Polónia, o ritmo desse crescimento dependerá do grau de reconhecimento da RWE pelos responsáveis de decisão, bem como da disponibilidade da RWE no sistema de saúde polaco. O acesso limitado a dados de alta qualidade, nomeadamente EHRs, devido à infraestrutura tecnológica deficiente, por exemplo, pode prejudicar a utilidade esperada da RWE. Finalmente, em Itália, a RWE desempenha um papel fundamental nos modelos de custo-eficácia e pode ser usada para ajustar o posicionamento de produtos no mercado no futuro. Em termos de registos, a Itália caracteriza-se por ter muitos exemplares, na sua maioria em formato não digital, o que exigirá uma futura transição tecnológica e familiaridade à medida que a experiência com os dados melhora. A meu ver, Portugal enfrenta desafios semelhantes aos seus congéneres europeus, estando bem posicionado a nível de digitalização, mas com desafios ao nível da interoperabilidade e articulação entre fontes de dados e decisores.

Definir os padrões probatórios exatos da RWE *a priori* é desafiante, principalmente no momento atual, nesta fase de estabelecimento de normas e infraestruturas. No entanto, a definição de uma via exploratória fará sempre parte da conduta por rotina, pois os requisitos necessários variam dependendo do contexto em que a questão clínica é colocada. Dada a ampla gama de casos de aplicação regulamentar, parece claro que uma abordagem única nunca será suficiente; uma abordagem híbrida para a obtenção de evidência será quase obrigatória, onde o planeamento atempado dos pontos fortes ou limitações, assim como a transparência na sua transmissão a todos os *stakeholders* é crucial. Independentemente do peso da RWE num determinado processo, o mais relevante é assegurar que a sua utilização seja orientada por boas práticas, diretrizes e regulamentos com visão de futuro, de forma a torná-la mais segura, mais direcionada e mais eficiente.

## VIII. Considerações Finais

Desde o desenvolvimento clínico, passando pela aprovação regulamentar de medicamentos ou a definição de prioridades das linhas de produção, a RWE já desempenha um importante papel. A RWE complementa as evidências geradas pelos RCTs e pode reduzir as barreiras ao desenvolvimento de medicamentos, levando o cluster da saúde a tornar-se mais ágil e inovador à medida que se dirige a populações de doentes cada vez mais específicas a um ritmo sem precedentes. É importante ressaltar que, para já, a intenção não é substituir os ensaios clínicos, mas a RWE ser aplicada quando apropriado para apoiar o desenvolvimento de medicamentos e, em última análise, as submissões regulamentares.

Embora as empresas reconheçam a potencialidade da RWE, é necessária uma maior orientação estratégica para maximizar o impacto nos resultados em saúde e no sucesso comercial. Os profissionais de assuntos regulamentares terão que encarar o mesmo desafio e adaptar-se de modo a utilizar RWE de forma adequada, num ambiente em constante mudança tecnológica. Mais do que uma questão de domínio de RWD/RWE sobre a investigação clínica tradicional, trata-se de uma questão de convergência e criação de confiança internacional no planeamento, na geração e na comunicação de RWE. Os RCTs utilizados em paralelo com a RWE podem resultar na melhoria da diversidade e representatividade clinicamente relevantes, na otimização do planeamento dos cuidados de saúde, na facilitação dos regimes de participação e na melhoria prática do desenvolvimento clínico. No entanto, para generalizar a utilização da RWE serão necessárias medidas tomadas por vários intervenientes em função das suas necessidades. Terão de se implementar processos de gestão de risco, tal como é exigido em qualquer ecossistema integrado que recolha dados em diferentes geografias para ressaltar um grande volume de informações e resultados. Os investigadores e as entidades reguladoras podem também encorajar parcerias entre peritos em áreas-chave, sendo que uma colaboração precoce pode ajudar bastante a reduzir custos desnecessários e a evitar duplicações de estudos. Ao financiarem-se projetos de RWE e ao envolver as partes interessadas no desenvolvimento de futuras diretrizes, a confiança, a credibilidade, a reprodutibilidade e a transparência dos estudos de RWE podem vir a tornar-se um dado adquirido.

