

COLÉGIO DE ESPECIALIDADE DE ASSUNTOS REGULAMENTARES DA  
ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

ATRIBUIÇÃO DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM ASSUNTOS  
REGULAMENTARES



**Estratégia regulamentar: Investigação e Desenvolvimento de  
Medicamentos - A contribuição da Evidência do Mundo Real (*Real World  
Evidence - RWE*)**

Sónia Maria Correia Dias

Carteira Profissional N° 12825 | Sócio N° P-3290

**outubro / novembro 2023**

COLÉGIO DE ESPECIALIDADE DE ASSUNTOS REGULAMENTARES DA  
ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

ATRIBUIÇÃO DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM ASSUNTOS  
REGULAMENTARES



**Estratégia regulamentar: Investigação e Desenvolvimento de  
Medicamentos - A contribuição da Evidência do Mundo Real (*Real World  
Evidence - RWE*)**

Sónia Maria Correia Dias

Carteira Profissional Nº 12825 | Sócio Nº P-3290

**outubro / novembro 2023**

## Resumo

Quando falamos em Dados do Mundo Real (*Real World Data - RWD*) e em Evidência do Mundo Real (*Real World Evidence - RWE*), associados ao desenvolvimento de medicamentos e à tomada de decisão regulamentar, urge perceber (1) qual poderá ser a sua contribuição para gerar a evidência clínica necessária e (2) qual o seu papel na definição da estratégia regulamentar, com o propósito de aumentar a probabilidade de sucesso e acelerar a aprovação de medicamentos, particularmente dos inovadores.

É objetivo deste trabalho, fazer uma reflexão sobre estes aspetos, sabendo que os estudos baseados na *RWE* são já, ao dia de hoje, amplamente utilizados para gerar evidência clínica de segurança ou efetividade na fase de pós-comercialização. Todavia, no caso da evidência clínica de eficácia, a sua contribuição é, ainda, residual e, tem-se aplicado, particularmente, no caso de doenças raras, incluindo em oncologia.

Com base na revisão de literatura, procurou-se, por um lado, compreender qual o nível de interesse neste tipo de estudos e o seu impacto e valor na tomada de decisão regulamentar, assim como no processo de desenvolvimento de medicamentos. Por outro lado, foi também a base metodológica para descrever as barreiras e os desafios que terão, ainda, de ser superados, acrescentando, igualmente, os que se colocam aos responsáveis pela área regulamentar.

Como principais contributos e conclusões, a revisão da literatura, evidencia, que, por agora, estes estudos não substituem integralmente a abordagem tradicional, isto é, a geração de evidência clínica de eficácia através dos estudos randomizados, mas têm sim, um papel muito relevante a complementar ou reforçar essa evidência, participando, por conseguinte, numa estratégia integrada de geração de evidência de suporte à tomada de decisão regulamentar. Estamos, pois, perante um desafio, quiçá a caminho de uma alteração de paradigma.

Ficou evidenciado que, sendo da responsabilidade dos Farmacêuticos de Assuntos Regulamentares (FAR) a definição da estratégia regulamentar assim como a interação com as Autoridades para o alinhamento de expectativas, estes têm um papel decisivo na alteração de paradigma. Este trabalho, aponta algumas propostas para o poderem desempenhar exemplarmente, sendo determinante evoluírem de acordo com as novas tendências, se necessário, também na sua visão sobre a contribuição da *RWD/RWE*, não esquecendo, evidentemente, o papel decisivo da transformação digital para o sucesso desta abordagem.

**Palavras-chave:** Assuntos regulamentares, Dados do Mundo Real, Desenvolvimento de medicamentos, Evidência do Mundo Real, Tomada de decisão regulamentar.

*If astronomers can look to the stars and learn about the universe  
and do so without conducting any randomized trials, surely  
health researchers can contribute to the knowledge using data  
beyond those from randomized trials.*

*Kenneth J. Rothman. Value in Health, Vol 10, Number 5, 2007*

# Índice

Resumo .....	3
Índice .....	5
Índice de Figuras .....	6
Índice de Tabelas .....	6
Abreviaturas .....	7
1. Introdução.....	8
2. Estado d'arte .....	11
2.1 Conceitos e Definições .....	11
2.1.1 Dados do Mundo Real ( <i>Real Word Data - RWD</i> ) e Evidência do Mundo Real ( <i>Real World Evidence - RWE</i> ) .....	11
Dados relativos ao estado de saúde do paciente e/ou dados de prestação de cuidados de saúde recolhidos rotineiramente a partir de uma variedade de fontes. <sup>6</sup> .....	12
2.1.2 Estudo Controlado Randomizado e Estudo baseado na Evidência do Mundo Real ( <i>Real World Evidence - RWE</i> ).....	15
2.2 Contexto regulamentar .....	16
2.2.1 Agência Europeia do Medicamento (EMA) .....	17
2.2.2 Food and Drug Administration (FDA).....	19
2.2.3 Outras Autoridades Regulamentares .....	22
3. A real contribuição dos Dados do Mundo Real ( <i>Real Word Data - RWD</i> ) e da Evidência do Mundo Real ( <i>Real World Evidence - RWE</i> ) para a tomada de decisão regulamentar .....	25
3.1 Perspetiva da Autoridade Regulamentar .....	25
3.1.1 Agência Europeia do Medicamento (EMA) .....	25
3.1.2 Food and Drug Administration (FDA).....	30
3.2 Perspetiva da Indústria Farmacêutica.....	34
4. Discussão relativa aos Desafios, Limitações e Oportunidades .....	38
5. O impacto no futuro dos Assuntos Regulamentares .....	42
6. Considerações finais e propostas para o futuro .....	46
Bibliografia .....	49

## Índice de Figuras

Figura 1: Exemplos de RWD.....	14
Figura 2: Características dos “Big data” 7V’s .....	15
Figura 3: Visão global, dos últimos 5 anos, sobre as políticas regulamentares para RWD e RWE.....	17
Figura 4: Plano de trabalho revisto 2022 do grupo “Big Data Steering Group” .....	18
Figura 5: Percentagem de pedidos de novas AIMs e EIT aprovados com base em estudos de RWE para comprovar eficácia .....	29
Figura 6: NDA/BLA aprovados pela FDA entre janeiro de 2019 e junho de 2021 e a utilização de RWE para a tomada de decisão regulamentar .....	31
Figura 7: Principais conclusões estudo Deloitte .....	34
Figura 8: Resultado obtido para a questão sobre o uso futuro dos RWD e RWE.....	35
Figura 9: Contribuição dos RWD para a caracterização da farmacologia clínica ao longo do desenvolvimento do medicamento .....	37
Figura 10: Tendências que impactam o futuro dos Assuntos Regulamentares .....	44

## Índice de Tabelas

Tabela 1: Definições e conceitos de RWD e RWE.....	12
Tabela 2: Comparação entre Estudos controlados randomizados e Estudos baseados na RWE .....	16
Tabela 3: Normas Orientadoras publicadas pela FDA relativas a RWD e RWE.....	21
Tabela 4: Resultados obtidos no estudo sobre o impacto da RWE na tomada de decisão regulamentar para novas AIM’s ou EIT - EMA .....	26
Tabela 5: Características dos Estudos baseados na RWE, incluídos nos pedidos de novas AIM’s ou no pedido de EIT - EMA.....	27
Tabela 6: Uso de estudos baseado na RWE por área terapêutica - EMA .....	29
Tabela 7: Uso da RWE por área terapêutica, entre janeiro 2019 e junho 2021 - FDA.	32
Tabela 8: Opinião FDA sobre os estudos baseados na RWE que suportavam segura e/ou efetividade .....	33

## **Abreviaturas**

ABP - Association of the British Pharmaceutical Industry  
AIM - Autorização de Introdução no Mercado  
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
ATC - Anatomical Therapeutic Chemical  
BLA - Biologics License Application  
CE - Comissão Europeia  
CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use  
EEDS - Espaço Europeu de Dados de Saúde  
EIT - Extensão Indicação Terapêutica  
EMA - European Medicines Agency  
IA - Inteligência Artificial  
ICH - International Conference Harmonisation  
ICMRA - International Coalition of Medicines Regulatory Authorities  
IND - Investigational New Drug Application  
ISPOR - The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research  
FAR - Farmacêuticos de Assuntos Regulamentares  
FDA - Food and Drug Administration  
HC - Health Canada  
HMA - Heads of Medicines Agencies  
HRQoL - Health-related quality of life  
MFDS - Ministry of Food and Drug Safety  
MHRA - Medicines and Healthcare products Regulatory Agency  
ML - Machine Learning  
NDA - New Drug Application  
NMPA - National Medical Products Administration  
PMDA - Pharmaceuticals and Medical Devices Agency  
PDUFA - Prescription Drug User Fee Act  
PRO - Patient Report Outcome  
RWD - Real World Data  
RWE - Real World Evidence  
TFDA - Taiwan Food and Drugs Administration  
TGA - Therapeutic Goods Administration

## 1. Introdução

Uma das grandes preocupações dos nossos dias, que é partilhada pelos diferentes intervenientes relevantes, dos quais se destacam, as Autoridades Regulamentares, os Legisladores e Governantes, os Pagadores, os Doentes, os Profissionais de Saúde e a Indústria Farmacêutica, e considerada no âmbito da revisão da legislação farmacêutica europeia atualmente a acontecer, está relacionada com a melhoria do acesso aos medicamentos, particularmente, aos medicamentos inovadores. Idealmente deveria ser possível disponibilizar os medicamentos mais cedo e a um preço mais adequado.

O processo de desenvolvimento de novos medicamentos é moroso, em média 15 anos, e requer grande investimento por parte da Indústria Farmacêutica, particularmente devido à necessidade de se realizarem estudos clínicos randomizados para gerar a evidência necessária que irá suportar a avaliação de risco benefício e, conseqüentemente, a tomada de decisão regulamentar.

Paralelamente, a revolução digital é também uma realidade na saúde, com uma explosão de dados a serem recolhidos diariamente em diferentes contextos, representado já cerca de 30% de todos os dados gerados no mundo nas diferentes áreas.<sup>1</sup>

A questão que se coloca então é a seguinte, como é que estes dados, os Dados do Mundo Real (*Real World Data - RWD*), podem contribuir para gerar a evidência necessária para suportar a tomada de decisão regulamentar e acelerar a aprovação de medicamentos?

Pretende-se, assim, no âmbito deste trabalho fazer uma reflexão sobre esta questão, mas também apresentar uma proposta que vise uma abordagem integrada de geração de evidência, conjugando a evidência tradicional e a baseada em estudos de *RWE*. Esta abordagem apresenta notórias vantagens, das quais se destacam as seguintes: (1) permitir o acesso mais cedo aos medicamentos, (2) evitar estudos clínicos tradicionais desnecessários, (3) reduzir os custos do desenvolvimento clínico, (4) contextualizar os resultados dos estudos clínicos, (5) complementar a evidência de suporte à tomada de decisão regulamentar, para além dos casos em que os estudos tradicionais são difíceis ou mesmo impossíveis de realizar, e (6) melhorar a execução e o sucesso dos estudos clínicos tradicionais.

Começamos este trabalho apresentado o estado d'arte e o contexto regulamentar em diferentes países (ponto 2 do trabalho), assim como a perspetiva das Autoridades Regulamentares, nomeadamente, da Agência Europeia do Medicamento (EMA) e da *Food and Drugs Administration* (FDA), e da Indústria Farmacêutica (ponto 3 do trabalho).

Os estudos baseados na *RWE* são amplamente utilizados e aceites para suportar evidência de segurança e efetividade na fase de pós-comercialização, realidade bastante diferente no caso do seu uso para gerar evidência de eficácia, tal como nos mostram os dados relativos às aprovações pela EMA e pela FDA, apresentados no ponto 3.1 deste trabalho.

Nas publicações dos últimos anos, particularmente entre 2016 e 2023, assim como nas páginas de internet dos diferentes intervenientes relevantes, incluindo das

Autoridades Regulamentares, está evidenciado o interesse crescente neste tipo de estudos e o seu valor para a tomada de decisão regulamentar, mas é também visível a percentagem residual de aprovações regulamentares com base em estudos baseados em *RWE*, quer na Europa quer nos Estados Unidos. As barreiras e os desafios relacionados com estes estudos, e que poderão ser uma explicação para esta realidade, estão amplamente descritos e, pragmaticamente, podem dividir-se em três grupos: a qualidade dos dados, o desenho do estudo e as questões éticas.

É também notório, pela evolução que esta temática tem tido nos últimos anos, que o contexto regulamentar é favorável à discussão desta problemática e à implementação desta abordagem, se considerarmos os seguintes aspetos: (1) a aprendizagem recente com a pandemia de COVID-19 onde se recorreu a este tipo de estudos para acelerar a disponibilização de vacinas, (2) o interesse inegável das diferentes Autoridades Regulamentares pelos *RWD/RWE*, visível pelo número crescente de publicações, (3) a revisão da legislação farmacêutica na Europa que tem como objetivos principais o incentivo à inovação e a resolução do problema do acesso aos medicamento e (4) a criação do Espaço Europeu de Dados de Saúde.

A Indústria Farmacêutica, ponto 3.2 deste trabalho, tem investido significativamente e de forma crescente nesta área, procurando criar as condições necessárias para que estes estudos tenham, a cada dia, maior aceitação e relevância no processo de desenvolvimento de medicamentos, evitando, sempre que aplicável, a realização de estudos clínicos tradicionais desnecessários e otimizando o desenho dos obrigatórios. Implementando esta estratégia, entende-se ser possível proporcionar um acesso mais rápido aos medicamentos e, expectavelmente, com menor investimento, respondendo, ainda, às preocupações éticas associadas à realização de estudos clínicos tradicionais.

Atendendo à sua complexidade, a utilização destes estudos num contexto mais abrangente, especificamente na contribuição para gerar a evidência de eficácia clínica, têm vários desafios e limitações, que são amplamente conhecidos e discutidos em diferentes publicações, também aqui apresentados. Igualmente, apresentam-se, as oportunidades, manifestamente reconhecidas pelos diferentes intervenientes relevantes.

Por forma a melhorar o uso da *RWE* na tomada de decisão regulamentar, nomeadamente na aprovação de medicamentos, é fundamental promover o diálogo entre os diferentes intervenientes relevantes, com o objetivo primeiro de alcançar um acordo, pelo menos, nos aspetos mais críticos, assim como obter um entendimento comum, em relação à relevância destes estudos, à definição da evidência necessária para suportar a tomada de decisão regulamentar e a sua aplicabilidade. Será essencial reunir uma equipa multidisciplinar e com espírito colaborativo para este objetivo ser conseguido.

Estes dois últimos parágrafos são alvo de desenvolvimento no ponto 4 do presente trabalho.

O papel dos Assuntos Regulamentares num Mundo em que a Inteligência Artificial (IA) é já, realisticamente, uma ferramenta usada para análise destes dados e que, manifestamente, exponencia a sua utilização no desenvolvimento de novos medicamentos e na sua aprovação, está também no âmbito desta discussão, especificamente no ponto 5.

No futuro e de forma progressiva, a estratégia regulamentar a propor para gerar a evidência necessária para a aprovação de novos medicamentos, deve evoluir para um conceito de geração de evidência integrada, que combina os estudos clínicos randomizados como os estudos baseados na *RWE*. É necessário, portanto, estabelecer uma plataforma de diálogo para discutir e reunir consensos para esta abordagem, tanto quanto possível, pelo menos nos pontos mais relevantes, e definir as Normas Orientadoras para a sua implementação eficiente. Algumas considerações finais e propostas para o futuro são apresentadas no ponto 6 deste trabalho.

## 2. Estado d'arte

Nos últimos anos tem sido visível o esforço crescente dos diferentes intervenientes relevantes, incluindo das Autoridades Regulamentares e da Indústria Farmacêutica, em criarem as condições necessárias para que os Dados do Mundo Real (*Real World Data - RWD*) e da Evidência do Mundo Real (*Real World Evidence - RWE*) possam ser utilizados de forma mais abrangente, ao longo do ciclo de vida do medicamento, contribuindo, assim, para um processo de geração contínua de evidência, especialmente no caso dos medicamentos inovadores.<sup>2-4</sup> Esta abordagem tem, obviamente, impacto direto nos cuidados de saúde prestados e na eficiência dos sistemas de saúde, por exemplo, contribuindo para a otimização do uso apropriado dos medicamentos na prática clínica, respondendo a necessidades de Farmacovigilância e informando os processos de preço e participação.<sup>5</sup>

Os estudos baseados na *RWE* têm um papel fundamental no caso da investigação de doenças raras onde a abordagem tradicional, realização de estudos clínicos randomizados, é desafiante e por vezes até impossível, contribuindo, assim, para complementar a evidência necessária à tomada de decisão regulamentar. Esta abordagem integrada de geração de evidência, permite a aprovação mais rápida destes medicamentos e, conseqüentemente, melhora, o seu acesso aos doentes.

