

Dados de Vida Real (RWD) Evidências de Vida Real (RWE)



Orientação de Revisão para Apoiar Decisões Regulatórias

Glossário	2
Contextualização	3
Introdução	3
Uso de dados de vida real para apoiar aprovações regulatórias	4
Objetivo do desenvolvimento deste documento	6
Tópicos de discussão	7
Aplicação de RWE para fins regulatórios	7
Gestão e qualidade dos dados.....	13
Conclusões e direções futuras.....	19
Referências.....	20
Anexo I. Exemplo de solicitações de registro usando RWD e/ou RWE	22
Apêndice: amostra de apresentação das informações a serem incluídas em solicitações de registro contendo RWD/RWE	23

Abbreviations

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
ENCePP	Rede Europeia de Centros de Farmacoepidemiologia e Farmacovigilância
FDA	Food and Drug Administration (Agência Americana de Controle de Drogas e Alimentos)
GPP	Boas Práticas Farmacoepidemiológicas
ICH	Conselho Internacional para a Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano
RCT	Ensaio Clínico Randomizado
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RWD	Dados de vida real
RWE	Evidências de vida real

Glossário

- **Ensaio Clínico** - estudo de pesquisa realizado em humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico do medicamento experimental e/ ou identificar qualquer reação adversa ao medicamento experimental e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento experimental para verificar sua segurança e/ou eficácia. Portanto, é considerado um tipo de estudo intervencional uma vez que o investigador principal designa um grupo intervencional e um grupo placebo.
- **Estudos Observacionais.** Estudos observacionais são desenhos de estudos clínicos não intervencionais que não são considerados ensaios clínicos. É um tipo no qual os participantes podem receber intervenções diagnósticas, terapêuticas, ou outros tipos de intervenções, mas o investigador não designa participantes para intervenções específicas (como em um estudo intervencional)
- **Registro de pacientes (sinônimo: registro):** Sistema organizado que coleta dados uniformes (clínicos e outros) para identificar desfechos especificados para uma população definida por uma doença, condição ou exposição em particular. O termo 'paciente' realça o foco do registro em informações de saúde. Ele é definido de forma abrangente e pode incluir pacientes com uma certa doença, mulheres grávidas ou lactantes, ou indivíduos que apresentam uma outra condição tal como um defeito de nascença ou uma característica molecular ou genômica.
- **Ensaio clínico pragmático:** Ensaio clínico projetados para avaliar a eficácia dos medicamentos disponíveis em condições práticas rotineiras da vida real, ao passo que ensaios clínicos explicativos têm por objetivo avaliar a eficácia de medicamentos experimentais.
- **Dados primários:** Dados coletados diretamente junto a pacientes, cuidadores, profissionais de saúde ou outras pessoas envolvidas com o atendimento do paciente, no contexto de um estudo clínico.
- **Dados de Vida Real (RWD):** Dados coletados rotineiramente relativos à condição de saúde ou clínica do paciente, capturados de uma ampla variedade de fontes como parte dos cuidados rotineiros, tais como registros eletrônicos de saúde, dados sobre financiamento de procedimentos médicos (demandas administrativas), dados gerados pelos pacientes.
- **Evidências de Vida Real (RWE):** Evidências clínicas sobre o uso ou potenciais riscos/benefícios de um medicamento derivadas da análise de dados de vida real.

- **Dados de Uso Secundário:** Uso de dados já existentes para uma finalidade diferente daquela para a qual eles foram originalmente coletados. (Diretriz para estudos baseados em registros da EMA)
- **Curadoria de dados:** atividades administrativas associadas à coleta, armazenamento, e manutenção de dados, entre outras ações, para garantir que os dados sejam adquiridos e mantidos de forma apropriada.
- **Transformação de dados:** Processo para mudar o formato, estrutura ou valores de dados, para prepará-los para análise.
- **Estudo baseado em registros:** Investigação de uma questão de pesquisa usando a infraestrutura de coleta de dados ou a população de pacientes de um ou vários registros de pacientes. (Diretriz para estudos baseados em registros de EMA).