A expansão da medicina de precisão para cobrir alvos menos frequentes também exigirá uma maior dependência de RWD e RWE, sendo que as ramificações para a indústria, a academia e a política de saúde são amplas e exigem um quadro coerente e transparente em todo o mundo para garantir que RWD/RWE de alta qualidade possam ser rentabilizados para melhorar os resultados entre todos os sistemas de saúde.

## IX. Referências Bibliográficas

1. Radawski CA, Hammad TA, Colilla S, Coplan P, Hornbuckle K, Freeman E, et al. The utility of real-world evidence for benefit-risk assessment, communication, and Evaluation of Pharmaceuticals: Case Studies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2020;29(12):1532–9.
2. Klonoff D. The Expanding Role of Real-World Evidence Trials in Health Care Decision Making. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2020;14(1):174–9.
3. Nabhan C, Klink A, Prasad V. Real-world evidence—what does it really mean? *JAMA Oncology*. 2019;5(6):781.
4. Maison P, Zureik M, Hivert V, Kjaer J, Hossein Khonsari R, Trifirõ G, et al. Real-world evidence (RWE): A Challenge for regulatory agencies discussion of the RWE conference with the network of the European medicine agencies, patients, and experts. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13.
5. EMA. Big data. 2023 [accessed 2023 May 30]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data#hma/ema-big-data-steering-group-section>
6. O'Donnell J, Le T, Dobrin R, Higashi M, Pereira A, Wagner S et al. Evolving use of real -world evidence inthe regulatory process: a focus on immuno-oncology treatment and outcomes. *Future Oncology*. 2021;17(3):333-347.
7. 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. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2018; Volume 11:295–304.
8. Sievers H, Joos A, Hiligsmann M (2021). Real-world evidence: perspectives on challenges, value, and alignment of regulatory and national health technology assessment data collection requirements. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 37, e40, 1–8.
9. Bakker E, Plueschke K, Jonker CJ, Kurz X, Starokozhko V, Mol PGM. Contribution of real-world evidence in ema regulatory decision making. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2022.
10. Chodankar D. Introduction to real-world evidence studies. *Perspectives in Clinical Research*. 2021;12(3):171.
11. Honig PK. Real-World evidence and the regulation of medicines. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021;109(5):1169–72.
12. Burns L, Roux NL, Kalesnik-Orszulak R, Christian J, Hukkelhoven M, Rockhold F, et al. Real-world evidence for regulatory decision-making: Guidance from around the world. *Clinical Therapeutics*. 2022;44(3):420–37.
13. Stewart J, Honig P, AlJuburi L, Autor D, Berger S, Brady P et al. COVID-19: A Catalyst to Accelerate Global Regulatory Transformation. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2020;109(6): 1390-1392.
14. Commissioner of the Real-world evidence. U.S. Food and Drug Administration. FDA; [accessed 2023 June 5]. Available from: <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/realworld-evidence>
15. Real-world data/evidence: How it can inform patient treatment and care decisions. EFPIA. [accessed 2023 June 11]. Available from: <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/blog-articles/real-world-dataevidence-how-it-can-inform-patient-treatment-and-care-decisions-guest-blog/>
16. Martin L, Hutchens M, Hawkins C. Clinical trial cycle times continue to increase despite industry efforts. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2017;16(3):157–157.