De seguida apresentam-se os conceitos e definições relevantes, assim como o contexto regulamentar, em diferentes países, dos estudos baseados em *RWE*.

### 2.1 Conceitos e Definições

De seguida apresentam-se os conceitos e definições de *RWD*, *RWE*, Estudo randomizado e Estudo baseado na *RWE*, relevantes no contexto deste trabalho.

#### 2.1.1 Dados do Mundo Real (*Real World Data - RWD*) e Evidência do Mundo Real (*Real World Evidence - RWE*)

Pesquisando em diferentes fontes e bibliografia de referência, das quais são exemplo as Normas Orientadoras publicadas pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), *Food and Drug Administration* (FDA) e *Health Canada* (HC), constata-se que não existe, ao dia de hoje, uma definição única e harmonizada dos conceitos de *RWD* e *RWE* que seja aceite pelos diferentes intervenientes relevantes, tal como se apresenta na [Tabela 1](#).

**Tabela 1: Definições e conceitos de *RWD* e *RWE***

Entidade	Definição <i>RWD</i>	Definição <i>RWE</i>
<b>Food and Drug Administration (FDA)</b>	Dados relativos ao estado de saúde do paciente e/ou dados de prestação de cuidados de saúde recolhidos rotineiramente a partir de uma variedade de fontes. <sup>6</sup>	Evidência clínica sobre o uso e potenciais benefícios ou riscos de um medicamento, que resulta da análise de <i>RWD</i> . <sup>6</sup>
<b>Agência Europeia do Medicamento (EMA)</b>	Dados recolhidos rotineiramente relativos ao estado de saúde do paciente ou de prestação de cuidados de saúde a partir de uma variedade de fontes além dos estudos clínicos tradicionais. <sup>7</sup>	Evidência resultante da análise e/ou síntese de <i>RWD</i> . <sup>7</sup>
<b>Health Canada (HC)</b>	Dados relativos ao estado do paciente e/ou prestação de cuidados de saúde recolhidos de uma variedade de fontes. <sup>8</sup>	Evidência relativa ao uso e potenciais benefícios ou riscos de um produto médico, que resulta da análise de <i>RWD</i> . <sup>8</sup>
<b>The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR)</b>	Dados usados para a tomada de decisão e que não foram recolhidos nos estudos clínicos tradicionais. <sup>9</sup>	-
<b>Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI)</b>	Dados obtidos através de qualquer metodologia não intervencional que descreve o que está a acontecer na prática clínica normal. <sup>10</sup>	-
<b>IMI GetReal project</b>	<p>Dados relativos aos efeitos das intervenções em saúde (ex. segurança, efetividade, uso recursos, etc) que não são recolhidos no contexto de estudos clínicos randomizados controlados. Em vez disso, os <i>RWD</i> podem ser dados de investigação primários recolhidos de modo a refletirem como as intervenções seriam na prática clínica de rotina ou dados de investigação secundários recolhidos rotineiramente.</p> <p>Os dados recolhidos incluem, mas não estão limitados a resultados clínicos e económicos, <i>patient-reported outcomes (PRO)</i> e <i>health-related quality of life (HRQoL)</i>.</p> <p>Podem ser obtidos de várias fontes incluindo registos de doentes, registos médicos</p>	Evidência que advém da análise e/ou síntese dos <i>RWD</i> . <sup>11</sup>

Entidade	Definição <i>RWD</i>	Definição <i>RWE</i>
	eletrônicos e bases de dados de reclamações. <sup>11</sup>	
<b>ADAPT SMART Glossary</b>	Dados relativos aos efeitos das intervenções em saúde (ex. benefício, risco, uso recursos, etc.) que são recolhidos prospectivamente e retrospectivamente na observação da prática clínica de rotina. Podem ser obtidos de várias fontes incluindo registos de doentes, registos médicos eletrônicos e bases de estudos observacionais. <sup>12</sup>	Evidência que advém da análise e/ou síntese dos <i>RWD</i> em suporte da segurança, eficácia, efetividade e/ou utilidade clínica/custo-efetividade. <sup>12</sup>

Fontes: (FDA, 2021)<sup>6</sup>; (Cave A. *et al.*, 2019)<sup>7</sup>; (Health Canada, 2019)<sup>8</sup>; (Garrison L.P. *et al.*, 2007)<sup>9</sup>; (ABP, 2011)<sup>10</sup>; (Makady A. *et al.*, 2015)<sup>11</sup>; (ADAPT SMART, 2017)<sup>12</sup>.

Tipicamente, em diferentes circunstâncias e contextos, os termos *RWD* e *RWE* são aplicados de forma indistinta. No entanto, apesar da multiplicidade de definições em contexto de saúde, segundo Swift B. *et al.* 2018, entende-se como *RWD* todos os dados de doentes que não são recolhidos no âmbito de estudos clínicos tradicionais. A transformação digital, a evolução da ciência dos dados (*Data science*), assim como a implementação de algumas políticas de saúde tiveram como consequência direta, o aparecimento de um contexto muito complexo e variado de *RWD*, onde os dados não se resumem apenas às fontes tradicionais, mas englobam, também, as prescrições de medicamentos, os dados estruturados e não-estruturados de diferentes fontes, os dados de genotipagem e fenotipagem, as notas clínicas dos registos de saúde eletrônicos e os dados obtidos com as aplicações de telemóvel.<sup>2</sup>

Exemplos de *RWD* são apresentados na [Figura 1](#).



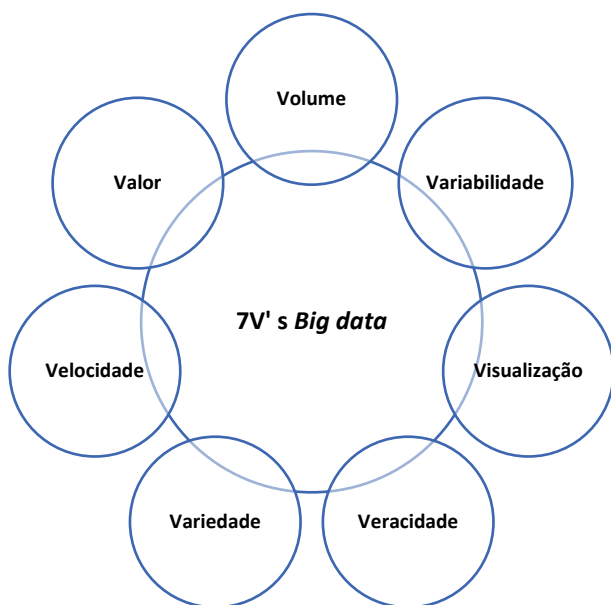
Fonte: Swift B. *et al.*, 2018, adaptado Figura 1<sup>2</sup>

### Figura 1: Exemplos de *RWD*

Do mesmo modo, a *RWE* entende-se como sendo o resultado da análise dos *RWD*, recorrendo a estudos com desenho e métodos científicos apropriados, com o objetivo de suportar a tomada de decisão em saúde, pelos diferentes intervenientes relevantes.

Neste contexto, gerar evidência não se resume, apenas, à recolha de um grande volume de dados, “*big data*”, mas sim à sua integração eficiente, com o objetivo de gerar o conhecimento que permita a tomada de decisão. Em termos práticos, obriga também, a um trabalho prévio de definição da sua gestão, nomeadamente desenvolvendo planos que respondam a questões como: Que dados recolher? Para que fim? Em que formato se pretendem extrair e organizar?

Na [Figura 2](#) apresentam-se algumas características dos “*big data*” (7V’s).



**Figura 2: Características dos “Big data” 7V's**

### **2.1.2 Estudo Controlado Randomizado e Estudo baseado na Evidência do Mundo Real (*Real World Evidence - RWE*)**

O estudo controlado randomizado é um estudo prospetivo que permite determinar a eficácia e segurança de uma nova intervenção ou medicamento, e onde os sujeitos são alocados aleatoriamente a um dos grupos do estudo (grupo teste, ou grupo comparador ou controlo). A aleatorização previne ou minimiza os erros sistemáticos (*bias*), já que permite balancear as características dos sujeitos alocados a cada grupo permitindo, assim, que qualquer diferença identificada possa ser atribuída ao medicamento ou intervenção, sendo, por esse motivo, uma ferramenta rigorosa para determinar a relação causa-efeito. Este tipo de estudo é, por esse motivo, considerado o *gold standard* para demonstrar a eficácia de um medicamento ou intervenção.<sup>13-15</sup>

Como referido no ponto acima [2.1.1 Dados do Mundo Real (*Real Word Data - RWD*) e Evidência do Mundo Real (*Real World Evidence - RWE*)], um estudo baseado na *RWE* não é mais do que um estudo que reflete o resultado da análise dos *RWD*, embora recorrendo a um protocolo e metodologia adequados. Na [Tabela 2](#), apresenta-se um sumário das características destes dois tipos de estudos.

**Tabela 2: Comparação entre Estudos controlados randomizados e Estudos baseados na RWE**

	<i>Estudos controlados randomizados</i>	<i>Estudos baseado na RWE</i>
<b>Tipo</b>	<i>Experimental / Intervencional (protocolo com tratamento fixo)</i>	<i>Observacional (regime flexível) / Não-intervencional</i>
<b>Desenho</b>	<i>Prospetivo</i>	<i>Prospetivo ou retrospectivo</i>
<b>Controlo</b>	<i>Grupo controlo e experimental/teste</i>	<i>Pode ou não ter um grupo controlo</i>
<b>Protocolo</b>	<i>Homogéneo/grupo estudo selecionado</i>	<i>Heterogéneo, grupo do mundo real</i>
<b>Endpoint primário</b>	<i>Eficácia e segurança</i>	<i>Eficácia e segurança a longo termo, efetividade e avaliações económicas</i>
<b>População</b>	<i>Restrita, de acordo com critérios de seleção</i>	<i>Mais abrangente com algumas exclusões (comorbilidades)</i>
<b>Comparador</b>	<i>Gold standard/Placebo</i>	<i>Sem comparador ou comparado com a prática clínica</i>
<b>Randomização/Ocultação</b>	<i>Randomizado e oculto</i>	<i>Não randomizado ou oculto</i>
<b>Custo</b>	<i>Elevado por paciente</i>	<i>Baixo por paciente</i>
<b>Relevância</b>	<i>Validade interna</i>	<i>Relevante para a prática clínica</i>

Fonte: Ziemssen T. *et al.*, 2016, adaptado da Figura 1<sup>16</sup>

Partindo da informação disponível e atendendo à comparação, apresentada acima, dos dois tipos de estudos, somos levados a questionar sobre qual deles será o mais adequado para gerar a evidência necessária para a avaliação do risco benefício de um medicamento, garantindo assim o suporte à tomada de decisão regulamentar.

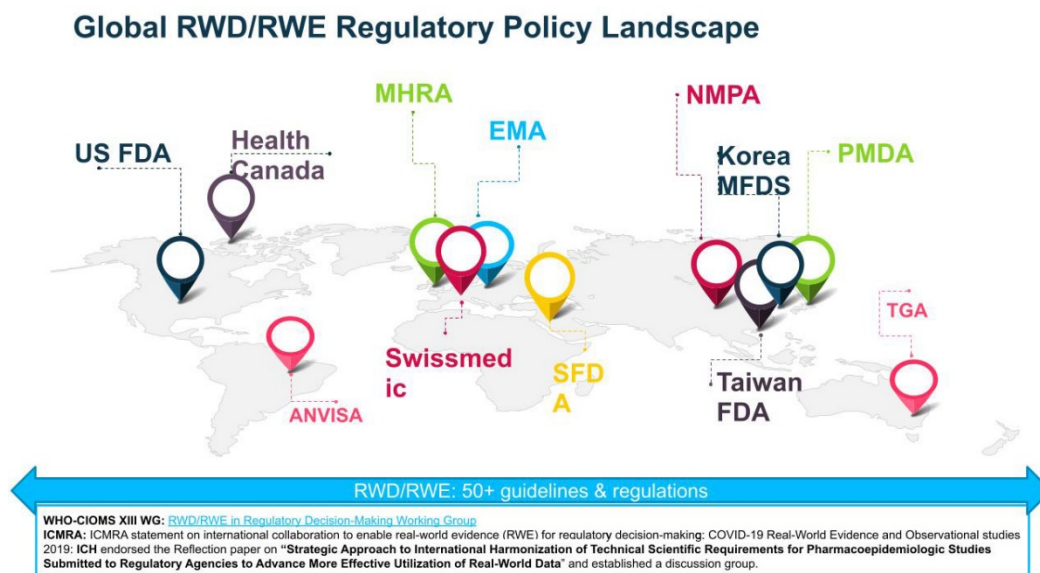
Questionamos, ainda, em consonância com Eichler, H. *et al.* 2021<sup>17</sup>, se devemos apenas considerar a evidência obtida com os estudos clínicos randomizados, sabendo que estes são menos suscetíveis a erros sistemáticos ou será que devemos dar mais relevância aos estudos baseados na RWE, já que com estes obtemos a informação verdadeiramente importante e necessária para guiar o tratamento na prática clínica.

## 2.2 Contexto regulamentar

Há um interesse crescente na recolha dos RWD, assim como no seu uso para gerar a RWE necessária ao suporte da tomada de decisão, quer no âmbito do desenvolvimento de medicamentos quer no contexto regulamentar ou de atribuição de preço e comparticipação<sup>7</sup>, claramente impulsionado pela contribuição determinante que estes dados tiveram no rápido desenvolvimento e disponibilização das vacinas para a COVID-19.<sup>18</sup>

A maioria dos países tem já uma longa história na utilização destes dados para atividades de Farmacovigilância, epidemiologia da doença e avaliação de efetividade na fase de pós-comercialização.<sup>4,19</sup> No entanto, a sua aceitação e aplicabilidade num contexto mais abrangente, como é o caso da demonstração de eficácia e efetividade para a tomada de decisão regulamentar, está ainda em discussão e é distinta nos diferentes países.<sup>2,4,19</sup>

Na **Figura 3**, apresenta-se uma visão global, dos últimos 5 anos, das Autoridade Regulamentares que implementaram políticas para *RWD* e *RWE*. As diferentes Autoridades identificadas nesta figura, embora a ritmo e com enquadramento, reconhecidamente, diferentes, têm trabalhado ativamente para possibilitar a utilização de *RWD* e *RWE*, tendo, conseqüente, publicado Normas Orientadoras, *Position papers* ou participado em *Workshops* e outras plataformas de diálogo.



Fonte: Popa E. *et al.*, 2023<sup>18</sup>

**Figura 3: Visão global, dos últimos 5 anos, sobre as políticas regulamentares para *RWD* e *RWE***

### 2.2.1 Agência Europeia do Medicamento (EMA)

Na Europa, a EMA e a Comissão Europeia (CE), durante os últimos anos, têm vindo a discutir as potencialidades dos *RWD* e da *RWE*, como se comprova pela informação apresentada de seguida.

No início de 2015, o uso da *RWE* foi explorado no contexto do projeto “*EMA Adaptive Pathway Pilot*”<sup>4</sup> e, em 2019, a EMA publicou o enquadramento regulamentar para a tomada de decisão com base em *RWE*, que se baseava em três pilares: o operacional, o técnico e o metodológico (“*Operational, Technical, and Methodological - OPTIMAL*”<sup>7</sup>).<sup>3</sup>

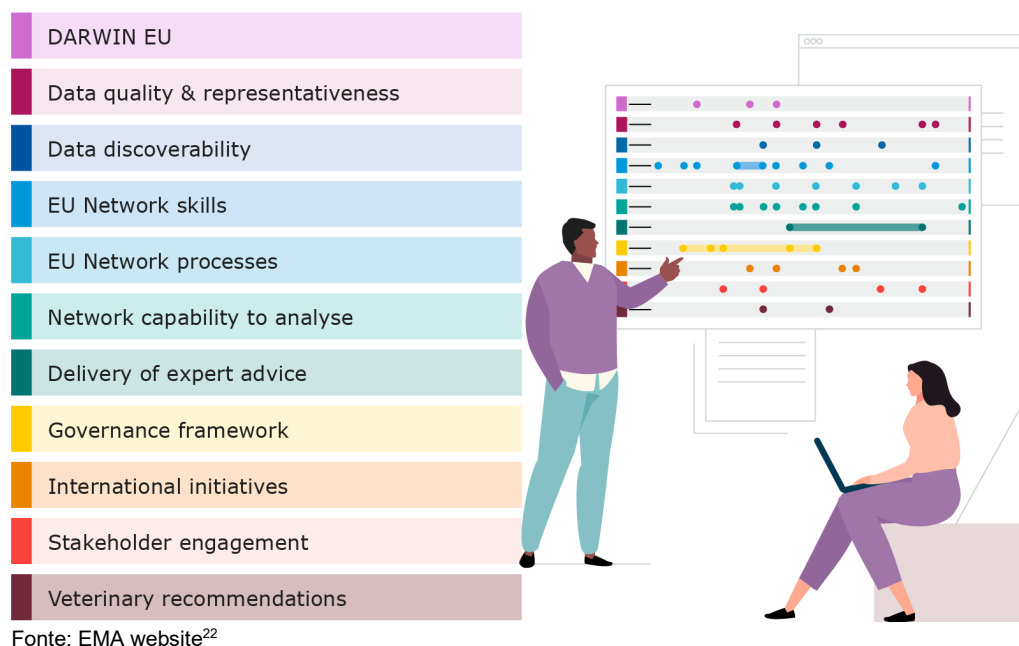
Em 2020, a EMA publicou o documento estratégico “*Regulatory Science to 2025*”<sup>4,20</sup> que promove a necessidade de estarem disponíveis, para a tomada de decisão, *RWD* de alta qualidade que permitam, durante o ciclo de vida do medicamento, gerar a evidência complementar adequada, sendo para isso necessário o seguinte:

- ❖ criar um contexto que possibilite o acesso a *RWD* atualizados;
- ❖ desenvolver a capacidade organizacional necessária para rapidamente e de forma segura aceder aos *RWD*;
- ❖ integrar esses dados no processo regulamentar, particularmente os registos de saúde eletrónicos e outros dados de saúde recolhidos rotineiramente.