Contextualização

Introdução

Nos últimos anos, agências regulatórias, tais como a FDA (Food and Drug Administration (Agência Americana de Controle de Drogas e Alimentos) e a EMA (Agência Europeia de Medicamentos) começaram a fazer uso de evidências de práticas clínicas para apoiar decisões regulatórias, e termos como Dados de Vida Real, ou RWD, e Evidências da Vida Real, ou RWE, se tornaram mais familiares. Embora os conceitos e sua análise sejam usados há um longo tempo na farmacoepidemiologia, seu uso para a tomada de decisões regulatórias ainda está em desenvolvimento.

Estudos da vida real já são incluídos em solicitações de registro submetidas à ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), embora a

Agência reconheça que não há nenhuma diretriz local específica para seu uso. Estudos da vida real foram mais comumente usados em contextos tais como informações sobre a incidência e prevalência de doenças em populações alvo, como comparadores de padrões de cuidados de saúde em estudos clínicos, e para avaliação do desempenho de medicamentos na prática clínica antes de uma avaliação formal e planejada da sua eficácia.

Avaliar a eficácia e a segurança das intervenções terapêuticas através de ensaios controlados randomizados (RCTs) ainda é considerado o padrão de excelência para gerar as evidências necessárias para a tomada de decisões regulatórias. Porém, alguns fatores intrínsecos ao desenho de RCTs podem limitar a geração de evidências, tais como:

- Critérios rígidos de seleção, que reduzem a validade externa das descobertas.
- Para certas condições, o desenho do estudo randomizado talvez não seja viável.
- A duração de um RCT nem sempre é suficiente para uma avaliação adequada do efeito do tratamento no longo prazo ou para identificar efeitos colaterais raros.
- Talvez nem sempre seja possível realizar estudos randomizados em populações com doenças específicas devido à dificuldade de recrutar pacientes.
- RCTs costumam ser mais demorados do que os Estudos de Vida Real.

Com as RWE, se tornou possível compreender os efeitos, riscos e benefícios da gestão clínica em um contexto mais amplo, com diferentes fatores e variáveis, e vários atores podem se beneficiar do uso das RWE: pacientes e equipes médicas, associações de pacientes, setores responsáveis pela tomada de decisões na área de serviços de

saúde, nas esferas pública e privada, e indústrias farmacêuticas. Nesse contexto, os RWD/RWE surgiram para trazer dados complementares, que não podem ser obtidos através dos RCTs tradicionais, mas podem proporcionar maior robustez às evidências sobre a segurança e eficácia de tecnologias na saúde. Assim, as RWE podem ser usadas para auxiliar na aprovação regulatória de solicitações de registro de um novo medicamento, de uma nova indicação, ou para expandir a indicação de um medicamento já comercializado, ou ainda para avaliar sua segurança pós-comercialização.

Como todas as evidências usadas em decisões regulatórias, as RWE devem ser válidas e de boa qualidade. Como no caso dos RCTs, os estudos que utilizam RWD também têm suas limitações/barreiras que precisam ser consideradas: a qualidade das fontes e dos dados gerados; o uso de metodologias analíticas adequadas que possam minimizar os vieses de um estudo não randomizado.

O ambiente regulatório para os RWD está evoluindo rapidamente, e as principais autoridades internacionais (e.g. US FDA, EMA, NMPA) têm publicado diretrizes finais sobre o assunto. Portanto, este documento poderá sofrer alterações para incorporar a adoção de diretrizes/ documentos internacionais adicionais.

Nesse contexto, e como um passo importante do processo, é recomendável que, caso haja a intenção de solicitar registro usando RWE no contexto regulatório, será crucial manter uma discussão entre o patrocinador e a agência regulatória antes da solicitação de registro, para alinhar as partes interessadas, para qualquer tipo de uso, tal como fornecer dados de suporte em uma nova indicação de um medicamento já aprovado, no processo de renovação de um medicamento que requeira evidências clínicas adicionais, ou para responder um questão científica ou apoiar uma decisão regulatória associada à aprovação de um novo medicamento.

A Lei Geral de Proteção de Dados (Lei n. 13.709, de 14 de agosto de 2018) representa um marco na regulamentação da coleta, processamento, e armazenamento de dados para pesquisadores da área de saúde no Brasil, incluindo instituições e empresas, que pode ser levada em consideração ao planejar solicitações de registro usando RWE junto à ANVISA.