17. Measuring the return from Pharmaceutical Innovation 2021. [accessed 2023 June 9]. Available from: <https://www2.deloitte.com/us/en/pages/life-sciences-and-health-care/articles/measuring-return-from-pharmaceutical-innovation.html>
18. Jandhyala R. A medicine adoption model for assessing the expected effects of additional real-world evidence (RWE) at product launch. *Current Medical Research and Opinion*. 2021;37(9):1645-1655.
19. Miksad R, Abernethy A. Harnessing the Power of Real-World Evidence (RWE): A Checklist to Ensure Regulatory-Grade Data Quality. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2017;103(2):202-205.
20. Using real world evidence in clinical development to enhance regulatory submissions: Part 2 in a Series. IQVIA. [accessed 2023 June 30]. Available from: <https://www.iqvia.com/locations/unitedstates/blogs/2021/01/using-rwe-in-clinical-dev-to-enhance-regulatory-submissions-part-2>
21. Cave A, Kurz X, Arlett P. Real-world data for regulatory decision making: challenges and possible solutions for Europe. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(1):36–9.
22. How real-world evidence transforms the entire healthcare ecosystem. [accessed 2023 July 5]. Available from: <https://dxc.com/sg/en/insights/perspectives/paper/how-real-world-evidence-transforms-the-entire-healthcare-ecosystem>
23. Szymański P, Weidinger F, Lordereau-Richard I, Himmelmann A, Arca M, Chaves J, et al. Real world evidence: Perspectives from a European Society of Cardiology Cardiovascular Round Table with contribution from the European Medicines Agency. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2023;9(2):109–18.
24. Life Sciences Industry is leveraging real-world evidence. [accessed 2023 May 31]. Available from: <https://premierinc.com/newsroom/blog/life-sciences-industry-is-leveraging-real-world-evidence>
25. Gatto NM, Vititoe SE, Rubinstein E, Reynolds RF, Campbell UB. A structured process to identify fit-for-purpose study design and data to generate valid and transparent real-world evidence for regulatory uses. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2023;113(6):1235–9.
26. Hall JB and M. Strengthening regulatory submissions for innovative treatments using RWE. 2023 [accessed 2023 June 28]. Available from: <https://nordiclifescience.org/strengthening-regulatory-submissions-for-innovative-treatments-using-rwe/>
27. Song F, Zang C, Ma X, Hu S, Sun Q, Chow S-C, et al. The use of real-world data/evidence in regulatory submissions. *Contemporary Clinical Trials*. 2021; 109:106521.
28. Beyrer J, Abedtash H, Hornbuckle K, Murray JF. A review of stakeholder recommendations for defining fit-for-purpose real-world evidence algorithms. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2022;11(7):499–511.
29. Gregory D, MarkMcClellan M, Silcox C, Romine M, Frank K, Bryan J. Characterizing RWD Quality and Relevancy for Regulatory Purposes. *Duke-Margolis*. 2018 Oct 1;
30. Simon GE, Platt R, Watanabe JH, Bindman AB, John London A, Horberg M, et al. When can we rely on real-world evidence to evaluate new medical treatments? *Clinical Pharmacology; Therapeutics*. 2021;111(1):30–4.
31. Jandhyala R. The effect of adding real-world evidence to regulatory submissions on the breadth of population indicated for rare disease medicine treatment by the European Medicines Agency. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*. 2022;15(1).
32. Li M, Chen S, Lai Y, Liang Z, Wang J, Shi J et al. Integrating Real-World Evidence in the Regulatory Decision-Making Process: A Systematic Analysis of Experiences in the US, EU, and China Using a Logic Model. *Frontiers in Medicine*. 2021;8.
33. Kraus AL, Yu-Kite M, Mardekian J, Cotter MJ, Kim S, Decembrino J, et al. Real-world data of palbociclib in combination with endocrine therapy for the treatment of metastatic breast cancer in men. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021;111(1):302–9.