Nesse mesmo documento, também se destaca a importância da cooperação internacional, particularmente, na partilha dos dados e na capacidade de “construir” a inovação baseada na ciência.<sup>4,20</sup>

Também em 2020 foi publicada a versão final do “EMA’s Network Strategy 2025”<sup>21</sup> onde se referem diferentes áreas centrais, como é o caso da análise de dados, das ferramentas digitais e da transformação digital, sendo estes entendidos como mecanismos facilitadores do acesso e análise dos dados de saúde recolhidos rotineiramente. Refere-se, ainda, a relevância de promover a harmonização dos critérios de recolha dos dados e da forma como estes são disponibilizados, e construir sustentadamente as competências necessárias para o seu uso.<sup>4</sup> Pretende-se, ainda, promover a regulamentação dinâmica e as políticas de aprendizagem, garantindo a segurança dos dados e a sua governação dentro de uma rede de partilha de dados.

Neste contexto, a CE está a criar o Espaço Europeu de Dados de Saúde como parte da “European Strategy for Big Data”. Os objetivos principais vão, ainda, suportar as recomendações do grupo “Heads of Medicines Agencies (HMA)/EMA Big Data Task Force”, que estão a ser implementadas pelo “Big Data Steering Group”, cujo plano anual de trabalho foi publicado em 2021 e revisto em 2022.<sup>3,4</sup> Este plano tem como objetivo aumentar a utilidade dos “big data”, desde a sua qualidade até aos métodos de análise para suporte à tomada de decisão, e apresenta 11 grupos de trabalho (Figura 4).



**Figura 4: Plano de trabalho revisto 2022 do grupo “Big Data Steering Group”**

O “Data Analysis and Real World Interrogation Network (DARWIN EU)” não é mais do que uma rede de dados, peritos e serviços que pretende suportar a tomada de decisão regulamentar, ao longo do ciclo de vida do medicamento, gerando a evidência pela análise de dados de saúde reais. Após 1 ano, a DARWIN EU tinha já 10 parceiros na Europa e promoveu a realização de, pelo menos, 4 estudos.<sup>23</sup> O DARWIN EU irá conectar com o Espaço Europeu de Dados de Saúde com o objetivo de promover o acesso e a troca de dados de saúde.

Por último, em 2020, foi publicada pela CE a Estratégia Farmacêutica para a Europa, da qual fazem parte a “*Regulation Science to 2025 and Network Strategy to 2025*”. A Estratégia Farmacêutica Europeia inclui planos para rever a legislação, devendo, neste contexto, capitalizar-se as vantagens da transformação digital, recorrendo a novos métodos analíticos para avaliar os “*big data*”, os *RWD*, e gerar a evidência necessária para suportar o desenvolvimento e a autorização de novos medicamentos. Embora a EMA promova o uso da *RWE* e tome decisões, a nível europeu, com base nestes estudos, a realidade é que, algumas Autoridades Nacionais, poderão ter diferentes perspetivas.<sup>4</sup>

Um passo muito importante ocorreu com a publicação da “*Guideline on registry-bases studies*”<sup>24</sup>, onde se apresenta uma visão geral sobre as recomendações regulamentares mais relevantes, incluindo em relação às metodologias que os titulares de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) devem ter em consideração quando planeiam um estudo suportado em registos.<sup>18</sup> Esta informação é complementada pela publicação do “*ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology*”<sup>25</sup>, que oferece uma única fonte *online* com informação sobre boas práticas e desenvolvimento de metodologias em Farmacoepidemiologia, assim, como, disponibiliza artigos sobre os estudos baseados em *RWE*.

De acordo com Arlett *at al.* 2022<sup>3</sup>, as prioridades da União Europeia (UE) estão identificadas e são duas, (1) possibilitar o uso adequado da *RWE* e (2) definir o seu valor na tomada de decisão regulamentar. Por forma a possibilitar o seu uso, os diferentes intervenientes relevantes estão a trabalhar em múltiplos aspetos, tais como, na definição da qualidade dos dados, não apenas dos *RWD*, mas também em todos os dados de saúde que possam ser utilizados para suportar a tomada de decisão regulamentar, na construção de um catálogo de fontes validadas de *RWD* e na definição das metodologias analíticas adequadas. Pretende-se, portanto, construir as fundações para conduzir estudos de elevada qualidade que possam gerar a evidência necessária para a tomada de decisão regulamentar. O “*Reflection paper on the use of Artificial Intelligence (AI) in the medicinal product lifecycle*”, publicado pelo EMA, em julho de 2023, reforça, claramente esses objetivos.<sup>26</sup>

Em suma, o papel da *RWE* na tomada de decisão regulamentar e a definição do seu valor são aspetos, ainda, em discussão a nível europeu, especificamente entre a EMA e os intervenientes relevantes. No entanto, é manifesta a importância atribuída a estes estudos e ao seu potencial no contexto regulamentar, razão pela qual a EMA, a CE e outros parceiros europeus têm investido o seu tempo e recursos na expectativa de, já em 2025, viabilizarem a utilização mais abrangente da *RWE* e que, o seu valor, esteja claramente definido nos diferentes contextos regulamentares. E, neste sentido, parece estarmos a caminhar para um consenso quanto à relevância deste tipo de estudos no suporte à tomada de decisão regulamentar.

## 2.2.2 Food and Drug Administration (FDA)

A FDA tem uma longa história de uso dos *RWD* e da *RWE*, no âmbito da monitorização e avaliação da segurança pós-comercialização dos medicamentos já aprovados. A *RWE* tem sido, também, utilizada historicamente para suportar a evidência de efetividade na fase de pós-comercialização, embora de uma forma mais

limitada. No entanto, o facto de, a cada dia, estarem disponíveis, de forma crescente, *RWD* robustos e metodologias adequadas à sua análise, têm possibilitado que, em alguns contextos, a tomada de decisão regulamentar tenha como suporte a *RWE*.

Os Estados Unidos são o único país onde a *RWE* está explicitamente mencionada na legislação.

O “*21<sup>st</sup> Century Cures Act of 2016*” abriu um novo caminho para a Indústria Farmacêutica, prevendo o uso de *RWD* no desenvolvimento e extensão de indicações terapêuticas, circunstância que ficou reforçada com a aprovação do “*Prescription Drug User Fee Act (PDUFA VI)*”<sup>27</sup>. Este foi desenhado para promover e acelerar o desenvolvimento de medicamentos, e permitir que os doentes que dela precisam, tenham acesso mais rápido e eficiente à inovação. A FDA foi, deste modo, mandatada para estabelecer um programa formal de *RWE*<sup>28</sup>. O contexto para este programa foi conhecido em 2018 e previa a avaliação do potencial uso da *RWE* na tomada de decisão regulamentar e listava as seguintes considerações:<sup>4</sup>

- ❖ os *RWD* devem ser adequados ao propósito;
- ❖ o desenho destes estudos deve possibilitar o acesso a evidência científica suficiente;
- ❖ os estudos devem cumprir com os requisitos da FDA.

Desde então, a FDA tem publicado várias Normas Orientadoras, no âmbito deste programa (Tabela 3). Uma delas em paralelo com uma equivalente publicada pela EMA, sendo relativa ao uso de registos de doentes e como estes podem ser usados para suportar a tomada de decisão regulamentar<sup>19,29</sup>.

A “*Guidance for Industry - Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Drugs and Biological Products*”<sup>6</sup> foi publicada em 2021. Nesta Norma Orientadora é discutida a aplicabilidade das regulamentações do “*Investigational New Drug Application (IND)*” aos estudos clínicos que usam os *RWD* e, também, se clarifica a expectativa da FDA em relação a estes estudos, quando usados para gerar evidência de efetividade e segurança, como suporte da decisão regulamentar.

Em 2022 e 2023 respetivamente, a FDA publicou uma Norma Orientadora incentivando os titulares de AIM a identificarem de forma clara caso tenham utilizado os *RWD* e a *RWE* para suportar a submissão regulamentar, e outra relativa ao desenho de estudos de controlo externo, que usam *RWD*.

**Tabela 3: Normas Orientadoras publicadas pela FDA relativas a RWD e RWE**

Nome	Data publicação
Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations <sup>30</sup>	Julho 2018
Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products <sup>31</sup>	Setembro 2021
Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data <sup>32</sup>	Outubro 2021
Real-World Data: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products Guidance for Industry <sup>29</sup>	Novembro 2021
Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products <sup>6</sup>	Dezembro 2021
Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drug and Biological Products <sup>33</sup>	Setembro 2022
Considerations for the Design and Conduct of Externally Controlled Trials for Drug and Biological Products <sup>34</sup>	Fevereiro 2023

Os compromissos aprovados com o PDUFA VII encorajam a FDA a evoluir no uso da *RWE* para a tomada de decisão regulamentar. Em particular, a FDA anunciou o seu programa “*Advancing Real World Evidence*”, que tem como objetivo melhorar a qualidade e aceitabilidade das abordagens baseadas na *RWE* para suporte das alterações à Informação do Medicamento, incluindo aprovação de novas indicações para medicamentos já aprovados ou responder a compromissos pós comercialização.

A FDA parece ter optado por uma abordagem pragmática<sup>35</sup> e definiu os seguintes objetivos principais para este programa<sup>33</sup>:

- ❖ identificar abordagens para gerar a *RWE* que cumpram com os requisitos regulamentares para alteração da Informação do Medicamento, evidência de efetividade (novas indicações, populações, posologia);
- ❖ desenvolver processos que promovam a tomada de decisão consistente e a partilha da aprendizagem relativa a *RWE*;
- ❖ promover o conhecimento sobre as características ou requisitos da *RWE* de forma que esta possa suportar a tomada de decisão regulamentar, permitindo à FDA discutir publicamente o desenho dos estudos considerados no âmbito do “*Advancing Real World Evidence Program*”;

Em conclusão, na perspectiva da FDA, o uso da *RWE* para a tomada de decisão regulamentar permite melhorar o acesso aos medicamentos, particularmente de medicamentos inovadores. É evidente o empenho da FDA em explorar as potencialidades da *RWE*, tendo implementado programas específicos que lhe permitem ganhar experiência no seu uso e, futuramente, alargar a sua aplicabilidade a outros contextos. Tem também, nos últimos anos, alocado recursos para escrever várias Normas Orientadoras, que têm permitido à Indústria Farmacêutica definir uma estratégia regulamentar mais alinhada com a expectativa da FDA. Portanto, para a FDA, estes estudos são já considerados fundamentais para gerar a evidência necessária para a avaliação do risco benefício de um medicamento, mesmo que, ainda, em contextos específicos, garantindo assim o seu uso no suporte à tomada de decisão regulamentar.

### 2.2.3 Outras Autoridades Regulamentares

O Health Canada (HC) iniciou, em 2018, as discussões sobre o uso da *RWE*, no âmbito das decisões pré-comercialização. Em 2019, numa parceria com as organizações relevantes, publicou uma nota informativa com o objetivo de encorajar a Indústria Farmacêutica a incluir, nas submissões regulamentares para alargamento das indicações terapêuticas para populações especiais, *RWE* de elevada qualidade<sup>4</sup>.

Outra parceria muito relevante é com a CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), em que, juntamente com outros parceiros relevantes desenvolveram uma “*Guidance for Reporting Real-World Evidence*”, com o objetivo de harmonizar a forma de reportar a *RWE* e definir as boas práticas de submissão, assim como estabelecer as metodologias apropriadas para permitir a avaliação económica.<sup>18</sup> Esta Norma Orientadora promove, ainda, o uso dos *RWD* e da *RWE* de elevada qualidade no desenvolvimento de medicamentos e, também, na tomada de decisão regulamentar.<sup>36</sup>

Apesar de os estudos clínicos tradicionais serem considerados a fonte principal de evidência para a decisão regulamentar, o HC reconhece que o uso dos *RWD* e da *RWE* trazem valor acrescentado, e está, por esse motivo, disponível para aceitar este tipo de submissões, nas seguintes situações:<sup>36</sup>

- ❖ extensão das indicações terapêuticas para populações excluídas nos estudos clínicos tradicionais, como por exemplo, crianças, idosos e grávidas;
- ❖ doenças em que é desafiante ou impossível realizar estudos clínicos tradicionais, como por exemplo, no caso das doenças raras;
- ❖ responder a situações de emergência, em que os estudos clínicos não são éticos.

Consequentemente, foram publicadas várias Normas Orientadoras com o objetivo de facilitarem a tomada de decisão regulamentar, quando se recorre aos *RWD* e à *RWE*. A adequabilidade das metodologias utilizadas para gerar a evidência, assim como a confiabilidade e relevância dos dados apresentados são fatores críticos que contribuem para a decisão final.<sup>36</sup>

No Reino Unido, o *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)* publicou em 2021, duas (2) Normas Orientadoras, (1) ” *MHRA Guidance on the use of Real-World Data in Clinical Studies to Support Regulatory Decisions*”<sup>37</sup> e (2) ” *MHRA Guideline on Randomised Controlled Trials using Real-World Data to Support Regulatory Decisions*”<sup>38</sup>. A *RWE* é aceite para complementar a evidência gerada pelos estudos clínicos de fases II e III.<sup>4</sup>

Na Ásia, diversas Autoridades reconhecem o valor potencial da *RWE* nos processos de tomada de decisão regulamentar e, por esse motivo, algumas delas, já publicaram em 2020, Normas Orientadoras onde abordam a *RWE*.<sup>18</sup>

The “*National Medicinal Products Administration (NMPA)*”, focou-se no uso, avaliação e contextualização dos estudos baseados na *RWE*, na China, durante o desenvolvimento e após comercialização dos medicamentos. Mais especificamente, a *NMPA* discute os diferentes cenários em que a *RWE* pode ser usada, incluído a sua utilização em estudos clínicos, como controlo externo, para a aprovação de medicamentos para doenças raras, em que os estudos randomizados não são factíveis ou éticos, ou para alterações da Informação do Medicamento, incluindo combinações, uso pediátrico e subgrupos de especial interesse. Estas considerações estão, maioritariamente, alinhadas com as da FDA. Adicionalmente, a *NMPA* também publicou uma Norma Orientadora onde estes estudos são considerados adequados para o desenvolvimento de medicamentos pediátricos.<sup>4</sup> Ainda na China, para os medicamentos que demonstrem ser promissores, foi implementada a possibilidade de se obter a “aprovação condicional”, com base na *RWE*. Esta, permite a disponibilização dos medicamentos mais cedo no mercado, enquanto se recolhem os dados necessários para complementar a evidência que permite a aprovação definitiva.<sup>18</sup>

A “*Taiwan Food and Drugs Administration (TFDA)*” publicou uma Norma Orientadora que discute a aceitabilidade da *RWE* no âmbito de alterações à Informação do Medicamento, da avaliação do perfil de segurança e da demonstração de efetividade pré-comercialização.<sup>4</sup>

A Autoridade Japonesa, “*The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)*”, oferece a possibilidade de consulta, desde 2019, com o “*Clinical Innovation Network Working Group*”, nos casos em que os planos de desenvolvimento clínico consideram a utilização de dados de registos, e preveem a aplicação de métodos de avaliação desses dados para suportar a submissão de uma nova AIM (“*New Drug Application (NDA)*”). Em 2021, a *PMDA* publicou duas (2) Normas Orientadoras, uma sobre os princípios básicos para o uso de registos para aprovação de medicamentos e a outra sobre os aspetos a considerar para garantir a fiabilidade do processo de registo dos dados.<sup>4,18</sup>

A Autoridade da Coreia do Sul, “*Ministry of Food and Drug Safety (MFDS)*”, publicou recentemente as Normas Orientadoras sobre o uso da *RWE* na tomada de decisão regulamentar, com o foco no suporte ao desenho de estudos clínicos e à vigilância pós-comercialização dos medicamentos.<sup>18</sup>

Para ultrapassar os desafios imposto por esta abordagem é essencial uma colaboração estreita entre as diferentes Autoridades Regulamentares. A *International Coalition of Medicines Regulatory Authorities* (ICMRA), constituída por mais de 30 Autoridades Regulamentares, tem aqui um papel importante, já que poderá catalisar a cooperação dos diferentes intervenientes para o uso da *RWE* para a tomada de decisão regulamentar. Em Junho de 2022, a EMA, a FDA e a HC participaram num workshop promovido pela ICMRA, onde partilharam a sua experiência com o uso da *RWE* e identificaram oportunidades relevantes para a colaboração futura, das quais se destacam as seguintes:<sup>39</sup>

- ❖ harmonização da terminologia a utilizar para os *RWD* e a *RWE*;
- ❖ convergência na abordagem para desenvolver Normas Orientadoras de Boas Práticas;
- ❖ prontidão (criação rápida de grupos de peritos, governação e processos);
- ❖ transparência.