Dados de Vida Real podem ser derivados de uma ampla variedade de fontes, tais como:

- Registros de pacientes, incluindo registros médicos eletrônicos;
- Dados sobre hospitalização;
- Prescrições médicas;
- Dados sobre solicitações de reembolso médico;
- Registros de produtos e doenças;
- Estudos não intervencionais / observacionais;
- Ensaios pragmáticos;
- Dispositivos médicos para uso doméstico;
- Soluções digitais para saúde, “wearables” (dispositivos vestíveis), biossensores e acessórios tecnológicos, incluindo aqueles que utilizam dados de saúde reportados pelos pacientes;
- Redes sociais.

A base deste documento foram as diretrizes das principais agências regulatórias (e.g. US FDA, EMA, NMPA), embora diretrizes de outras autoridades também possam ser citadas e aceitas pela ANVISA. Portanto, esta diretriz foi desenvolvida para orientar o setor regulamentado no Brasil para proporcionar um planejamento ótimo e fornecer critérios para a avaliação técnica de estudos da vida real submetidos à ANVISA.

Uso de dados de vida real para apoiar aprovações regulatórias

Como discutido antes, embora os RCTs talvez sejam o padrão de excelência para demonstrar a eficácia e segurança de uma medicação, agências regulatórias do mundo todo estão cada vez mais considerando as RWE como uma base complementar para apoiar decisões regulatórias. Além da FDA e da EMA, outras agências tais como Health Canada e a Agência de Dispositivos Médicos e Farmacêuticos (PMDA) do Japão também possuem casos de aprovações regulatórias baseadas em RWE (PETRACCI; GHAI; PANGILINAN; SUAREZ et al., 2021). Seguindo essa tendência, países como China e Taiwan estão à frente de outras economias do mundo todo e já publicaram guias sobre RWE, tendo ambos gerado o maior número de publicações sobre RWE durante o período de 2015 a 2019 (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2019).

Em 2019, a FDA fez circular um guia preliminar intitulado “Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products” (“Demonstrando Evidências Substanciais da Eficácia para Produtos Biológicos e Medicamentosos de Uso Humano”), com o objetivo de garantir maior flexibilidade com relação aos tipos de evidências necessárias para corroborar a eficácia de produtos, considerando desenhos de estudo alternativos, tais como a realização de estudos de braço único usando evidências como controles externos (12). Mais recentemente, em setembro de 2022, a FDA emitiu uma orientação para a indústria para o registro de documentos junto à FDA usando Dados de Vida Real e Evidências de Vida Real para Produtos Medicamentosos e Biológicos (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2022b). Na Europa, em 2017, a EMA, a agência europeia, lançou uma Força Tarefa para “Big Data” (grandes volumes de dados) para explorar as oportu-

nidades e desafios do uso de grandes volumes de dados na tomada de decisões regulatórias (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 202). A EMA define “big data” como um conjunto extremamente amplo de dados que podem ser complexos, multidimensionais, não estruturados, e heterogêneos, que são acumulados rapidamente, e que podem ser analisados de forma digital para revelar padrões, tendências e associações. Essas fontes de dados incluem RWD. Em 2018, um consórcio público-privado europeu, a Innovative Medicines Initiative, lançou a iniciativa GetReal Initiative como uma maneira de facilitar a adoção e implementação de RWE para a tomada de decisões regulatórias, e estimular a adoção de ferramentas, métodos e boas práticas de qualidade na geração e uso desses dados (INNOVATIVE MEDICINES INITIATIVE, 2020).

Um estudo foi publicado recentemente sobre a contribuição das Evidências de Vida Real na Tomada de Decisões Regulatórias da Agência Europeia de Medicamentos com o objetivo de (i) caracterizar os RWD/RWE apresentados por requerentes para corroborar reivindicações da eficácia de medicamentos em solicitações de autorização para comercialização inicial (MAAs) e extensão das solicitações de indicação (Eols), e (ii) analisar a contribuição de RWD/RWE para a tomada de decisões regulatórias com relação ao perfil de risco-benefício de medicamentos. RWD/RWE foram incluídos para corroborar a eficácia em 32 MAAs e 14 Eols registrados em 2018-2019. Entre eles, os RWD/RWE faziam parte do pacote pré-autorização de 16 MAAs e 10 Eols, e foram (i) considerados como tendo corroborado a decisão regulatória em 10 solicitações de registro (cinco MAAs, cinco Eols), (ii) considerados como não tendo corroborado a decisão regulatória em 11 (sete MAAs, quatro Eols), e (iii) não foram absolutamente levados em consideração na avaliação de 5 solicitações de registro (quatro MAAs, um Eol). As limitações