34. Khosla S, White R, Medina J, Ouwens M, Emmas C, Koder T, et al. Real world evidence (RWE) – a disruptive innovation or the quiet evolution of medical evidence generation? *F1000Research*. 2018;7:111.
35. Camm AJ, Fox KA. Strengths and weaknesses of ‘real-world’ studies involving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Open Heart*. 2018;5(1).
36. Beyrer J, Abedtash H, Hornbuckle K, Murray JF. A review of stakeholder recommendations for defining fit-for-purpose real-world evidence algorithms. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2022;11(7):499–511.
37. Beaulieu-Jones BK, Finlayson SG, Yuan W, Altman RB, Kohane IS, Prasad V, et al. Examining the use of real-world evidence in the regulatory process. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2019;107(4):843–52.
38. EMA-approved application for ZOLGENSMA®. 2021 [accessed 2023 June 3]. Available from: <https://aetion.com/evidence-hub/fda-decision-alerts/ema-approved-application-for-zolgensma-onasemnogene-abeparvovec-xioi/>
39. Dreyer N. Advancing a Framework for Regulatory Use of Real-World Evidence: When Real Is Reliable. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2018;52(3):362-368.
40. Do more with less: Four RWE approaches that increase your return on investment. [accessed 2023 July 3]. Available from: <https://www.iqvia.com/locations/united-states/blogs/2020/09/four-rwe-approaches-that-increase-your-roi>
41. Burcu M, Dreyer NA, Franklin JM, Blum MD, Critchlow CW, Perfetto EM, et al. Real-world evidence to support regulatory decision-making for medicines: Considerations for external control arms. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2020;29(10):1228–35.
42. 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*. 2020;23(10):1358–65.
43. Purpura CA, Garry EM, Honig N, Case A, Rassen JA. The role of real-world evidence in fda-approved new drug and Biologics License Applications. *Clinical Pharmacology; Therapeutics*. 2021;111(1):135–44.
44. Franklin J, Glynn R, Martin D, Schneeweiss S. Evaluating the Use of Nonrandomized Real-World Data Analyses for Regulatory Decision Making. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2019;105(4):867-877.
45. Seeger JD, Nunes A, Loughlin AM. Using RWE research to extend clinical trials in diabetes: An example with implications for the future. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22(S3):35–44.
46. Dang A. Real-world evidence: A Primer. *Pharmaceutical Medicine*. 2023;37(1):25–36.
47. Christopoulos P, Schlenk R, Kazdal D, Blasi M, Lennerz J, Shah R, et al. Real-world data for Precision Cancer Medicine—a European perspective. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2023;62(9):557–63.
48. Commissioner of the. Real-world evidence. U.S. Food and Drug Administration. FDA; [accessed 2023 July 5]. Available from: <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/realworld-evidence>
49. Dreyer NA. Advancing a framework for regulatory use of real-world evidence: When real is reliable. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2018;52(3):362–8.
50. Merola D, Schneeweiss S, Sreedhara SK, Zabolka LE, Quinto K, Concato J, et al. Real-world evidence prediction of a Phase IV Oncology Trial: Comparative degarelix vs leuprolide safety. *JNCI Cancer Spectrum*. 2022;6(4).
51. Raphael MJ, Gyawali B, Booth CM. Real-world evidence and Regulatory Drug Approval. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2020;17(5):271–2.
52. U.S. Food and Drug Administration. Framework for FDA’s real-world evidence program. 2018. <https://www.fda.gov/media/120060/download> [accessed 2023 June 15]