### **3. A real contribuição dos Dados do Mundo Real (*Real World Data - RWD*) e da Evidência do Mundo Real (*Real World Evidence - RWE*) para a tomada de decisão regulamentar**

Historicamente, a *RWE* tem sido utilizada, maioritariamente, para estudar a progressão da doença, a monitorização da segurança dos medicamentos e no âmbito da avaliação do seu custo-efetividade<sup>5</sup>. Mais recentemente, também na submissão de pedidos de AIM.

Durante a pandemia de COVID-19, a *RWE* teve um papel fundamental na aprovação das vacinas, já que permitiu responder de forma célere e impactante a questões da comunidade científica sobre a sua segurança e efetividade. Com esta experiência, também ficou demonstrada a importância de, também nestes estudos, se recorrerem a métodos analíticos robustos.<sup>3,5</sup>

Nos últimos anos a Indústria Farmacêutica tem investido significativamente na utilização dos *RWD* e da *RWE* ao longo do ciclo de vida do medicamento, e não apenas no âmbito de estudos pós-comercialização, o que se reflete num aumento destes estudos nas submissões regulamentares.<sup>5</sup> No final de 2020, 90% das aprovações de novos medicamentos nos Estados Unidos incluíam estudos baseados na *RWE*.<sup>5</sup> Paralelamente, as Autoridades Regulamentares, embora a diferentes ritmos, também intensificaram a atenção dada à *RWE*, particularmente no âmbito das submissões regulamentares, expandindo assim a sua importância na aprovação de novos medicamentos ou ao longo do seu ciclo de vida.<sup>5</sup>

Nos pontos seguintes apresentam-se os dados reais, disponíveis na bibliografia de referência, relativos ao número de aprovações de novos medicamentos ou, no caso de medicamentos já aprovados, da aprovação da extensão da indicação terapêutica (EIT), efetuadas pela EMA e pela FDA, com base em estudos de *RWE*. O posicionamento atual da Indústria Farmacêutica é apresentado com base nas conclusões de um estudo sobre *RWE*, efetuado em 2022 pela *Deloitte Center for Health Solutions*, onde dezassete (17) executivos de empresas biofarmacêuticas responderam a um inquérito e dez (10) líderes de grupos farmacêuticos, investigadores e organizações relacionadas com a *RWE*, foram entrevistados.

#### **3.1 Perspetiva da Autoridade Regulamentar**

##### **3.1.1 Agência Europeia do Medicamento (EMA)**

Em 2022 Flynn R. *et al.*<sup>40</sup> publicaram dados sobre o impacto da *RWE* na tomada de decisão regulamentar, no caso de novas AIM's ou de EIT, nos pedidos submetidos à EMA entre 1 Janeiro 2018 e 31 Dezembro de 2019 e que foram avaliados pelo *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). Os dados foram extraídos a 12 de agosto de 2020.

Durante este período, a EMA recebeu duzentos e um (201) pedidos de novas AIM's e cento e sessenta e três (163) pedidos de EIT, sendo que apenas cento e cinquenta e oito (158) e cento e cinquenta e três (153), respetivamente, foram elegíveis para este estudo. Os restantes foram desconsiderados por cumprirem com os critérios de exclusão do estudo (medicamentos genéricos, consentimento informado e de uso bem estabelecido).

Dos pedidos elegíveis, sessenta e três (63) (39,9%) para novas AIM's e vinte e oito (28) (18,3%) para EIT incluíam referência aos *RWD* e à *RWE*.

À data da extração dos dados, setenta e três (73) novas AIM's tinham sido aprovadas, trinta e sete (37) das quais incluíam estudos baseados na *RWE*, e vinte seis (26) tinham sido retiradas ou reprovadas, destas quatro (4) incluíam estudos baseados na *RWE*. Salientamos que cinquenta e nove (59) pedidos ainda estavam em avaliação pela EMA, vinte (20) dos quais incluíam estudos baseados na *RWE*.

No caso dos pedidos de EIT, cento e quatro (104) pedidos tinham sido aprovados, dos quais dezanove (19) incluíam estudos baseados na *RWE*, e oito (8) tinham sido retiradas ou reprovadas, destes um (1) incluía estudos baseados na *RWE*.

Destacamos que quarenta e um (41) pedidos ainda estavam em avaliação pela EMA, oito (8) dos quais incluíam estudos baseados na *RWE*.

Na [Tabela 4](#) apresentam-se os resultados obtidos neste estudo.

**Tabela 4: Resultados obtidos no estudo sobre o impacto da *RWE* na tomada de decisão regulamentar para novas AIM's ou EIT - EMA**

	Novas AIM's	Pedidos de EIT
<b>Submetidos</b>	201	163
<b>Elegíveis</b>	158	153
<b>Incluem <i>RWD/RWE</i></b>	<b>63 (39,9%)</b>	<b>28 (18,3%)</b>
<b>Aprovadas</b>	73	104
<b>Aprovadas incluem <i>RWD/RWE</i></b>	37	19
<b>Retiradas ou reprovadas</b>	26	8
<b>Retiradas ou reprovadas incluem <i>RWD/RWE</i></b>	4	1
<b>Pendentes de avaliação</b>	59	41
<b>Pendentes de avaliação incluem <i>RWD/RWE</i></b>	20	8
<b>Indicação pediátrica</b>	48	58
<b>Indicação pediátrica incluem <i>RWD/RWE</i></b>	22	15
<b>PRIME</b>	2	6
<b>PRIME incluem <i>RWD/RWE</i></b>	0	4
<b>Medicamentos de terapia avançada</b>	5	0
<b>Medicamentos de terapia avançada incluem <i>RWD/RWE</i></b>	3	0

Fonte: Flynn R. *et al.*, 2022<sup>40</sup>

As características dos estudos baseados na *RWE* utilizados para suportar o pedido de novas AIM's e de EIT são apresentadas na [Tabela 5](#).

Das sessenta e três (63) novas AIM's que incluíam a *RWE*, aproximadamente em 32% dos casos, os estudos são submetidos na fase de pré-autorização e 75% desses estudos são apenas de suporte à avaliação do risco-benefício. As fontes de informação mais usadas foram os registos (60,3%) e os dados dos hospitais (31,7%), tendo, a maioria, sido incluída para responder a questões de segurança (87,3%), em apenas 49,2% foram incluídos para responder a questões de eficácia.

Dos vinte e oito (28) pedidos de EIT que incluem *RWE*, aproximadamente, em 57% dos casos, os estudos são submetidos na fase de pré-autorização e 75% desses estudos são apenas de suporte. As fontes de informação mais usadas foram os registos (46,4%) e os dados dos hospitais (27,0%), tendo, a maioria, sido incluída para responder a questões de segurança (82,1%) e, apenas, 53,6% foram incluídos para responder a questões de eficácia.

**Tabela 5: Características dos Estudos baseados na *RWE*, incluídos nos pedidos de novas AIM's ou no pedido de EIT - EMA**

Características dos estudos <i>baseados na RWE</i>	Novas AIM's n (%) Total AIM's = 63	Pedidos de EIT n (%) Total EIT's = 28
<b>Total de estudos <i>RWE</i></b>	117	36
<b>Tempo implementação dos estudos <i>RWE</i></b>		
Pré-autorização	9/63 (14,3)	13/28 (46,4)
Pós-autorização	43/63 (68,3)	12/28 (42,8)
Pré-autorização e Pós-autorização	11/63 (17,4)	3/28 (10,7)
<b>Estudos <i>RWE</i> submetidos pré-autorização</b>		
Estudo principal	3/20 (15,0)	4/16 (25,0)
Estudo suporte	15/20 (75,0)	12/16 (75,0)
Estudo principal e de suporte	2/20 (10,0)	0/16 (0,0)
<b>Objetivo do estudo <i>RWE</i></b>		
Segurança	55/63 (87,3)	23/28 (82,1)
Eficácia	31/63 (49,2)	15/28 (53,6)
Epidemiologia da doença	5/63 (7,9)	3/28 (10,7)
Utilização medicamento	13/63 (20,6)	6/28 (21,4)
Abuso do medicamento	6/63 (9,5)	0/28 (0,0)
Outros objetivos	8/63 (12,6)	3/28 (10,7)
<b>Fontes dos dados</b>		
Registos saúde eletrónicos - cuidados primários	8/63 (12,7)	2/28 (7,1)
Registos saúde eletrónicos - cuidados secundários	8/63 (12,7)	0/28 (0,0)
Registos médicos - cuidados primários	8/63 (12,7)	5/28 (17,9)
Dados hospitais	20/63 (31,7)	7/28 (27,0)
Dados reclamações	5/63 (7,9)	2/28 (7,1)
Dados de prescrições	6/63 (9,5)	3/28 (10,7)
Dados de dispensa	5/63 (7,9)	1/28 (3,6)

Características dos estudos <i>baseados na RWE</i>	Novas AIM's n (%) Total AIM's = 63	Pedidos de EIT n (%) Total EIT's = 28
<b>Todos os registos</b>	38/63 (60,3)	13/28 (46,4)
<b>Registo de doença</b>	21/63 (33,3)	9/28 (32,1)
<b>Registo de produtos</b>	9/63 (14,3)	3/28 (10,7)
<b>Outros registos</b>	13/63 (20,6)	2/28 (7,1)
<b>Programas de uso compassivo</b>	2/63 (3,2)	1/28 (3,5)
<b>Relatórios espontâneos</b>	4/63 (6,3)	3/28 (10,7)
<b>Reutilização de dados de estudos observacionais</b>	4/63 (6,3)	1/28 (3,5)
<b>Fontes de dados relacionadas</b>	3/63 (4,7)	1/28 (3,5)
<b>Outras fontes de dados</b>	18/63 (28,6)	5/28 (17,9)

Fonte: adaptado de Flynn R. *et al.*, 2022<sup>40</sup>

Em 2022, Bakker E. *et al.*<sup>41</sup>, em complemento do estudo realizado por Flynn R. *et al.* 2022<sup>40</sup>, propôs-se caracterizar os *RWD* e a *RWE* submetidos à EMA, no âmbito de uma nova AIM ou de um pedido de EIT, como suporte de eficácia e efetividade dos medicamentos. Os dados foram atualizados à data de 5 julho de 2021.

Dos sessenta e três (63) pedidos de AIM que incluem os *RWD* e a *RWE*, trinta e dois (32) incluíam estudos relacionados com eficácia/efetividade, e resultados da epidemiologia da doença. À data da atualização, vinte e três (23) dos trinta e dois (32) pedidos tinham sido autorizados, dois (2) recusados e sete (7) retirados. Das vinte e três (23) autorizações, quinze (15) tiveram aprovação convencional, cinco (5) tiveram aprovação condicional e três (3) foram aprovados em condições excepcionais. Em dezasseis (16) pedidos de AIM foi atribuída a designação órfã.<sup>41</sup>

Dos trinta e dois (32) pedidos que incluíam estudos relacionados com eficácia/efetividade e resultados da epidemiologia da doença, em dezasseis (16) a evidência foi obtida antes da aprovação e apenas em oito (8) pedidos esses estudos estão referidos como estudos principais. Destes oito (8) pedidos, quatro (4) foram aprovados, três (3) recusados e um (1) retirado. Apenas em três (3) pedidos aprovados se considerou que os *RWD* e a *RWE* suportaram a tomada de decisão regulamentar.

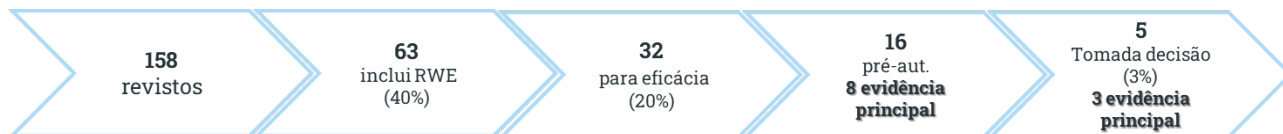
À data da atualização, no caso dos pedidos de EIT, dos vinte e oito (28) pedidos, catorze (14) incluíam também este tipo de estudos, sendo que apenas doze (12) foram aprovados, um (1) foi recusado e o outro foi retirado. Em dois (2) pedidos foi atribuída a designação órfã.<sup>41</sup>

Dos catorze (14) pedidos que incluíam estudos relacionados com eficácia/efetividade e resultados da epidemiologia da doença, em dez (10) a evidência foi obtida antes da aprovação e, apenas, em cinco (5) pedidos, esses estudos estão referidos como estudos principais. Destes cinco (5) pedidos, três (3) foram aprovados, um (1) recusado e um (1) retirado. Apenas em dois (2) pedidos aprovados se considerou que os *RWD* e a *RWE* suportaram a tomada de decisão regulamentar.<sup>41</sup>

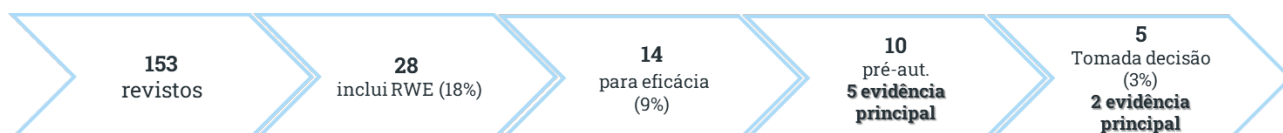
Ou seja, tal como refletido na [Figura 5](#), em ambos os casos, novas AIM's e EIT, apenas em 3% dos pedidos submetidos à EMA, os estudos baseados na *RWE* suportam a tomada de decisão regulamentar, para comprovar a eficácia/efetividade dos medicamentos.

Estes dados, refletem, assim que, apesar do uso significativo destes estudos em pedidos regulamentares, na maioria das situações, a avaliação do risco benefício e, consequentemente, a tomada de decisão regulamentar é, maioritariamente, suportada em estudos randomizados.

#### Pedido de Autorização de Introdução no mercado (AIM)



#### Pedido de Extensão de Indicação Terapêutica (EIT)



Fonte: adaptado de Bakker E *et al.*, 2022<sup>41</sup>

**Figura 5: Percentagem de pedidos de novas AIMs e EIT aprovados com base em estudos de RWE para comprovar eficácia**

As áreas terapêuticas mais representadas neste tipo de estudo são, no caso das novas AIM's, os agentes antineoplásicos (n= 7), as vacinas (n= 5), os imunossupressores (n= 4), os antivirais para uso sistémico (n= 3) e o metabolismo e trato alimentar (n= 3). Nos pedidos de EIT, as áreas terapêuticas mais representadas são os anti-hemorrágicos (n= 4), os imunossupressores (n= 3) e os agentes antineoplásicos (n= 2).

A [Tabela 6](#) apresenta os dados relativos ao uso de estudos baseados na RWE por área terapêutica, no caso dos pedidos de novas AIM's e pedido de EIT.