mais comuns entre os RWD/RWE registrados incluíram dados ausentes, falta de representatividade das populações, pequeno tamanho das amostras, ausência de um plano de análise adequado ou pré-especificado, e risco de vários tipos de viés. A adequação de RWD/RWE em uma dada aplicação ainda requer uma análise caso a caso considerando a finalidade do seu uso, o que implica refletir sobre a fonte de dados, juntamente com seus ativos e limitações, objetivos e desenhos de estudo, e o pacote geral de dados emitidos. Interações antecipadas e diálogo contínuo com agências regulatórias e partes interessadas relevantes são fundamentais para otimizar a geração de RWE adequadas para a finalidade pretendida, possibilitando seu uso mais amplo no desenvolvimento de medicamentos (BAKKER; PLUESCHKE; JONKER; KURZ et al., 2022).

Portanto, embora o uso de RWD tenha um grande potencial de servir como fonte complementar de evidências no contexto regulatório, seu uso depende não apenas da avaliação das metodologias usadas, mas também da confiabilidades dos dados, o que requer um alto controle de qualidade na sua coleta, manutenção, infraestrutura e tratamento. Do mesmo modo, é importante considerar a relevância dos dados usados, que deve ser adequada para responder a questão regulatória (FRANKLIN; GLYNN; MARTIN; SCHNEEWEISS, 2019; FRANKLIN; PLATT; DREYER; LONDON et al., 2022). Presumindo que os dados sejam apropriados, e sua fonte seja confiável, é importante conceber a metodologia mais apropriada para a análise dos desfechos de interesse, aplicando técnicas que

possam minimizar potenciais vieses decorrentes de um desenho de estudo não randomizado. Em todos os estudos realizados para gerar RWE, é necessário observar as características dos pacientes considerados na análise de variáveis de confusão, e identificar as variáveis que possam ser importantes em termos do efeito identificado no estudo e que não foram consideradas. Em situações onde o número de variáveis que podem influenciar o desfecho medido é grande e interage de formas complexas, métodos estatísticos avançados ou aprendizado de máquina podem ser usados para ajudar a limitar o efeito das variáveis de confusão sobre os resultados da análise (FRANKLIN; PLATT; DREYER; LONDON et al., 2022; MARCHENKO; RUSSEK-COHEN; LEVENSON; ZINK et al., 2018).

Objetivo do desenvolvimento deste documento

Considerando a tendência de uso crescente de RWD e RWE no mundo todo e a participação da ANVISA em várias discussões sobre o uso de RWD/RWE do ponto de vista regulatório, desenvolvemos este documento em um esforço conjunto da força tarefa da Sindusfarma, Interfarma e ABRACRO para propor um quadro geral inicial para a aplicação de RWE para fins regulatórios. Para garantir uma abordagem mais abrangente, desenvolvemos o quadro geral no formato de P&R. A intenção deste documento é fornecer à ANVISA informações compiladas e úteis a serem potencialmente consideradas no processo de elaborar uma orientação/diretriz de RWD/RWE para uso regulatório no Brasil.