53. Dal-Ré R, Janiaud P, Ioannidis JP. Real-world evidence: How pragmatic are randomized controlled trials labeled as pragmatic? *BMC Medicine*. 2018;16 (1).
54. Alphs L, Benson C, Cheshire-Kinney K, et al. Real-world outcomes of paliperidone palmitate compared to daily oral antipsychotic therapy in schizophrenia: a randomized, open-label, review board-blinded 15 month study. *J Clin Psychiatry*. 2015; 76:554-561
55. Center for Biologics Evaluation and Research. Long term follow-up after administration of human gene therapy product. FDA; [accessed 2023 July 3]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/long-term-follow-after-administration-human-gene-therapy-products>
56. Martina R, Jenkins D, Bujkiewicz S, Dequen P, Abrams K. The inclusion of real world evidence in clinical development planning. *Trials*. 2018;19(1).
57. Nazha B, Yang JC-H, Owonikoko TK. Benefits and limitations of real-world evidence: Lessons from *egfr* mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Future Oncology*. 2021;17(8):965–77.
58. Flynn R, Plueschke K, Quinten C, Strassmann V, Duijnhoven R, Gordillo-Marañón M et al. Marketing Authorization Applications Made to the European Medicines Agency in 2018–2019: What was the Contribution of Real-World Evidence?. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021; 111(1):90-97.
59. European Medicines Agency. Pharmaceutical strategy for Europe. 2020. [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/human-use/docs/pharma-strategy\\_report\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/human-use/docs/pharma-strategy_report_en.pdf) [accessed 6 July 2023]
60. Watson C, Jones G, Shaw C. P33 use of real-world evidence in European Medicines Agency decisions. *Value in Health*. 2022;25(12).
61. Haas J, Meise D, Braun S. HPR56 the rise of real-world evidence (RWE) in EU marketing authorization decisions – past, present, and future. *Value in Health*. 2022;25(12).
62. Yue B, Zhang X, Sun S, Weng S, Liao S. MSR27 lessons learned from successful real-world evidence (RWE) studies supporting drug effectiveness in regulatory approvals. *Value in Health*. 2022;25(12).
63. Booth, C.M., Karim, S. & Mackillop, W.J. Real-world data: towards achieving the achievable in cancer care. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 16(5), 312–325 (2019).
64. Soni, P.D. *et al* Comparison of population-based observational studies with randomized trials in oncology. *J. Clin. Oncol.* 37, 1209–1216 (2019).
65. Concato, J., Shah, N. & Horwitz, R.I. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N. Engl. J. Med.* 342, 1887–1892 (2000).
66. Grimberg F, Asprion PM, Schneider B, Miho E, Babrak L, Habbabeh A. The real-world data challenges radar: A review on the challenges and risks regarding the use of real-world data. *Digital Biomarkers*. 2021;5(2):148–57.
67. Lakdawalla DN, Shafrin J, Hou N, Peneva D, Vine S, Park J, et al. Predicting real-world effectiveness of cancer therapies using overall survival and progression-free survival from clinical trials: Empirical evidence for the Asco Value Framework. *Value in Health*. 2017;20(7):866–75.
68. Vutova Y, Dacheva A, Slavchev G, Djambazov S. MSR92 challenges to implementing real-world evidence (RWE). *Value in Health*. 2022;25(12).
69. Wang X, Dormont F, Lorenzato C, Latouche A, Hernandez R, Rouzier R. Current Perspectives for External Control Arms in oncology clinical trials: Analysis of EMA approvals 2016–2021. *Journal of Cancer Policy*. 2023; 35:100403.
70. Cave A, Kurz X, Arlett P. Real-world data for Regulatory Decision making: Challenges and possible solutions for Europe. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2019.
71. Sievers H, Joos A, Hiligsmann M. Real-world evidence: Perspectives on challenges, value, and alignment of regulatory and National Health Technology Assessment Data Collection Requirements. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2021;37(1).


































































72. Szymański P, Weidinger F, Lordereau-Richard I, Himmelmann A, Arca M, Chaves J, et al. Real world evidence: Perspectives from a European Society of Cardiology Cardiovascular Round Table with contribution from the European Medicines Agency. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2023;9(2):109–18.
73. Kamusheva M, Németh B, Zemplényi A, Kaló Z, Elvidge J, Dimitrova M, et al. Using real-world evidence in healthcare from western to central and Eastern Europe: A review of existing barriers. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2022;11(12):905–13.
74. Gill, Jennifer, Kanavos, Panos, Avouac, Bernard, Duncombe, Robert, Hutton, John, Jahnz-Rózyk, Karina, Schramm, Wolfgang, Spandonaro, Federico and Thomas, Michael. *The use of Real World Evidence in the European context: An analysis of key expert opinion*. London School of Economics and Political Science, 2016.
75. Patient registries. 2023 [accessed 2023 May 3]. EMA. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/patient-registries#guideline-on-registry-based-studies-section>
76. Tyczynski JE, Kilpatrick R. Real-world epidemiologic studies and patient registries. *Pharmacovigilance: A Practical Approach*. 2019;89–100.
77. A regulatory perspective on real-world evidence for biopharmaceuticals: Reports: What we think. [accessed 2023 June 25]. Available from: <https://www.indegene.com/what-we-think/reports/a-regulatory-perspective-on-real-world-evidence-for-biopharmaceuticals>
78. Li M, Chen S, Lai Y, Liang Z, Wang J, Shi J et al. Integrating Real-World Evidence in the Regulatory Decision-Making Process: A Systematic Analysis of Experiences in the US, EU, and China Using a Logic Model. *Frontiers in Medicine*. 2021;8.
79. Honig PK. Real-World evidence and the regulation of medicines. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021;109(5):1169–72.
80. Valla V, Tzelepi K, Charitou P, Lewis A, Polatidis B, Koukoura A, et al. Use of real-world evidence for international regulatory decision making in medical devices. *International Journal of Digital Health*. 2023;3(1):1.
81. RWD/RWE in 2023: Regulatory policy world tour. 2023 [accessed 2023 July 30]. Available from: <https://globalforum.diaglobal.org/issue/may-2023/rwd-rwe-in-2023-regulatory-policy-world-tour/>
82. FDA. *Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff*. [accessed 2023 June 4]. 2017. Available from: <https://www.fda.gov/media/99447/download>
83. FDA. *Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data To Support Regulatory Decision Making for Drug and Biological Products – Guidance for Industry*. [accessed 2023 June 4]. Available from: <https://www.fda.gov/media/152503/download>
84. *Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drug and Biological Products Guidance for Industry*. [accessed 2023 June 4]. FDA. Available from: <https://www.fda.gov/media/124795/download>
85. Tadrous M, Ahuja T, Ghosh B, Kropp R. Developing a Canadian real-world evidence action plan across the drug life cycle. *Healthcare Policy | Politiques de Santé*. 2020;15(4):41–7.
86. Health Canada. *Elements of Real World Data/Evidence Quality throughout the Prescription Drug Product Life Cycle*. 2021 [accessed 2023 June 4]. Available from: <https://www.canada.ca/en/services/health/publications/drugs-health-products/real-world-data-evidence-drug-lifecycle-report.html>.
87. EMA. Regulatory science strategy. 2023 [accessed 2023 June 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/regulatory-science-strategy>
88. Merck. Could real-world data help people access effective treatments faster?. [accessed 2023 July 12]. Available from: <https://www.merckgroup.com/en/expertise/bold-directions/real-world-data-help-people-access-effective-treatments.html>