**Tabela 6: Uso de estudos baseado na RWE por área terapêutica - EMA**

Área terapêutica	Novas AIM's Total AIM's = 32	Pedidos de EIT Total EIT's = 14
Anti-hemorrágicos	1	4
Antineoplásicos	7	2
Anti trombóticos	1	0
Antivirais para uso sistémico	3	0
Corticosteroides para uso sistémico	1	0
Radiofármacos para diagnóstico	0	1
Imunossupressores	4	3
Metabolismo e trato alimentar	3	0
Outros medicamentos para desordens do sistema musculoesquelético	1	1

Área terapêutica	Novas AIM's Total AIM's = 32	Pedidos de EIT Total EIT's = 14
<b>Outros agentes hematológicos</b>	1	1
<b>Outros medicamentos sistema nervoso</b>	2	0
<b>Outros medicamentos sistema respiratório</b>	1	1
<b>Psicoanalépticos</b>	1	0
<b>Psicolépticos</b>	1	1
<b>Vacinas</b>	5	0

Fonte: adaptado de Bakker E *et al.*, 2022<sup>41</sup>

Em coerência com o descrito em outros estudos, também, neste caso, os principais problemas identificados nos estudos baseados na *RWE*, estão relacionados com a metodologia usada, incluindo os dados em falta, o facto de a população não ser representativa, o tamanho da amostra, a ausência de um plano de análise adequado ou pré-definido, e vários tipos de erros sistemáticos, incluindo os de seleção.<sup>41</sup>

### 3.1.2 Food and Drug Administration (FDA)

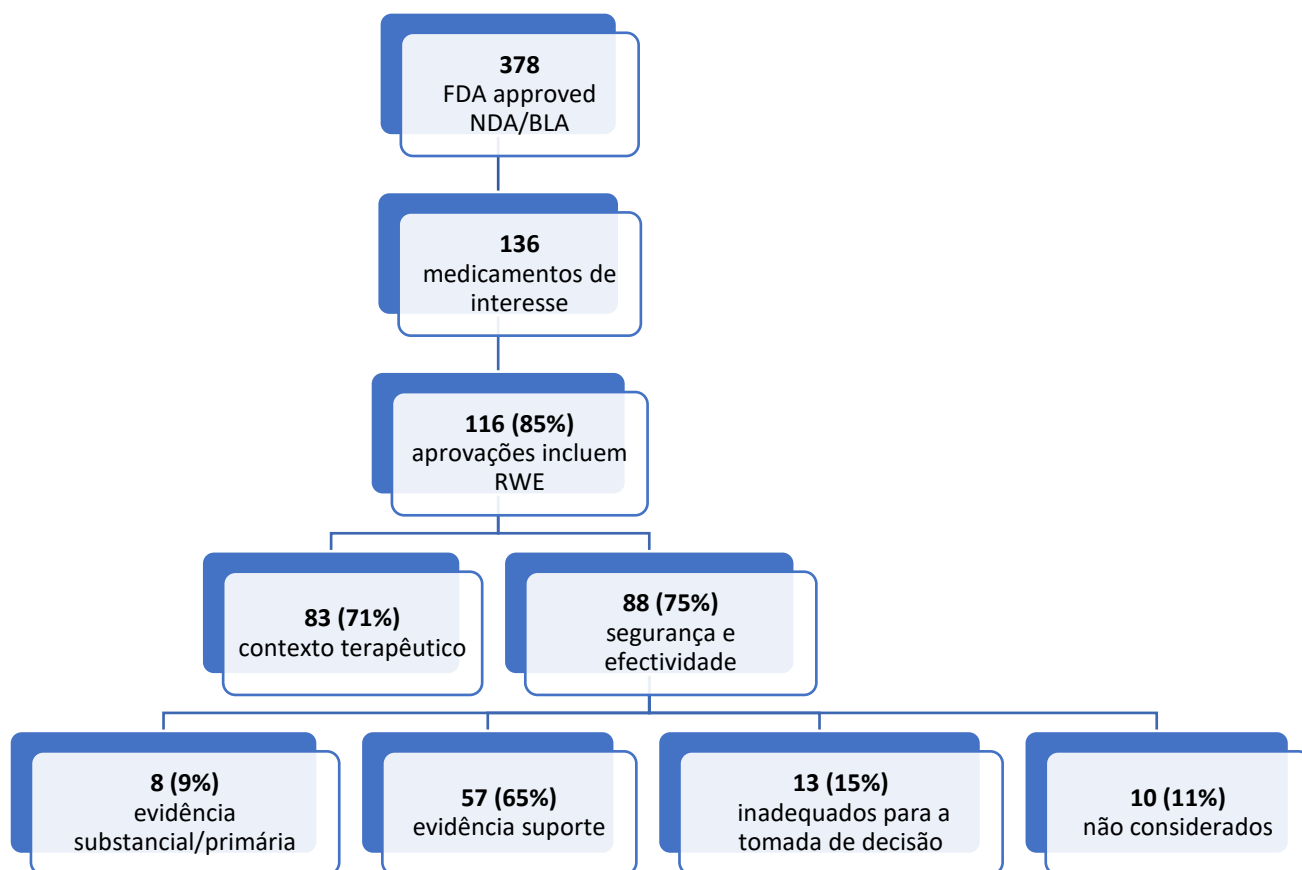
Em 2022, Purpura CA *et al.*<sup>42</sup> publicaram um estudo semelhante ao descrito acima, embora relativo ao contexto na FDA. Dos trezentos e setenta e oito (378) *New Drug Applications* (NDA) ou *Biologics License Application* (BLA) aprovados entre 1 janeiro de 2019 e 30 junho 2021, apenas cento e trinta e seis (136) foram elegíveis para este estudo e desses, em cento e dezasseis (116) (85%) estavam incluídos estudos baseados na *RWE*. A proporção de aprovações incluindo este tipo de estudos aumentou, progressivamente, entre 2019 e 2021, com trinta e oito (38) em cinquenta e um (51) (75%) aprovações em 2019, cinquenta e três (53) em cinquenta e nove (59) (90%) aprovações em 2020 e vinte e cinco (25) em vinte e seis (26) (96%) aprovações em 2021.

Ao categorizar o objetivo destes estudos, identificou-se que a grande maioria suporta evidência de segurança e efetividade, ou seja, em oitenta e oito (88) de cento e dezasseis (116) (75%) aprovações. Acrescentamos que oitenta e três (83) de cento e dezasseis (116) (71%) aprovações usaram estes estudos para perceber o contexto terapêutico da doença, o que parece ter sido uma tendência entre 2019 e 2021, com 49% em 2019 e 85% até meados de 2021. Nos casos em que se pretende com estes estudos demonstrar segurança ou efetividade, o aumento também foi significativo, de vinte e sete (27) em cinquenta e um (51) (53%) em 2019, de quarenta e seis (46) em cinquenta e nove (59) (78%) em 2020, mas diminuíram de quinze (15) em dezasseis (16) (94%) até meados de 2021.

Das oitenta e oito (88) aprovações com estudos baseados na *RWE* usados para suportar segurança e efetividade, a FDA em sessenta e cinco (65) das oitenta e oito (88) aprovações (74%) considerou esses estudos relevantes para a tomada de decisão, em que oito (8) (9%) incluem evidência considerada como substancial ou primária e cinquenta e sete (57) (65%) incluem evidência de suporte. Em apenas treze (13) (15%) das aprovações, estes estudos foram considerados inadequados para a

tomada de decisão e há dez (10) aprovações em que a FDA não se referiu publicamente estes estudos, pelo que se assume que não foram considerados.

Na [Figura 6](#) esta informação é apresentada de forma esquemática.



Fonte: adaptado de Purpura CA *et al.*, 2022<sup>42</sup>

**Figura 6: NDA/BLA aprovados pela FDA entre janeiro de 2019 e junho de 2021 e a utilização de RWE para a tomada de decisão regulamentar**

Estas oitenta e oito (88) aprovações englobam várias áreas terapêuticas conforme referido na [Tabela 7](#). Este tipo de estudos é mais frequentemente utilizado em oncologia [trinta (30) de quarenta e três (43) aprovações], nas doenças infecciosas [dezasseis (16) em dezassete (17) aprovações], nas neurociências [treze (13) em vinte e cinco (25) aprovações] e no metabolismo e endocrinologia [oito (8) em catorze (14) aprovações]. A FDA considerou que estes estudos suportavam evidência substancial/primária mais frequentemente em oncologia [dezasseis (16) em quarenta e três (43) aprovações], doenças infecciosas [doze (12) em dezassete (17) aprovações], neurociências [onze (11) em vinte e cinco (25) aprovações] e metabolismo e endocrinologia [seis (6) em catorze (14) aprovações].

**Tabela 7: Uso da RWE por área terapêutica, entre janeiro 2019 e junho 2021 - FDA**

Área terapêutica	Nº total de aprovações por área terapêutica n= 136 aprovações	RWE suportar evidência segurança e/ou efetividade n= 88 aprovações	RWE usado como evidência substância/primária ou suporte n= 65 aprovações	RWE referidos na Informação medicamento n=38 aprovações
<b>Oncologia</b>	43	30 (70%)	16 (37%)	3 (7%)
<b>Neurociências</b>	25	13 (52%)	11 (44%)	9 (36%)
<b>Doenças infecciosas</b>	17	16 (94%)	12 (71%)	11 (65%)
<b>Metabolismo e endocrinologia</b>	14	8 (57%)	7 (50%)	4 (29%)
<b>Radiologia</b>	6	6 (100%)	6 (100%)	3 (50%)
<b>Hematologia</b>	5	2 (40%)	2 (40%)	1 (20%)
<b>Dermatologia</b>	4	2 (2%)	2 (3%)	1 (3%)
<b>Oftalmologia</b>	4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Gastroenterologia</b>	3	2 (66%)	2 (66%)	2 (66%)
<b>Alergias</b>	2	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Anestesiologia</b>	2	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)
<b>Cardiovascular</b>	2	2 (100%)	2 (100%)	1 (100%)
<b>Ginecologia</b>	2	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)
<b>Imunologia e Inflamação</b>	2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Urologia</b>	2	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)
<b>Doenças autoimunes</b>	1	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)
<b>Cosmética</b>	1	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Respiratória</b>	1	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)

Fonte: adaptado de Purpura CA *et al.*, 2022<sup>42</sup>

Em trinta e sete (37) das oitenta e oito (88) aprovações, a FDA documentou a sua opinião sobre os estudos baseados na *RWE* submetidos para demonstrar evidência de segurança e/ou efetividade. As principais limitações identificadas pela FDA são de metodologia (N=23), tamanho da amostra (n=8), omissão dos dados do paciente (n=3) e outras (n=13). Em alguns estudos foram identificados múltiplos problemas. Os detalhes são apresentados na [Tabela 8](#).

**Tabela 8: Opinião FDA sobre os estudos baseados na *RWE* que suportavam segura e/ou efetividade**

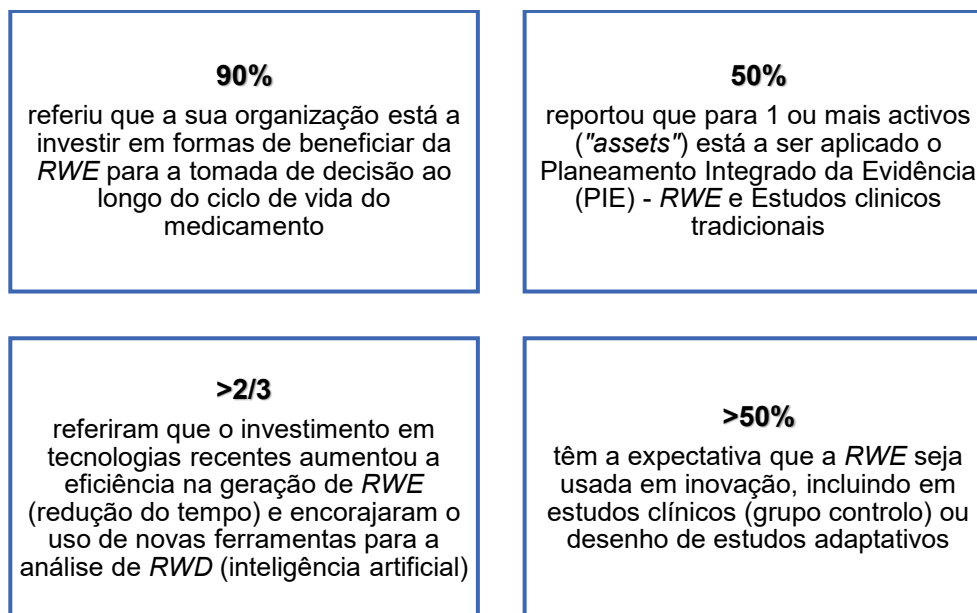
<b>Categoria das limitações</b>	<b>Suporte principal para aprovação</b>	<b>Exemplos de limitações dos estudos</b>
<b>Metodologia</b>	Estudo fase 2, braço único	Dados em falta, diferenças na avaliação resposta e <i>follow-up</i> , população heterogénea, <i>bias</i> na avaliação dos endpoints
	Estudo braço único	Amostra pequena, falta braço comparador, análise retrospectiva dos dados observacionais, resultados <i>endpoint time-to-event</i> não interpretáveis
	Estudo fase 2, braço único, coorte Estudo fase 1/2	Determinações e validação dos endpoints, <i>bias</i> seleção
	Estudo fase 2	Variabilidade na história natural da doença, imprecisão na comparação da população, <i>bias</i> seleção
<b>Gerais</b>	Estudo fase 1	Sem detalhes
	Estudo fase 3	<i>RWE</i> não anulou o sinal de segurança do estudo clínico
	Estudo fase 2	Resultados controversos
<b>Tamanho amostra</b>	Estudo fase 2 Estudo fase 1/2	Recolha dos dados
	Estudo fase 2, braço único	Dados limitados
	3 estudos fase 3	Tamanho amostra
<b>Omissão informação paciente</b>	Estudo fase 2	Contribuiu para a robustez da relevância clínica, mas foi apenas considerado de suporte porque não foi possível confirmar os dados

Fonte: adaptado de Purpura CA *et al.*, 2022<sup>42</sup>

### 3.2 Perspetiva da Indústria Farmacêutica

Como referido anteriormente, em 2022, a *Deloitte Center for Health Solutions*, no âmbito de um estudo sobre a *RWE*, fez um inquérito a dezassete (17) executivos de empresas biofarmacêuticas, e entrevistou dez (10) líderes de grupos farmacêuticos, investigadores e organizações relacionadas com a *RWE*.<sup>5</sup>

As principais conclusões do estudo estão refletidas na [Figura 7](#).



Fonte: Deloitte, 2022<sup>5</sup>

**Figura 7: Principais conclusões estudo Deloitte**

Os resultados deste inquérito corroboram a crescente atração pela implementação de um Planeamento Integrado de Evidência, onde os dados dos estudos clínicos randomizados e os baseados na *RWE*, pretendem gerar a evidência necessária para responder à expectativa das Autoridades Regulamentares e estimular, assim, a aprovação mais rápida de novos medicamentos. Esta abordagem permite que as empresas implementem uma visão holística no planeamento da geração de evidência, num contexto onde é necessário fazer mais escolhas estratégicas, mas também favorece o uso mais eficiente dos recursos.<sup>5</sup>

Mais de 50% dos respondedores referiram que os *RWD* e a *RWE* foram usados nas seguintes circunstâncias:<sup>5</sup>

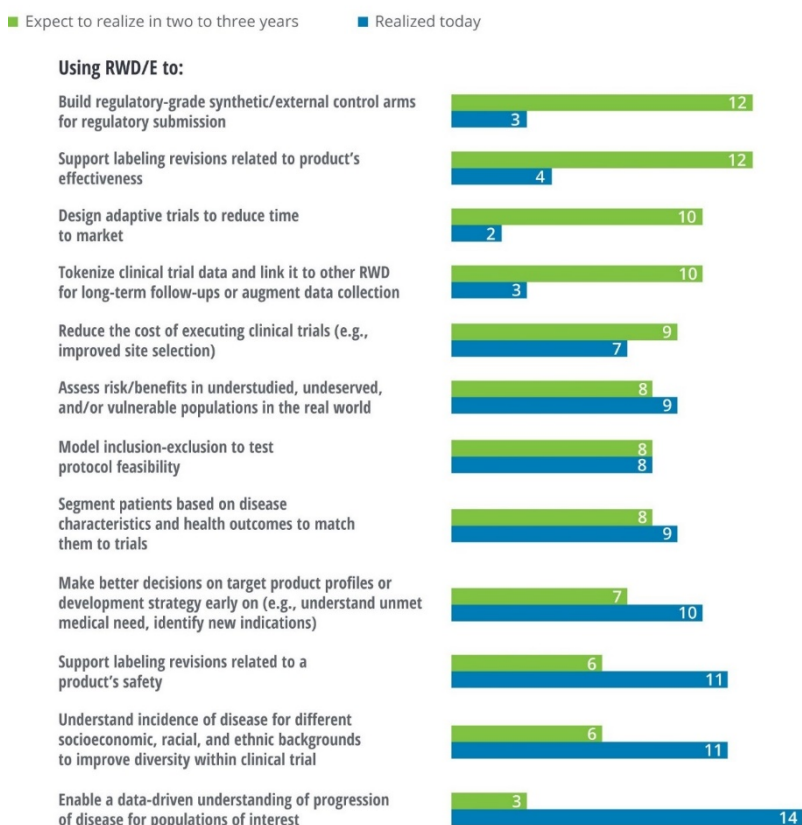
- ❖ melhorar o entendimento sobre a progressão da doença, particularmente, em populações de interesse;
- ❖ revisão da Informação do Medicamento, particularmente da informação de segurança (Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo);
- ❖ tomar melhores decisões no âmbito da estratégia de desenvolvimento de um medicamento.