Tópicos de discussão

Aplicação de RWE para fins regulatórios

Critérios para solicitações de registro usando RWE	Considerações para as questões OU Fonte de Dados	Guia ou diretrizes de referência
Application and documentation submitted		
<p>Carta de Apresentação & Fundamentação para Selecionar Estudo com RWE para Fins Regulatórios</p> <p>A solicitação de registro está completa e adequadamente identificada?</p>	<p>Na carta de apresentação, deve ser especificado que a solicitação de registro contém RWD/E.</p> <p>A solicitação de registro deve incluir o relatório final sobre o estudo com RWE, o protocolo do estudo e qualquer emenda, que podem ser encontrados no Apêndice.</p> <p>Também, a carta de apresentação deve fazer referência às interações anteriores com a ANVISA relevantes para o estudo com RWE e seu desenho.</p> <p>A carta de apresentação deve incluir um resumo da fundamentação do uso de RWD/RWE como parte da solicitação de registro, desenho do estudo e fontes de dados, em um formato similar conforme indicado no Anexo 2 da diretriz da FDA.</p>	<p>START-RWE. (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2022b; WANG; PINHEIRO; HUA; ARLETT et al., 2021)</p>
<p>Documentação do Processo de Gestão de Dados</p> <p>Os Dados de Vida Real são adequados para uso regulatório?</p>	<p>A qualidade e a finalidade dos dados de vida real ditarão se os RWD são adequados para uso regulatório.</p> <p>Para isso, os seguintes pontos devem ser considerados:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Se os RWD são adequados para uso, relevantes e confiáveis para lidar de forma adequada com a questão do estudo (incluindo estudos realizados para testar a validade de variáveis e desfechos importantes encontrados na fonte de dados); 2. Se o desenho e as análises do estudo são adequados para a finalidade pretendida, adequados para lidar com potencial viés ou variáveis de confusão de modo a gerar evidências cientificamente robustas para responder ou ajudar a responder a questão regulatória específica. 3. Se a realização do estudo atende aos requisitos regulatórios da agência (e.g., para monitoramento de estudos e coleta de dados) <p>Independentemente do desenho intervencional ou não intervencional de um estudo, as evidências apresentadas por um patrocinador em uma solicitação de registro para comercialização para corroborar a segurança e/ou eficácia de um medicamento devem satisfazer os padrões legais aplicáveis para que a solicitação de registro seja aprovada ou o medicamento licenciado.</p> <p>Portanto, um processo bem documentado e transparente com uso dos devidos artigos de discussão, e boas práticas de registro devem ser seguidas. Também, em estudos para registros, o contexto regulatório, cronologias, protocolo do estudo, população do estudo, coleta de dados, qualidade dos dados, relatórios de segurança e resultados dos relatórios do estudo são relevantes.</p>	<p>(EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2018; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018; 2021a)</p>
<p>Adequação da Fonte de Dados de Vida Real para Lidar com a Questão Regulatória</p> <p>O desenho de estudo pode fornecer evidências científicas adequadas para responder ou ajudar a responder as questões regulatórias?</p>	<p>RWD podem ser usados de uma ampla variedade de maneiras e serem incluídos em diferentes desenhos de estudo. Como no caso dos RCTs, estudos e desenhos de estudo com RWE possuem suas limitações e pontos fortes intrínsecos. Portanto, é crucial que estes sejam discutidos antecipadamente com a agência e documentados durante o processo.</p> <p>Potencial dos Desenhos de Estudo Usando RWD para Corroborar a Eficácia:</p> <p>Desenhos Randomizados Usando RWD: São promissoras as oportunidades criadas por ensaios clínicos pragmáticos, incluindo critérios mais amplos de inclusão/exclusão e coleta facilitada de dados. Porém, é importante considerar os seguintes fatores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quais tipos de intervenções e áreas terapêuticas podem ser mais adequadas em contextos de atendimento clínico rotineiro? • Qual é a qualidade dos dados que podem ser capturados em tais contextos? Eles são capturados de forma consistente ao longo do tempo (durante a jornada de tratamento da doença do paciente)? • Quantos pacientes podem ser acessados (particularmente quando desfechos são raros)? • Quais são as variações inerentes à prática clínica? <p>Ensaio não randomizado, de Braço Único com Controle Externo de RWE: Controles externos (e.g., controles históricos) são um possível tipo de braço de controle em um estudo adequado e bem controlado. No passado, os controles externos faziam uso de dados de ensaios clínicos anteriores tradicionais, mas RWD têm sido cada vez mais usados como base para controles externos. O uso de controles externos tem suas limitações, incluindo dificuldades para selecionar de forma confiável uma população comparável devido às potenciais mudanças nas práticas médicas, falta de critérios de diagnóstico padronizados ou medidas de desfecho equivalentes, e variabilidade nos procedimentos de acompanhamento.</p> <p>Além disso, braços de controle híbridos com RWE e ensaios clínicos com placebo/padrão de atendimento médico e dados de ensaios pragmáticos podem surgir como novas abordagens e devem ser descritos em detalhe, incluindo comparabilidade, capacidade de agregar ou agrupar dados, análises de sensibilidade pré-especificadas, e considerações sobre o tamanho das amostras.</p> <p>Estudos Observacionais:</p> <p>Estudos autônomos observacionais ou com RWE podem ser valiosos para contextualizar os resultados dos ensaios clínicos, particularmente no caso de doenças raras onde apenas ensaios clínicos menores, de braço único, são possíveis.</p> <p>No contexto de estudos observacionais retrospectivos usando RWD, as seguintes questões críticas devem ser consideradas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quais são as características dos dados (e.g., contêm dados sobre um desfecho relevante, consistência na documentação, falta de dados ausentes) para melhorar a validade do estudo? • Quais são as características do desenho e análise do estudo que melhoram a chance de obter um resultado válido? 	<p>(EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2021; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018; MEDICINES & HEALTHCARE PRODUCTS REGULATORY AGENCY, 2021; XIA; SCHAEFER; SZENDE; JAHN et al., 2019)</p>