89. EMA. European Medicines Agencies Network Strategy - Medicines Agency. 2021 [accessed 2023 July 20]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/european-medicines-regulatory-network/european-medicines-agencies-network-strategy>
90. EMA. Data Analysis and real world interrogation network (Darwin EU). 2023 [accessed 2023 July 20]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data/data-analysis-real-world-interrogation-network-darwin-eu>
91. MHRA. MHRA guidance on the use of real-world data in clinical studies to support regulatory decisions. [accessed 2023 July 20]. Available from: <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>
92. NICE. *NICE real-world evidence framework*. [accessed 2023 July 20]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ecd9/resources/nice-realworld-evidence-framework-pdf-1124020816837>
93. PMDA. *PMDA Updates*. [accessed 2023 July 22]. Available from <https://www.pmda.go.jp/files/000231353.pdf>
94. Maeda H, Ng DB. Regulatory approval with real-world data from Regulatory Science Perspective in Japan. *Frontiers in Medicine*. 2022;9.
95. NMPA. *Guideline on using real-world evidence to support drug research & development and evaluation*. [accessed 2023 July 22]. Available from: <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20200107151901190.html>
96. FDA. *Basic considerations for real-world evidence supporting drug development*. [accessed 2023 July 22]. Available from: <https://www.fda.gov.tw/TC/siteLamp?id=33972%20>
97. TGA. *Review of real world evidence and patient reported outcomes*. [accessed 2023 July 22]. Available from: <https://www.tga.gov.au/review-real-world-evidence-and-patient-reported-outcomes>.
98. INFARMED. Manhãs Informativas - Utilização de dados em saúde no apoio à decisão. [accessed 2023 Aug 4]. Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/journal\\_content/56/15786/6291609](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/journal_content/56/15786/6291609)
99. Canhão H, Faustino A, Fonseca JE. Registo Nacional de Doentes Reumáticos, REUMA.PT. Observatório Nacional das Doenças Reumáticas; [accessed 2023 July 25]. Available from: [http://www.reuma.pt/docs/ONDOR\\_reumapt.pdf](http://www.reuma.pt/docs/ONDOR_reumapt.pdf)
100. Registo Oncológico Nacional. 2023 [accessed 2023 July 25]. Available from: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2016/12/27/registo-oncologico-nacional/>
101. Rodrigues AP, Batista I. Rede Médicos Sentinela - INSA. Clique para ir para a página principal. INSA; [accessed 2023 Aug 1]. Available from: <https://www.insa.min-saude.pt/rede-medicos-sentinela-quer-fazerparte/>
102. Falcão IM, Monsanto A, Nunes B, Marau J, Falcão JM. Prescrição de psicofármacos em medicina geral e familiar: Um estudo na rede médicos-sentinela. *RPMGF*. 2007 Jan 1.
103. Real4Reg - Project. 2023 [accessed 2023 Aug 4]. Available from: <https://www.real4reg.eu/about/project/>
104. Reg4Decisions - About us. 2020 [accessed 2023 Aug 4]. Available from: <https://rwe4decisions.com/about-us/>
105. Using real world evidence in clinical development to enhance regulatory submissions - part 1 in a Series. [accessed 2023 Aug 5]. Available from: <https://www.iqvia.com/locations/united-states/blogs/2021/01/using-rwe-in-clinical-dev-to-enhance-regulatory-submissions-part-1>
106. Khosla, S., White, R., Medina, J., Ouwens, M., Emmas, C., Koder, T., Male, G., & Leonard, S. 2018. Real world evidence (RWE) – a disruptive innovation or the quiet evolution of medical evidence generation?. *F1000Research*, 7, 111.