Aproximadamente dois terços (2/3) reportaram, ainda, que, na sua organização, os *RWD* e a *RWE*, foram utilizados para avaliar a incidência da doença em função do contexto socioeconómico, e do grupo racial e étnico. O impacto desproporcionado que a COVID-19 teve nas minorias raciais e étnicas, alavancou a discussão sobre a relevância de se garantir que a população dos estudos clínicos tradicionais reflete a demografia da população real afetada<sup>5</sup>, o que corrobora a relevância de uma abordagem integrada.

A maioria dos entrevistados considera que devido ao papel fundamental da *RWE* durante a pandemia de COVID-19 e à crescente recetividade das Autoridades Regulamentares ao seu uso, a sua aplicação em inovação, de forma mais abrangente, poderá e deverá ser acelerada. Mais de 50% tem a expectativa de que, nos próximos dois (2) ou três (3) anos, estes estudos possam ser utilizados de forma rotineira, com maior impacto nos projetos de investigação e desenvolvimento, por exemplo, como grupo de controlo externo nos estudos clínicos tradicionais, para suportar a revisão da Informação do Medicamento, particularmente, da informação relacionada com a sua efetividade.<sup>5</sup>

A **Figura 8** detalha a expectativa da Indústria Farmacêutica para o uso da *RWE* nos próximos dois (2) ou três (3) anos.

#### Expected versus realized benefits from the use of RWD/E in R&D



Questions: What benefits is your organization realizing through the use of RWD/E in R&D today? What benefits does it expect to realize over the next two to three years?

Notes: Total number of respondents = 17; some figures do not add up to a total of 17 because some respondents don't expect to realize this benefit or are unaware.  
Source: Deloitte's 2022 RWE benchmarking study.

**Figura 8: Resultado obtido para a questão sobre o uso futuro dos RWD e RWE**

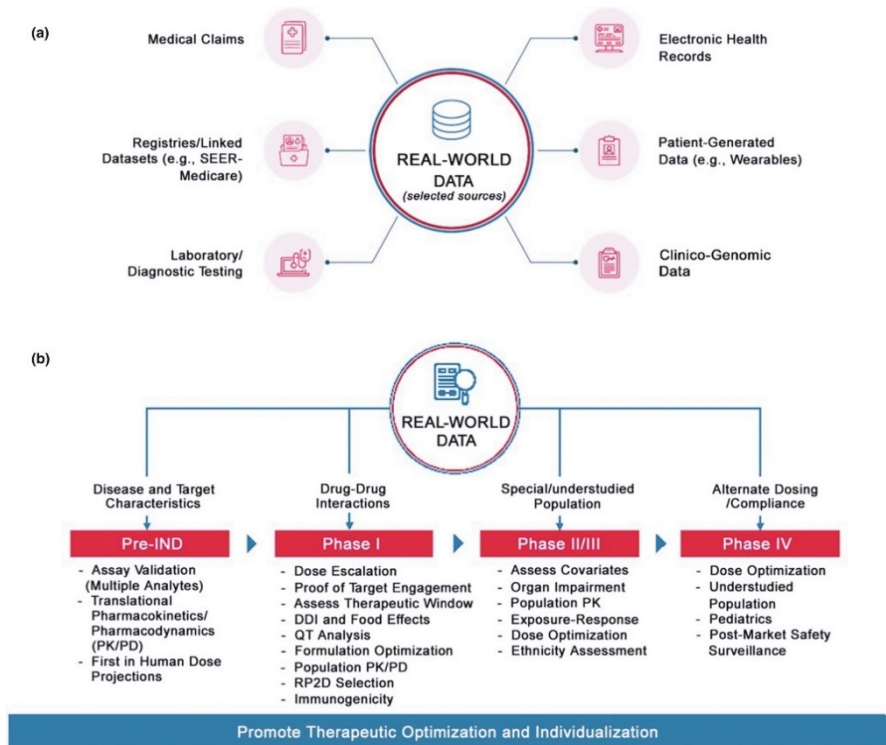
É assim visível que o papel da *RWE* no desenvolvimento de um medicamento está em fase de expansão, facilitada, particularmente, pela evolução da tecnologia digital e analítica, associada ao crescente número de bases de dados disponíveis, assim como à melhoria da interoperabilidade entre as diferentes plataformas. Esta conjuntura permitiu que surgisse uma nova era na integração dos *RWD*, que teve como consequência o aumento do interesse da Indústria Farmacêutica na utilização destes dados para responder a questões que não especificamente relacionadas com a segurança.<sup>43</sup>

A *RWE* robusta tem aplicabilidade nas diferentes fases do desenvolvimento de um medicamento e poderá implicar redução no tempo de desenvolvimento, redução nos custos dos estudos clínicos tradicionais e melhorar a probabilidade de sucesso científico e regulamentar.<sup>44</sup>

Alguns exemplos são apresentados de seguida<sup>43,44</sup>:

- ❖ fase inicial investigação: a *RWE* pode informar em relação aos biomarcadores dos alvos de interesse;
- ❖ desenho do estudo clínico e viabilidade: a *RWE* obtida dos registos saúde eletrónicos pode ser utilizada para otimizar o desenho do estudo clínico;
- ❖ execução do estudo clínico: os *RWD* podem ser usados como controlo externo, reduzindo o tamanho do estudo (número de sujeitos), duração e custos
- ❖ alargamento da indicação terapêutica: a *RWE* pode ser utilizada para o alargamento da indicação terapêutica, tendo em conta que os medicamentos aprovados são por vezes utilizados *off-label* para indicações relacionadas
- ❖ farmacologia clínica: a *RWE* pode ajudar a melhorar a tomada de decisão, ao longo do desenvolvimento de um medicamento, particularmente, contribuindo para uma melhor caracterização funcional da doença, facilitando a identificação de biomarcadores, informando sobre as interações medicamentosas, o uso do medicamento em populações especiais ou pouco estudadas e otimizando o tratamento e doses.

A [Figura 9](#) esquematiza a contribuição dos *RWD* para a caracterização da farmacologia clínica ao longo do desenvolvimento do medicamento.



Fonte: Zhao X. *et al.*, 2022<sup>43</sup>

**Figura 9: Contribuição dos RWD para a caracterização da farmacologia clínica ao longo do desenvolvimento do medicamento**

#### 4. Discussão relativa aos Desafios, Limitações e Oportunidades

Apesar dos *RWD* oferecerem oportunidades inquestionáveis, particularmente, na investigação em saúde, no acesso à inovação e na tomada de decisão, é importante realçar que, como em qualquer área que está em rápida e constante evolução, há, ainda, muitos desafios a ultrapassar, particularmente técnico-científicos, éticos e analíticos. No entanto, existe a expectativa que o seu uso crescente e o ganho de experiência permitam desenvolver e implementar medidas que minimizem as suas limitações e promovam um melhor entendimento das suas potencialidades.<sup>2</sup>

Um dos aspetos mais discutido e também um dos mais crítico, está relacionado com os dados e a sua qualidade. Os *RWD* não são, genericamente, recolhidos com o objetivo primeiro de serem utilizados na investigação de medicamentos, pelo que são recolhidos de forma episódica, reativa e incompleta. É, portanto, fundamental, por forma a possibilitar o seu uso neste contexto, recorrer a metodologias rigorosas que permitam limpar os dados e corrigir as suas inconsistências. Os dados, quer sejam estruturados ou não estruturados, têm de ser meticulosamente curados e completados, mesmo que seja necessário recorrer a fontes alternativas e complementares de informação. Uma das limitações relevantes, imputada aos estudos baseados na *RWE*, é a dificuldade em se definir as características da *baseline* nos coortes observacionais, o que impossibilita ou dificulta a comparação com o coorte ativo.<sup>45</sup>

Os *RWD* estão, ainda, sujeitos a erros sistemáticos (*bias*) de seleção, já que a escolha das coortes e dos tratamentos usados na prática clínica não são randomizados. É, por este motivo, fundamental a disponibilização de Normas Orientadoras que definam os critérios e requisitos para o desenho e a validação dos estudos baseados na *RWE*, mitigando, assim, a probabilidade de erros sistemáticos e inconsistências.<sup>2</sup>

Adicionalmente, a criação de um rede de recolha de *RWD*, por exemplo no âmbito da prática clínica, que proporcione as condições adequadas para a sua recolha sistemática e suportada em regras bem definidas de classificação poderá, também ser uma potencial solução para responder a estas preocupações.<sup>46</sup>

Apesar do uso crescente dos registos de saúde eletrónicos, extrair informação relevante e de forma eficiente é, ainda, um desafio. Isto porque, uma parte significativa e de elevado valor clínico está sob o formato não estruturado, ou seja, texto livre que não é acessível a algoritmos e requer passos adicionais de processamento. Os métodos de processamento de linguagem natural são uma opção para extrair e converter estes dados não estruturados em dados estruturados.<sup>2</sup>

Um outro aspeto muito relevante está relacionado com a falta de interoperabilidade entre as diferentes fontes de *RWD*, o que cria dificuldades quando se pretende fazer análises combinadas ou promover a partilha de dados. Corroborando com o autor Maissenhaelter, B. *et al.* 2018, na perspetiva de que, de uma forma geral, é necessário definir e implementar formas de padronizar a recolha, assim como manter um sistema de controlo de qualidade que assegure a robustez dos mesmos<sup>2</sup>, acrescentamos que é também fundamental, padronizar a classificação e a indexação, não minimizando os requisitos do arquivo dos dados (tendo em conta os formatos eletrónicos para a guarda). Tecnicamente, pressupõe-se a criação de um repositório centralizado para o arquivo integrado de dados, que permita a sua comparação, com o objetivo de estes poderem ser utilizados em estudos de investigação.<sup>46</sup>

Em relação ao desenho dos estudos baseados na *RWE*, um dos aspetos mais críticos está relacionada com o facto de o protocolo do estudo e o respetivo plano de análise estatística não ser pré-especificado, o que levanta questões graves relativamente à validade do estudo. Os erros sistemáticos inerentes à não randomização e à dificuldade ou deficiência na comparação entre o grupo de tratamento e o grupo controlo, estão também identificados como aspetos a melhorar. O mesmo se aplica ao facto de a amostra ser limitada, maioritariamente, devido à desqualificação de doentes devido aos dados incompletos, às diferenças nas características da população e às diferenças na prática clínica. De referir, ainda, a forma não estruturada, padronizada e programada como os *endpoints* são recolhidos<sup>45</sup>. Alguns destes aspetos foram já referidos anteriormente, mas são aqui reforçados, pelo fato de serem absolutamente cruciais neste processo.

Por último referir as questões éticas, particularmente os riscos associados à privacidade, incluindo preocupações de *cybersecurity*, problemas de acesso e partilha de dados e inconsistência na aplicação e interpretação do Regulamento Geral de Proteção de Dados. Existem já, ao dia de hoje, soluções sofisticadas para a pseudonimização ou anonimização dos dados, que devem ser complementadas com processos organizacionais bem estabelecidos e formação adequada das pessoas envolvidas.<sup>46</sup>

Parece claro e cada vez mais consensual que, sendo possível mitigar as limitações dos estudos baseados na *RWE*, a sua utilização de forma mais abrangente, particularmente como evidência de eficácia clínica, terá um impacto muito positivo no desenvolvimento de medicamentos. De realçar os seguintes aspetos, alguns deles, também, já amplamente referidos ao longo deste trabalho:

- ❖ os doentes poderão ter acesso mais cedo aos medicamentos: a *RWE* poderá complementar e reforçar a evidência necessária para que as Autoridades Regulamentares sintam a confiança em aprovar novos medicamentos sem o pacote tradicional completo, aspeto particularmente relevante no caso das doenças raras, *unmet medical need*, ou populações especiais, ou, alternativamente, obter esse mesmo pacote, mas em menor tempo;
- ❖ evitar estudos clínicos tradicionais desnecessários: os estudos com *RWD* podem complementar a evidência dos estudos tradicionais, numa estratégia integrada de geração de evidência, sem comprometer o padrão de qualidade da evidência gerada, contudo sem expor, desnecessariamente, os doentes;
- ❖ reduzir os custos do desenvolvimento clínico: estes estudos são, genericamente, mais baratos e menos morosos;
- ❖ contextualizar os resultados dos estudos clínicos: a *RWE* reflete a evidência do curso natural da doença ou do “*standard of care*”, podendo, esta informação ser utilizada nos estudos clínicos tradicionais, por exemplo, como comparador externo, e permitindo correlacionar a eficácia e a efetividade dos medicamentos;
- ❖ melhorar a execução e sucesso dos estudos clínicos tradicionais: os *RWD* podem contribuir para a definição da população e do tamanho da amostra do estudo, otimizando a adesão à terapêutica.

Apesar dos diversos desafios e limitações que, naturalmente, terão de ser resolvidos ou mitigados, é evidente a grande oportunidade que o contexto regulamentar favorável, que vivemos atualmente, oferece para se discutir e obter um entendimento comum, pelo menos nos aspectos mais críticos, e traçar uma estratégia de implementação tão global quanto possível. Destacam-se, de seguida, os argumentos mais relevantes que comprovam o contexto regulamentar favorável:

- ❖ o interesse das Autoridades Regulamentares pelos RWD e pela RWE: são evidentes o interesse e a relevância que as Autoridades Regulamentares, dos diferentes países, atribuem a este assunto, embora a realidade em cada um deles seja, significativamente, diferente, conforme discutido no ponto 2.2 deste trabalho. A título de exemplo, destacar que os Estados Unidos preveem na legislação o uso deste tipo de estudos e têm publicado, nos últimos anos, várias Normas Orientadores com o objetivo de promover e possibilitar a sua realização. Na Europa, a EMA tem no seu *Roadmap* até 2025 endereçar esta temática, tendo para isso constituído uma *Task Force*. Outras Autoridades, que embora possam, ainda, não estar tão evoluídas na implementação desta estratégia, claramente não lhe ficam indiferente, e têm participado ou promovido iniciativas para discussão. O alinhamento de posições entre as diferentes Autoridades, no sentido de acordar um modelo de orientação, em particular, da FDA e da EMA, poderá constituir um passo crucial em todo este processo, particularmente, na concordância sobre o contexto, a aplicabilidade e a metodologia deste tipo de estudos.
- ❖ a aprendizagem com a pandemia de COVID-19: os estudos baseados em RWE tiveram um papel decisivo para a aprovação em tempo *record* das vacinas, complementando a evidência necessária, o que possibilitou disponibilizar às pessoas uma solução com risco/benefício positivo, ficando, assim, evidente a importância de se implementar uma estratégia integrada de geração de evidência. De realçar, que a pandemia, claramente, acelerou a necessidade de colaboração entre os diferentes países e instituições, promovendo, assim, um sentido de urgência colaborativo. Ou seja, a experiência adquirida com a realização destes estudos no contexto da pandemia, assim como a consciência ganha sobre a importância de atuar de forma concertada, são, aspectos facilitadores para o diálogo necessário entre os diferentes intervenientes relevantes, dos quais destaco as Autoridades Regulamentares, os Legisladores e Governantes, as Associações de Doentes, os Profissionais de Saúde e a Indústria Farmacêutica;
- ❖ a legislação farmacêutica na Europa estar, neste momento, em revisão: o que *per se* constitui uma oportunidade para se fazer refletir na legislação, na extensão aplicável, a flexibilidade necessária para possibilitar abordagens regulamentares mais interativas que considerem o uso de RWD. Atualmente o quadro regulamentar já prevê algumas abordagens que pretendem acelerar o acesso aos medicamentos, tais como a aprovação condicional ou a “*adaptive pathway*”, no entanto, existe aqui, claramente, uma janela de oportunidade para promover a relevância da RWE no processo regulamentar, tornando-o mais eficiente, atrativo e previsível. Estimulando, assim, a inovação na Europa. Também, aqui, a contribuição dos intervenientes relevantes é fundamental para garantir um alinhamento de perceções e expectativas, sempre com o propósito de garantir um mais rápido acesso aos medicamentos, particularmente os inovadores.