Critérios para solicitações de registro usando RWE	Considerações para as questões OU Fonte de Dados	Guia ou diretrizes de referência
Application and documentation submitted		
	<p>a. Um comparador ativo poderia melhorar a chance de obter um resultado válido?</p> <p>b. Dadas as potenciais variáveis de confusão não mensuradas em estudos não randomizados com RWD, assim como potencial variabilidade da mensuração em RWD, há um papel para desenhos de não inferioridade?</p> <ul style="list-style-type: none"> Quais análises de sensibilidade e testes estatísticos devem ser pré-especificados para estudos observacionais usando RWD para gerar RWE para eficácia? <p>Além de considerações sobre o desenho e os dados do estudo, transparência com relação ao desenho e análise do estudo antes da sua execução é fundamental para garantir confiança nos resultados (e.g. registro em ClinicalTrials.gov ou registro na EU PAS da ENCePP (EU PAS Register (encepp.eu) é enfaticamente sugerido)</p> <p>A potencial falta de transparência antecipada, especialmente no desenho e realização de um estudo observacional retrospectivo, juntamente com o fato das análises retrospectivas em conjuntos de dados eletrônicos poderem ser realizadas várias vezes de forma relativamente barata com variados elementos do desenho de estudo, torna possível realizar inúmeros estudos retrospectivos até que o resultado desejado seja obtido e então apresentar apenas os resultados favoráveis como se fossem o resultado de um único estudo com um protocolo pré-especificado. Políticas devem ser consideradas para prevenir tais práticas, incluindo recomendações de especialistas e outras partes interessadas.</p> <p>Para desenvolver evidências robustas, a escolha do desenho de estudo deve ser descrita em detalhe e deve representar a opção mais apropriada avaliada para lidar de forma adequada com a pesquisa. Estudos devem seguir os melhores padrões metodológicos aplicáveis a pesquisas farmacoepidemiológicas, e o protocolo deve descrever medidas previstas para lidar com vieses e variáveis de confusão e garantir a validade interna do estudo.</p> <p>Após identificação da(s) questão(ões) científica(s) a serem tratadas é importante considerar de forma crítica o desenho e fonte do estudo apropriados para prover as respostas desejadas e realizar uma análise de viabilidade.</p>	
<p><i>Tipo de desfechos a serem medidos</i></p> <p>Quais tipos de desfechos podem ser medidos/ considerados?</p>	<p>Desfecho Relatado pelos Pacientes - Uma mensuração baseada em um relatório oriundo diretamente do paciente (i.e., sujeito do estudo) sobre o status da condição de saúde de um paciente sem emenda ou interpretação da resposta do paciente por um médico ou qualquer outra pessoa (e.g., Mensuração na escala de dor, contagens de eventos)</p> <p>Desfecho Relatado pelo Médico - Uma mensuração baseada em um relatório oriundo de um profissional de saúde treinado após observação da condição de saúde de um paciente. A maioria das medidas envolve um julgamento ou interpretação clínica dos sinais e comportamentos observáveis, ou outras manifestações associadas a uma doença ou condição (e.g., Área de Psoríase e Índice de Gravidade, escalas de Depressão de Hamilton).</p> <p>Desfecho Relatado Por Desempenho - Uma mensuração baseada em tarefa(s) padronizada(s) realizada de forma ativa por um paciente de acordo com um conjunto de instruções (e.g. Medidas de memória e velocidade de marcha).</p> <p>Desfecho Relatado pelo Observador - Uma mensuração baseada em um relatório de sinais, eventos ou comportamentos observáveis associados à condição de saúde de um paciente por alguma outra pessoa além do paciente ou um profissional de saúde (e.g. Otite Aguda de Média Gravidade na escala de Sintomas)</p>	<p>(FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2020)</p>