107. State of IOT 2022: Number of connected IOT devices growing 18% to 14.4 billion globally. IoT Analytics. 2022 [accessed 2023 June 15]. Available from: <https://iot-analytics.com/number-connected-iot-devices/>
108. Efraín Foglia Ferran Esteve Lucía Lijtmaer Luis Paadín Óscar Marín Miró Ramon Mas Baucells. "any sufficiently advanced technology is indistinguishable from magic.". CCCB LAB. CCCB Lab; 2018 [accessed 2023 Aug 5]. Available from: <https://lab.cccb.org/en/arthur-c-clarke-any-sufficiently-advancedtechnology-is-indistinguishable-from-magic/>
109. Anagnostopoulos C, Devereson A, Arias EP, Turabi AE, Westra A. Real-world data quality: What are the opportunities and challenges?. McKinsey & Company; 2023 [accessed 2023 Aug 4]. Available from: <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/real-world-data-quality-what-are-the-opportunities-and-challenges>
110. The future of real-world evidence: Deloitte Belgium: Life Sciences & Healthcare. 2023 [accessed 2023 Aug 4]. Available from: <https://www2.deloitte.com/be/en/pages/life-sciences-and-healthcare/articles/the-future-of-real-world-evidence.html>
111. Beyrer J, Abedtash H, Hornbuckle K, Murray JF. A review of stakeholder recommendations for defining fit-for-purpose real-world evidence algorithms. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2022;11(7):499–511.
112. Mamawala S. Is blockchain the future of Pharma Clinical Trial Technology: LTI Blogs [Internet]. LTI. 2022 [accessed 2023 July 25]. Available from: <https://www.Intinfotech.com/blogs/real-world-evidence-rwe-is-blockchainthe-future-of-pharma-clinical-trial-technology/>
113. Yap TA, Jacobs I, Baumfeld Andre E, Lee LJ, Beaupre D, Azoulay L. Application of real-world data to external control groups in Oncology Clinical Trial Drug Development. *Frontiers in Oncology*. 2022;11.
114. The impact of covid-19 on real-world health data and research. [accessed 2023 May 15]. Available from: <https://www.iqvia.com/library/white-papers/the-impact-of-covid19-on-real-world-health-data-and-research>
115. Ordem dos Farmacêuticos – Código Deontológico. [accessed 2023 July 4]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/documentos/regulamentos/codigo-deontologico-da-ordem-dos-farmaceuticos/>
116. Haruna UA, Musa SS, Manirambona E, Musa II, Lucero-Prisno DE. Real-world evidence: What is it and why does it matter to pharmacists? *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2023; 20:101229.
117. Hurwitz JT, Brown M, Graff JS, Peters L, Malone DC. Is real-world evidence used in P&T Monographs and therapeutic class reviews? *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2020;26(12):1604–11.
118. Khosla S, White R, Medina J, Ouwens M, Emmas C, Koder T, et al. Real world evidence (RWE) – a disruptive innovation or the quiet evolution of medical evidence generation? *F1000Research*. 2018; 7:111.
119. Cavlan O, Chilukuri S, Evers M, Westra A. Real-world evidence: From activity to impact in healthcare decision making. McKinsey & Company. McKinsey & Company; 2021 [accessed 2023 June 29]. Available from: <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/real-world-evidence-from-activity-toimpact-in-healthcare-decision-making>
120. Wieseler B, Neyt M, Kaiser T, Hulstaert F, Windeler J. Replacing RCTS with real world data for Regulatory Decision making: A self-fulfilling prophecy? *BMJ*. 2023.
121. Morales DR, Arlett P. RCTS and real world evidence are complementary, not alternatives. *BMJ*. 2023
122. Raof S, Kurzrock R. For insights into the real world, consider real-world data. *Science Translational Medicine*. 2022;14(673).
123. Arlett P, Kjær J, Broich K, Cooke E. Real-World evidence in EU Medicines Regulation: Enabling Use and establishing value. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021;111(1):21–3.