- ❖ espaço Europeu de Dados de Saúde (EEDS): o regulamento foi publicado em 5 maio de 2022, estando, atualmente, em ampla discussão a sua operacionalização. Embora desafiante irá permitir que a Europa tenha uma base de dados de saúde comum, onde as questões da qualidade dos dados e da interoperabilidade não deverão ser um obstáculo. Resta, ainda, perceber como se irá operacionalizar o acesso aos dados para o uso secundário, particularmente, na investigação clínica. De destacar que esta iniciativa europeia, embora muito ambiciosa, se bem-sucedida terá um impacto muito relevante na forma como se faz investigação em saúde, com claros benefícios para as pessoas. O EEDS poderá, ainda, ser tido como exemplo por outros países, incentivando-os a iniciativas semelhantes. E linha com o referido anteriormente, promovendo a Europa como referência na forma como apoia a inovação.

O impacto da transformação digital nas atividades diárias, incluindo as relacionadas com a saúde, é também uma oportunidade para promover o uso de *RWE*. As novas tecnologias permitem e facilitam a recolha, o armazenamento e o acesso a grandes quantidades de *RWD*, veja-se, por exemplo, o caso dos registos eletrónicos, assim como a sua análise, recorrendo, para isso, a técnicas avançadas de análise, baseadas na IA, como é o caso da *Machine Learning*, *Deep Learning* e processadores de linguagem natural, para gerar a *RWE*.<sup>5,47</sup>

De notar que o acesso a bases de dados de alta-qualidade, a interoperabilidade entre sistemas e as equipas com conhecimento em IA são aspetos críticos que exigem um compromisso estratégico a longo-termo, e que, ao dia de hoje, constituem, ainda, um desafio a ser tido em consideração.<sup>5</sup>

Pelos motivos referidos anteriormente, a conjuntura atual é favorável à implementação de uma estratégia com a contribuição da *RWE*, pelo seu reconhecido valor, particularmente e tal como já referido, na melhoria da efetividade e da eficiência dos processos relacionados com o desenvolvimento de novos medicamentos, desde a investigação e desenvolvimento, até à tomada de decisão regulamentar, do preço e participação, até ao uso na prática clínica.<sup>47</sup>

## 5. O impacto no futuro dos Assuntos Regulamentares

Os Assuntos Regulamentares têm, ao dia de hoje, um papel fundamental na Indústria Farmacêutica, especificamente no desenvolvimento de novos medicamentos. Este é um processo complexo, demorado e altamente regulado, com elevado risco e que implica grande investimento, sendo, significativa, a probabilidade de insucesso. A fase clínica, em particular, obriga a um elevado investimento e, até que seja concluída, pode demorar vários anos. Qualquer atraso ou descontinuação de um estudo clínico tem um impacto negativo no acesso aos medicamentos pelos doentes, ou seja, atraso na sua disponibilização, mas também na empresa, particularmente, financeiro.

Na minha perspetiva, é altamente relevante que os Assuntos Regulamentares sejam envolvidos em todas as fases do desenvolvimento dos medicamentos, particularmente, antes do início da fase clínica, devendo integrar ativamente as equipas de projeto, para assegurar a definição e implementação de uma estratégia regulamentar adequada. Ou seja, dependendo das características do medicamento, deverá ser definida uma estratégia de desenvolvimento e submissão, assim como o respetivo plano regulamentar, onde as diferentes metas estão definidas. Este processo implica, ainda, que, com a contribuição da equipa, se identifiquem as potenciais dificuldades e obstáculos e se estabeleça, antecipadamente, uma estratégia de resposta.

É, ainda, da responsabilidade dos Assuntos Regulamentares, definir e estabelecer as interações relevantes com as Autoridades Regulamentares, por forma a garantir que a estratégia estabelecida cumpre com as expectativas das mesmas, evitando assim atrasos no processo de avaliação de novas AIM ou qualquer outra atividade regulamentar. Entende-se, pois, que o envolvimento, neste processo, dos Assuntos Regulamentares contribui para aumentar a probabilidade de aprovação e, conseqüentemente, para melhorar o acesso aos medicamentos, pelos doentes. Neste sentido, constituem uma área estratégica na estrutura da empresa, que resulta numa combinação de competências científicas, organizacionais e de gestão, interagindo diretamente com os diferentes intervenientes relevantes, tais como os investigadores e as Autoridades Regulamentares. Salientamos que têm a responsabilidade de garantir que os novos medicamentos cumprem com os requisitos regulamentares de qualidade, segurança e eficácia e, também, de explorar alternativas regulamentares que permitam acelerar o desenvolvimento de novos medicamentos, integrando, por exemplo, na estratégia regulamentar, conforme discutido neste trabalho, a contribuição da *RWE*.

Há diferentes aspetos, claramente identificados ao dia de hoje, com impacto no processo de desenvolvimento de novos medicamentos, como é o caso da rápida evolução da ciência, da disrupção ou transformação digital, da crescente centralidade do paciente ao longo de todo o processo assim como a colaboração entre as Autoridades Regulamentares impulsionada pela pandemia de Covid-19. A transformação digital é distintamente o fator que tem maior impacto neste processo e, especificamente, no futuro dos Assuntos Regulamentares.<sup>48</sup> Esta impacta nas diferentes fases do desenvolvimento, desde as fases mais iniciais de investigação, como é o caso da validação das moléculas alvo até à otimização da estrutura do candidato, desde o fabrico até à aprovação regulamentar.

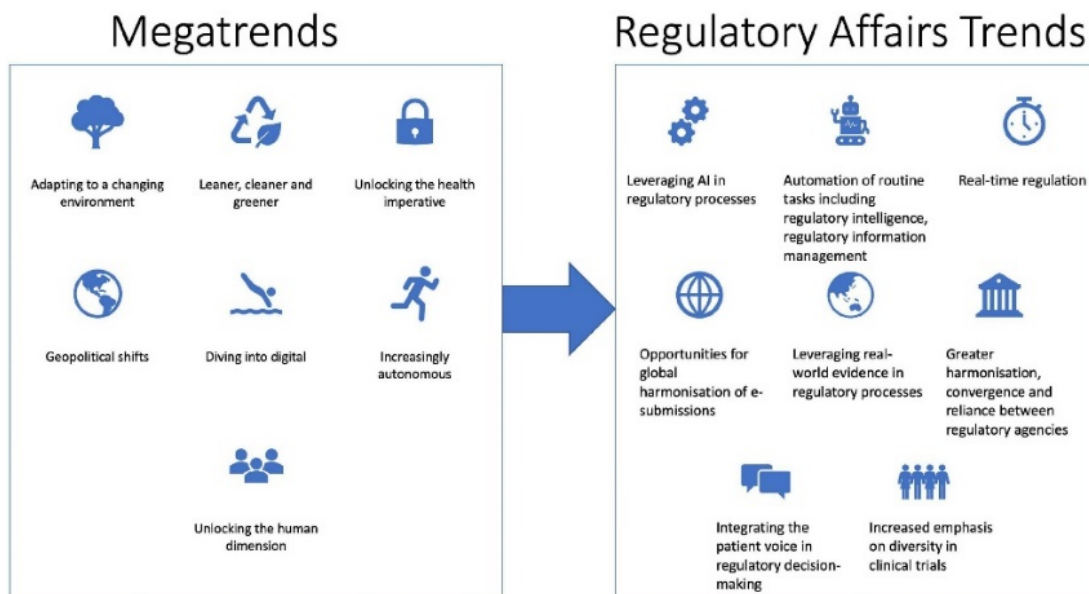
Destacando das várias faces da transformação digital, a IA e o *Machine Learning* têm desempenhado um papel extremamente importante em todo este processo, tendo em consideração que a sua aplicação reduz a taxa de insucesso e acelera as fases

iniciais do desenvolvimento, o que, conseqüentemente, reduz o risco e o custo do projeto. Estas novas tecnologias, permitem (1) modelar a progressão da doença, (2) mimetizar grupos de controlo nos estudos clínicos, e conseqüentemente, (3) reduzir as preocupações éticas e operacionais com o controlo das diferentes coortes. Adicionalmente, haverá (4) maior capacidade para prever os efeitos dos medicamentos antes de os administrar ao doente. Permitem, assim, (5) testar virtualmente o medicamento otimizado, a dose e momento de administração bem como a via de administração, antes de o testar em qualquer paciente. Portanto, o desenvolvimento crescente destas tecnologias irá abrir caminho à realização de mais estudos virtuais ou *in silico*, recorrendo também aos *RWD*, evitando ou reduzindo, assim, a necessidade de testar em doentes ou sujeitos saudáveis, fazendo desta abordagem, cada vez mais, uma realidade.<sup>48</sup>

A integração tendencial da *RWE* no processo regulamentar aliada às novas tecnologias, irá permitir, ainda, que os medicamentos cheguem ao mercado numa fase mais inicial do desenvolvimento, já que os estudos clínicos tradicionais serão mais rápidos e tendencialmente em menor número, levando a que os Reguladores coloquem maior ênfase na regulação pós-comercialização. A realidade é que os estudos clínicos, crescentemente, irão recorrer mais à modelação, novas metodologias estatísticas e à inteligência artificial para melhorar a eficiência do processo.<sup>48</sup>

Contudo todas estas alterações requerem uma equipa regulamentar ágil, digitalmente experiente e capaz de aprender e adaptar os processos de trabalho a estas novas tendências. Entender e acompanhar a forma como este contexto está a evoluir vai permitir aos Farmacêuticos de Assuntos Regulamentares (FAR) perspetivar o impacto na sua função, quer no presente quer no futuro. A transformação digital, a ascensão da IA e a dimensão humana (esta última tão ou mais importante do que todo o desenvolvimento digital) terão o maior impacto na forma como os FAR desempenham as suas funções.

Algumas das tendências futuras nesta profissão (Figura 10) estão relacionadas com o uso, nos processos regulamentares, de “*big data*”, IA e *Machine Learning*, o que irá facilitar a implementação da regulamentação em tempo real, a utilização de *RWE* e o crescente envolvimento do paciente na tomada de decisão regulamentar, um aumento crescente da harmonização global, convergência e reconhecimento entre as diferentes Autoridades Regulamentares.<sup>48</sup>



Fonte: Chisholm O. *et al.*, 2023<sup>48</sup>

### Figura 10: Tendências que impactam o futuro dos Assuntos Regulamentares

Há, no entanto, um conjunto de desafios associados a cada uma destas tendências com os quais teremos de lidar de forma assertiva, atendendo ao seu impacto no desenvolvimento de medicamentos, na prática clínica e, manifestamente, no papel dos Assuntos Regulamentares.

Concordando com a perspetiva de Chisholm O. *et al* 2023, em que os maiores desafios estão relacionados com a utilização da IA e *Machine Learning*, particularmente a necessidade de existir, no contexto das empresas, normas de governação destas tecnologias e que assegurem o respeito pelas questões éticas. As questões éticas prendem-se com a proteção da autónoma do ser humano, do seu bem-estar e privacidade, assegurar a transparência e garantir o entendimento dos modelos de IA e *Machine Learning*, garantindo a responsabilização pelo seu uso. Para dar resposta a esta realidade, as organizações deverão garantir que os seus colaboradores, incluindo, na minha opinião, os FAR, adquirem novas capacidades e reajustam as que já desenvolveram, particularmente implementando uma cultura de aprendizagem contínua, mentalidade ágil e motivação para que todos abracem esta jornada de transformação digital.

Numa perspetiva pessoal, considero que é da responsabilidade dos FAR familiarizarem-se com estas novas tendências e o seu enquadramento regulamentar, acompanhando de forma próxima a sua evolução a nível global, pois só assim poderão exercer ativamente a sua função estratégica de impulsionadores da inovação no desenvolvimento de novos medicamentos, desempenhando um papel pedagógico dentro da organização a que pertencem e promovendo a criatividade nas abordagens regulamentares. Devem, ainda, especificamente, manter-se atualizados em relação ao *roadmap* de cada Autoridade Regulamentar, por forma a anteverem alterações na legislação ou Normas Orientadoras e antecipar o seu impacto na organização.

As tradicionais tarefas administrativas “pesadas” vão evoluir para soluções digitais, tendo a automação um papel central, circunscrevendo a área regulamentar,

maioritariamente, a funções tendencialmente mais estratégicas, das quais são exemplo (1) a definição da melhor estratégia para a aprovação mais rápida dos medicamentos, onde as características do produto, o tipo de procedimento e respetivo tempo previsto de aprovação, os recursos humanos e custos envolvidos assim como o impacto no negócio, devem ser tidos em consideração, (2) as interações com as Autoridades Regulamentares, promovendo o alinhamento de expectativas e acordando abordagens diferenciadoras, aumentando a probabilidade de sucesso dos projetos e, por último, aquela que, na opinião de alguns autores e com a qual tendo a concordar, será a mais relevante, (3) a *regulatory intelligence*, que implica o acompanhamento do contexto legislativo e regulamentar, em diferentes fontes, visando antecipar alterações ou tendências futuras, garantindo, assim, uma tomada de decisão informada, em diferentes dimensões, quer ao nível do projeto quer ao nível da organização.

Desta forma, é fundamental que os FAR estejam bem preparados, não só em termos de conhecimento, mas também em termos de mentalidade para autodesenvolverem as suas capacidades de pensamento analítico e inovação, aprendizagem ativa, resolução de problemas complexos, pensamento crítico, criatividade, originalidade e iniciativa.

Nesta nova realidade, o futuro dos FAR é estimulante e motivador, tendo estes que assegurar que a geração de evidência integrada com o suporte da IA cumpre com a legislação aplicável e as questões éticas são respeitadas. Para isso terá de envolver-se ativamente com os intervenientes relevantes internos, participando na criação de normas de governação que regulem a utilização de *RWD/RWE* e as novas tecnologias, assim como a sua utilização no desenvolvimento de medicamentos e na definição da estratégia regulamentar. A interação com os intervenientes relevantes externos, em particular com as Autoridades Regulamentares é altamente crítica, cabendo a estes profissionais como interlocutores privilegiados que são, promover e incentivar um diálogo estreito e continuado, com o objetivo de validar e acordar antecipadamente a estratégia a seguir, possibilitando que as Autoridades tenham um papel mais ativo e pedagógico ao longo de todo o processo, já que eles têm também de integrar nos seus processos de tomada de decisão e avaliação de benefício risco as novas tendências.

Assim, estou certa, que estaremos a contribuir para que o processo de desenvolvimento de medicamentos, particularmente o desenvolvimento clínico, seja mais eficiente e célere, incentivando a inovação e o acesso mais cedo aos medicamentos pelos doentes.

## 6. Considerações finais e propostas para o futuro

Os estudos baseados nos *RWD* e na *RWE* têm tido um impacto relevante e crescente nas diferentes fases do desenvolvimento de medicamentos e ao longo do seu ciclo de vida. Sem dúvida, podem contribuir para a aprovação mais rápida de medicamentos e consequentemente melhorar o seu acesso, preencher as lacunas dos “*unmet medical need*”, de forma mais económica e mais rápida quando comparados com os estudos tradicionais randomizados. No entanto, a confiança nestes estudos está em construção, requer diálogo e colaboração entre os diferentes intervenientes, pois só assim se garante que se está a evoluir na mesma direção e se prepara o contexto regulamentar para o futuro.<sup>18</sup>

É evidente o esforço das diferentes Autoridades Regulamentares, individualmente e em estreita colaboração, com o objetivo de definirem um contexto para a utilização da *RWE* na tomada de decisão regulamentar, ao longo do ciclo de vida do medicamento. No entanto, alguns países têm mais atividade nesta área do que outros, sendo fundamental que a Autoridade Regulamentar local demonstre interesse e encoraje o uso da *RWE* para a tomada de decisão.<sup>4</sup>

A grande questão que se coloca é se a *RWE* será capaz de inspirar a confiança necessária para suportar a tomada de decisão regulamentar, num contexto mais amplo. Estamos certos de que a conquista dessa confiança passará por, progressivamente, se ir resolvendo cada um dos pontos que tem gerado alguma resistência e refreado a aceitação de uma estratégia integrada de geração de evidência com a contribuição da *RWE*, dos quais se destacam, a qualidade dos dados, as metodologias de análise, o desenho do estudo clínico e as questões éticas.