# Anexos

**Anexo 1** – Lista de decisões regulamentares por parte da FDA, EMA e NMPA, entre 2014 e 2020, com base em designs sustentados em RWE [58]

	FDA		EMA		NMPA		
	Approval	Label Expansion	Conditional Approval	Approval			
External Controls	 		2017 Accelerated*				
	 	 	2017		2017		
	 		2017		2018		
	 		2018		2018		
	 		2019		2019		
	 		2019		2020		
	 		2019		2019		
	 		2019		2019		
	 		2019		2019		
	 		2019		2020		
	 		2019		2019		
	 		2019		2019		
	 		2019		2019		
	 		2019		2019		
	 		2019		2019		
	Pragmatic	 	 	2014		Pending	
		 	 	2018			
 		 	2017				
 		 	2018		2017	2018	
Other RWE	 	 	2019				
	 	 	2019				
	 	 	2020				
	 	 	2020				

## Anexo 2 - Visão geral da documentação disponível sobre RWD/RWE por país/região <sup>[80]</sup>.

REGION	AUTHORITY	AVAILABLE DOCUMENTATION
USA	FDA	Guidance: Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drug and Biological Products
		Framework for FDA's Real-World Evidence Program
		Guidance: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products
		Guidance: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products
		Guidance: Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products
		Guidance: Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data
		Guidance: Submitting Documents Utilizing Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics
		Guidance: Use of Electronic Health Records in Clinical Investigations
		Guidance: Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices
		Publication 2020: Randomized, observational, interventional, and real-world- What's in a name?
Publication 2022: Real-World Evidence- Where Are We Now?		
Europe	EMA	Operational, Technical, and Methodological (OPTIMAL) framework for regulatory use of RWE in regulatory decision making
		Regulatory Science to 2025 strategic document
UK	MHRA	MHRA guidance on the use of real-world data in clinical studies to support regulatory decisions
	NICE	NICE real-world evidence framework
Australia	TGA	Real world evidence and patient reported outcomes
		Clinical evidence guidelines for medical devices
		An Action Plan for Medical Devices
Canada	Health Canada	Optimizing the Use of Real-World Evidence to Inform Regulatory Decision-Making
	CADTH	Elements of Real-World Data/Evidence Quality throughout the Prescription Drug Product Life Cycle
Greater China	NMPA	Real-World Evidence for Decision-Making
		Guideline on using real-world evidence to support drug research & development and review
		Technical guidelines (trial) for real-world research and support for drug research and development and review of children
	TFDA	Guideline on using real-world evidence to support medical device evaluation (Trial)
		Guideline on using real-world data to generate real-world evidence (trial)
Japan	PMDA	Basic considerations for real-world evidence supporting drug development
		Guidelines for the Conduct of Pharmacoepidemiological Studies in Drug Safety Assessment with Medical Information Databases
		Points to Consider for Ensuring the Reliability of Post-marketing Database Study for Drugs
		Points to Consider for Ensuring the Reliability of Post-marketing Database Study for Medical Devices
		Procedures for Developing Post-marketing Study Plan (originally published as "Procedures for Developing Post-marketing Study Plan)
		Questions and Answers (Q&A) on Points to Consider for Ensuring the Reliability of Post-marketing Database Study for Drugs
		Points to Consider for Ensuring the Reliability of Post-marketing Database Study for Regenerative Medical Products
		Basic Principles on Utilization of Registry for Applications
Points to consider for Ensuring the Reliability in Utilization of Registry Data for Applications		