Por conseguinte, é fundamental continuar a investir em formas de melhorar a qualidade dos dados, a interoperabilidade dos sistemas assim como a adequabilidade dos métodos de análise dos *RWD*, tal como amplamente referido ao longo deste trabalho. Para isso é necessário definir os critérios de qualidade com que os estudos de *RWE* têm obrigatoriamente de cumprir, demonstrando por consequência ser confiáveis, pois só assim se proverá promover a sua aceitação junto dos Reguladores e outros interveniente relevantes.<sup>49</sup>

Os países na vanguarda deste assunto têm optado por uma abordagem faseada. Nos Estados Unidos, Canadá, Europa e China o contexto para o uso da *RWE* está definido ou em fase final de desenvolvimento, e o foco está agora na criação de boas práticas para garantir que os *RWD* de alta qualidade produzem *RWE* confiável. Nos últimos anos tem havido um investimento real na disponibilização de Normas Orientadoras que permitam e contextualizem o seu uso.<sup>4</sup>

Para o futuro será fundamental que haja um investimento na harmonização das Normas Orientadoras regulamentares nos diferentes países. As Organizações Internacionais têm aqui um papel fundamental na coordenação, a nível global, de uma interação que permita abordagens iguais ou semelhantes.

O “*reflection paper*” da International Conference Harmonisation (ICH) sobre as boas práticas clínicas apresenta planos para a revisão das Normas Orientadoras E8 “*General Considerations for Clinical Trials*” e E6 “*Guideline for Good Clinical Practice*”, no sentido de permitir a possibilidade de desenhos de estudos mais flexíveis e que utilizem dados de fontes diversas. Mas especificamente, a ICH propõe incluir estudos com desenhos mais pragmáticos e orientações sobre a forma como os *RWD* devem

ser recolhidos para suplementar ou mesmo substituir a forma tradicional de recolha de dados prevista na ICH E6.<sup>4</sup>

Um outro aspeto muito relevante está relacionado com a padronização do processo de submissão regulamentar de *RWE*. Ao dia de hoje, as Autoridades Regulamentares encorajam os Titulares de AIM a interagir o mais cedo possível, sempre que pretendam incluir *RWE* nos seus pedidos, havendo assim a possibilidade de discutir antecipadamente a abordagem a seguir. No entanto, estes processos de interação não estão bem definidos, muito menos a nível global. No entanto, algumas Autoridades, têm já grupos de trabalho específicos para estas interações iniciais, dando pareceres e opiniões ainda antes das reuniões formais, como é o caso da FDA com o “*RWE subcommittee*” e da EMA com o “*Innovation Task Force*”. A PMDA disponibiliza aos Titulares de AIM a possibilidade de discutirem os planos de desenvolvimento que incorporam dados de registos assim como os métodos utilizados.<sup>4</sup> No entanto, os Titulares de AIM têm mostrado alguma resistência em ativarem estes mecanismos porque estes são, por vezes, muitos morosos ou pouco ágeis. É, por este motivo, fundamental padronizar os processos de submissão regulamentar, se possível a nível global, e disponibilizar Normas Orientadoras claras que permitam que a *RWE* seja utilizada mais frequentemente e de forma mais eficiente, permitindo também à Autoridade uma resposta ou opinião mais rápida e consistente.<sup>4</sup>

No caso da Indústria Farmacêutica há vários princípios relevantes que devem ser considerados:<sup>5</sup>

- ❖ definir uma estratégia que permita utilizar os *RWD/RWE* de forma mais abrangente ou rever periodicamente a que possa estar implementada, tendo em conta a forma rápida como esta área se desenvolve;
- ❖ definir regras de governação para os estudos baseados em *RWE*, particularmente relevante se se recorrer à IA;
- ❖ integrar a *RWE* nos processos, sempre que possível, numa abordagem padronizada (Plano integrado de evidência);
- ❖ investir, sempre que possível, continuamente, assegurando o acesso às tecnologias de vanguarda e ao conhecimento adequado;
- ❖ as equipas, incluindo os FAR, devem ser incentivadas a desafiar as abordagens tradicionais, experimentando a *RWE*. Por exemplo, as equipas devem ser estimuladas a apresentarem novas ideias, alternativas e abordagens para o desenvolvimento de novos medicamentos, nas suas diferentes fases.

A importância desta abordagem não deixa dúvidas se percebermos a forma como acelerou a aprovação de vacinas para a COVID-19. Também, neste contexto, se percebe como foi possível estabelecer a colaboração entre diferentes países e as suas Autoridades Regulamentares para unir esforços e gerar a *RWE*, permitindo acesso aos dados, com o objetivo único de dar resposta à pandemia.<sup>4</sup>

Adicionalmente, é altamente relevante educar os diferentes intervenientes relevantes, destacar a importância desta abordagem e implementar projetos piloto que permitam criar um contexto em que a *RWE* seja não só complementar à evidência tradicional, contribuindo para identificar novas populações e definir o perfil de segurança de um medicamento, mas também, e de forma independente, gere evidência de efetividade/eficácia.<sup>18</sup> É crítico que as Autoridades Regulamentares sejam facilitadoras

e impulsionadoras desta estratégia, embora, para isso, seja necessário que tenham a capacidade e conhecimento adequados para aconselhar, analisar e avaliar a *RWE*.<sup>3</sup>

Será necessário um esforço internacional para ultrapassar as dificuldades relativas à proteção de dados, consentimento informado, acesso aos dados e o seu uso ético. O uso secundário dos dados de saúde é um dos maiores desafios a ter de ser resolvido. Apenas com a contribuição de todos os intervenientes relevantes, Autoridades Regulamentares, Legisladores e Governantes, Pagadores, Doentes, Profissionais de saúde e Indústria Farmacêutica, se poderá encontrar uma solução ajustada.<sup>47</sup>

Fechamos, assim, este trabalho com um apelo ao reforço do uso eficiente e rigoroso da *RWE* na tomada de decisão regulamentar, sendo para isso fundamental estabelecer a colaboração entre diferentes países e diferentes intervenientes relevantes, com o objetivo primeiro de modelar e harmonizar as políticas já existentes para permitir o uso de *RWE* e, ajudar a estabelecê-las, no caso dos países onde estas ainda não existem. O passo seguinte é claramente a criação de iniciativas que promovam o acesso a dados de alta-qualidade, a padronização/harmonização, tanto quanto possível, dos procedimentos e definição de métodos de análise rigorosos, ou seja, estabelecimento de boas práticas.<sup>4,18,47</sup>

Neste processo não poderá ficar de fora o desenho dos estudos clínicos randomizados, em que uma abordagem mais tradicional deverá ser desafiada de forma construtiva, permitindo, portanto, que estudos inovadores, com base em *RWE* possam complementar ou mesmo substituí-los, sempre que aplicável, contribuindo assim para o reforço da evidência para a tomada de decisão regulamentar.<sup>4,18</sup>

Ainda que seja um caminho longo e desafiante, este estudo, despertou, pelo menos a mim, a consciência para o futuro estimulante e motivador que os FAR terão a oportunidade de viver, com a ajuda da transformação digital, particularmente da IA. A sua contribuição para o acesso à inovação, particularmente devido ao seu papel estratégico no contexto da organização, aliado a seu espírito criativo, mas informado, promove a aprovação mais rápida de medicamentos, garantindo assim um acesso mais rápido aqueles que deles precisam.

## Bibliografia

- (1) Wiederrecht G. et al. The healthcare data explosion [https://www.rbccm.com/en/gib/healthcare/episode/the\\_healthcare\\_data\\_explosion](https://www.rbccm.com/en/gib/healthcare/episode/the_healthcare_data_explosion) (accessed Oct 10, 2022).
- (2) Swift B. et al. Innovation at the Intersection of Clinical Trials and Real-World Data Science to Advance Patient Care. *Clinical and Translational Science* **2018**, *11* (5), 450–460. <https://doi.org/10.1111/cts.12559>.
- (3) Arlett P. et al. Real-World Evidence in EU Medicines Regulation: Enabling Use and Establishing Value. *Clin Pharmacol Ther* **2022**, *111* (1), 21–23. <https://doi.org/10.1002/cpt.2479>.
- (4) Burns L. et al. Real-World Evidence for Regulatory Decision-Making: Guidance From Around the World. *Clin Ther* **2022**, *44* (3), 420–437. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.01.012>.
- (5) Morgan F. et al. Real-world evidence's evolution into a true end-to-end capability <https://www2.deloitte.com/xe/en/insights/industry/health-care/real-world-evidence-study.html> (accessed Jul 17, 2023).
- (6) U.S. Food and Drug Administration. Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products <https://www.fda.gov/media/154714/download> (accessed Jul 28, 2023).
- (7) Cave A. et al. Real-World Data for Regulatory Decision Making: Challenges and Possible Solutions for Europe. *Clin Pharmacol Ther* **2019**, *106* (1), 36–39. <https://doi.org/10.1002/cpt.1426>.
- (8) Health Canada. Elements of Real World Data/Evidence Quality throughout the Prescription Drug Product Life Cycle <https://www.canada.ca/en/services/health/publications/drugs-health-products/real-world-data-evidence-drug-lifecycle-report.html> (accessed Jul 22, 2023).
- (9) Garrison L.P. et al. Using Real-World Data for Coverage and Payment Decisions: The ISPOR Real-World Data Task Force Report. *Value in Health* **2007**, *10* (5), 326–335. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00186.x>.
- (10) The Association of the the British Pharmaceutical Industry. *Guidance Demonstrating Value with Real World Data: A Practical Guide*; The Association of the the British Pharmaceutical Industry.
- (11) Makady A. Glossary of Terms and Definitions. *GetReal glossary of terms and definitions*. Get Real 2015.
- (12) IMI ADAPT SMART. Glossary IMI ADAPT SMART version 2 – October 2017 <https://adaptsmart.eu/wp-content/uploads/2017/10/D2.02-Glossary-IMI-ADAPT-SMART-version-2-October-2017.pdf> (accessed Jul 22, 2023).
- (13) Hariton E. et al. Randomised Controlled Trials – the Gold Standard for Effectiveness Research. *BJOG* **2018**, *125* (13), 1716. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15199>.
- (14) Kendall J. M. Designing a Research Project: Randomised Controlled Trials and Their Principles. *Emerg Med J* **2003**, *20* (2), 164–168. <https://doi.org/10.1136/emj.20.2.164>.
- (15) Collins R. et al. The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence. *N Engl J Med* **2020**, *382* (7), 674–678. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1901642>.
- (16) Ziemssen T. et al. The Importance of Collecting Structured Clinical Information on Multiple Sclerosis. *BMC Med* **2016**, *14* (1). <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0627-1>.
- (17) Eichler, H.; Pignatti, F.; Schwarzer-Daum, B.; Hidalgo-Simon, A.; Eichler, I.; Arlett, P.; Humphreys, A.; Vamvakas, S.; Brun, N.; Rasi, G. Randomized Controlled Trials Versus Real World Evidence: Neither Magic Nor Myth. *Clin*

- Pharmacol Ther* **2021**, 109 (5), 1212–1218. <https://doi.org/10.1002/cpt.2083>.
- (18) Popa E. et al. RWD/RWE in 2023: Regulatory Policy World Tour <https://globalforum.diaglobal.org/issue/may-2023/rwd-rwe-in-2023-regulatory-policy-world-tour/> (accessed Jul 21, 2023).
  - (19) Detela G. et al. Registries for Regulatory Decision-Making: Comparing EMA and FDA Guidance on Real-World Evidence <https://www.ppd.com/blog/comparing-ema-fda-real-world-evidence-guidance/> (accessed Jul 28, 2023).
  - (20) European Medicines Agency. *EMA Regulatory Science to 2025 Strategic Reflection*; European Medicines Agency, 2020.
  - (21) European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies. *European Medicines Agencies Network Strategy to 2025*; European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, 2020.
  - (22) European Medicines Agency. Big data <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data> (accessed Jul 19, 2023).
  - (23) European Medicines Agency. *Real-World Evidence Framework to Support EU Regulatory Decision-Making*; European Medicines Agency, 2023.
  - (24) European Medicines Agency. Guideline on registry-based studies [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies_en-0.pdf) (accessed Jul 26, 2023).
  - (25) The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology; Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology [https://www.encepp.eu/standards\\_and\\_guidances/methodologicalGuide.shtml](https://www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide.shtml) (accessed Jul 27, 2023).
  - (26) European Medicines Agency. Reflection paper on the use of Artificial Intelligence (AI) in the medicinal product lifecycle <https://www.ema.europa.eu/en/news/reflection-paper-use-artificial-intelligence-lifecycle-medicines> (accessed Aug 14, 2023).
  - (27) U.S. Food and Drug Administration. *PDUFA REAUTHORIZATION PERFORMANCE GOALS AND PROCEDURES FISCAL YEARS 2018 THROUGH 2022*; U.S. Food and Drug Administration, 2018.
  - (28) U.S. Food and Drug Administration. Framework for FDA’s Real-World Evidence Program <https://www.fda.gov/media/120060/download> (accessed Jul 27, 2023).
  - (29) U.S. Food and Drug Administration. Real-World Data: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products Guidance for Industry <https://www.fda.gov/media/154449/download> (accessed Jul 28, 2023).
  - (30) U.S. Food; Drug Administration. Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations.
  - (31) U.S. Food and Drug Administration. Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products <https://www.fda.gov/media/152503/download> (accessed Jul 28, 2023).
  - (32) U.S. Food and Drug Administration. Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real- <https://www.fda.gov/media/153341/download> (accessed Jul 28, 2023).
  - (33) U.S. Food and Drug Administration. Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drug and Biological Products <https://www.fda.gov/media/124795/download> (accessed Jul 28, 2023).
  - (34) U.S. Food and Drug Administration. Considerations for the Design and Conduct of Externally Controlled Trials for Drug and Biological Products <https://www.fda.gov/media/164960/download> (accessed Jul 28, 2023).
  - (35) U.S. Food and Drug Administration. Advancing Real-World Evidence Program <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/advancing-real-world->

- evidence-program (accessed Jul 28, 2023).
- (36) Health Canada. Health Canada's position on the CADTH Guidance for Reporting RWE to Support Decision-making <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/announcements/health-canada-position-guidance-reporting-real-world-evidence-supporting-decision-making.html> (accessed Jul 29, 2023).
  - (37) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. MHRA Guidance on the use of Real-World Data in Clinical Studies to Support Regulatory Decisions <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> (accessed Jul 29, 2023).
  - (38) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. MHRA Guideline on Randomised Controlled Trials using Real-World Data to Support Regulatory Decisions <https://www.gov.uk/government/publications/mhra-guidance-on-the-use-of-real-world-data-in-clinical-studies-to-support-regulatory-decisions/mhra-guideline-on-randomised-controlled-trials-using-real-world-data-to-support-regulatory-decisions> (accessed Jul 29, 2023).
  - (39) ICMRA Statement on International Collaboration to Enable Real-World Evidence (RWE) for Regulatory Decision-Making. *ICMRA statement on international collaboration to enable real-world evidence (RWE) for regulatory decision-making*.
  - (40) Flynn R. et al. Marketing Authorization Applications Made to the European Medicines Agency in 2018–2019: What Was the Contribution of Real-World Evidence? *Clin Pharmacol Ther* **2022**, *111* (1), 90–97. <https://doi.org/10.1002/cpt.2461>.
  - (41) Bakker E. et al. Contribution of Real-World Evidence in European Medicines Agency's Regulatory Decision Making. *Clin Pharmacol Ther* **2022**, *113* (1), 135–151. <https://doi.org/10.1002/cpt.2766>.
  - (42) Purpura C.A. et al. The Role of Real-World Evidence in FDA-Approved New Drug and Biologics License Applications. *Clin Pharmacol Ther* **2022**, *111* (1), 135–144. <https://doi.org/10.1002/cpt.2474>.
  - (43) Zhao X. et al. Integrating Real-world Data to Accelerate and Guide Drug Development: A Clinical Pharmacology Perspective. *Clinical and Translational Science* **2022**, *15* (10), 2293–2302. <https://doi.org/10.1111/cts.13379>.
  - (44) Chatterjee A. et al. Real-world evidence: Driving a new drug-development paradigm in oncology <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/real-world-evidence-driving-a-new-drug-development-paradigm-in-oncology> (accessed Jul 22, 2023).
  - (45) Hilscher S. 4 Pitfalls to Avoid with RWE for Regulatory Submissions <https://www.clinicalleader.com/doc/pitfalls-to-avoid-with-rwe-for-regulatory-submissions-0001> (accessed Jul 23, 2023).
  - (46) Maissenhaelter, B.; Woolmore, A.; Schlag, P. Real-World Evidence Research Based on Big Data. *Onkologe (Berl)* **2018**, *24* (2), 91–98. <https://doi.org/10.1007/s00761-018-0358-3>.
  - (47) Giuliana Miglierini. The Use of Real World Data for R&D of Pharmaceuticals. *The use of real world data for R&D of pharmaceuticals*. 2018.
  - (48) Chisholm, O.; Critchley, H. Future Directions in Regulatory Affairs. *Front Med (Lausanne)* **2023**, *9*. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1082384>.
  - (49) Honig, P. K. Real-World Evidence and the Regulation of Medicines. *Clin Pharmacol Ther* **2021**, *109* (5), 1169–1172. <https://doi.org/10.1002/cpt.2230>.