<p><i>Tipos de intervenções e áreas terapêuticas apropriados para coletar Dados de Vida Real</i></p> <p>Quais tipo de intervenções e áreas terapêuticas são apropriados para coletar RWE?</p>	<p>O uso de RWD talvez seja aplicável em todas as diferentes áreas e intervenções terapêuticas, porém alguns fatores influenciam diretamente a coleta de RWD.</p> <p>Nesse contexto, o uso de RWD no contexto regulatório pode ser avaliado caso a caso, sempre considerando a relevância clínica dos desfechos e desenhos de estudo escolhidos. Portanto, o uso de RWD para fins regulatórios não pode ser limitado a nenhuma espécie de intervenção/ área terapêutica mas avaliado caso a caso.</p>	
<p><i>Número de pacientes a serem avaliados</i></p> <p>Como definir o número de pacientes a serem avaliados?</p>	<p>O número de pacientes avaliados poderá ser alinhado com o objetivo primário do estudo e o subsequente cálculo do tamanho das amostras considerando o desfecho primário. Em um estudo descritivo uma margem de precisão aceitável precisa ser avaliada antecipadamente, e em estudos comparativos, a escolha da estratégia com relação ao tamanho das amostras será similar àquelas usadas em ensaios intervencionais. Deve haver uma discussão sobre a definição da população do estudo usando critérios de inclusão/exclusão.</p>	<p>(EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2021; JOHNSTON; LAKZADEH; DONATO; SZABO, 2019)</p>
<p><i>Limitação na seleção da população de controle (mudanças e/ou variações nas práticas médicas)</i></p> <p>Quais são as limitações da população de controle?</p>	<p>Estudos com RWE têm como importante ponto forte sua alta validade externa se comparados a RCTs. RWE fornecem uma compreensão dos padrões de tratamento, escolhas terapêuticas, variabilidades nas características dos pacientes e dos desfechos em diferentes contextos (e diferentes práticas clínicas podem ser incluídas na fonte de RWD). O contexto clínico pode ter um impacto sobre a seleção de pacientes e os desfechos, e métodos farmacoepidemiológicos e estatísticos devem lidar com potenciais vieses para normalizar e equilibrar as populações incluídas no estudo (e.g., uso como covariáveis ou variáveis na correspondência entre pontuações de propensão, etc.).</p> <p>Uma descrição da(s) fonte(s) de dados subjacente(s) selecionada(s) para o estudo deve ser fornecida com detalhes sobre o contexto clínico e todas as influências nos padrões de tratamento observadas. Uma justificativa da pesquisa/desenho de estudo deve incluir uma discussão sobre os pontos fortes e limitações do estudo.</p> <p>Há diferenças na prática de medicina no mundo todo e entre sistemas de serviços de saúde que podem afetar a relevância da fonte de dados para a questão do estudo. Pacientes em diferentes tipos de programas de serviços de saúde pagos comerciais ou governamentais podem diferir em termos da sua gama de características, tais como idade, condição socioeconômica, condições de saúde, fatores de risco, e outras potenciais variáveis de confusão. Vários fatores nos sistemas de serviços de saúde e programas de seguro, tais como estratificação de medicamentos (e.g., primeira linha, segunda linha), decisões indicadas em formulários, e cobertura dos pacientes, podem influenciar o grau com o qual pacientes submetidos a uma dada terapia em um sistema de serviços de saúde poderá diferir em termos de gravidade da doença, ou outras características da doença com relação aos pacientes submetidos à mesma terapia em um outro sistema de serviços de saúde. Também é importante identificar se as fontes de dados cobrem todas as populações relevantes para o estudo se tais fontes tiverem de ser usadas para examinar a hipótese do estudo.</p>	<p>(EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2021; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2021d)</p>

Critérios para solicitações de registro usando RWE	Considerações para as questões OU Fonte de Dados	Guia ou diretrizes de referência
Application and documentation submitted		
	<p>Como as populações de estudos da vida real são diversas se comparadas aos ensaios clínicos, estratégias para lidar com diferenças e vieses subjacentes na população do estudo para equilibrar os grupos e torná-los comparáveis é fundamental. Nesse contexto, o uso de várias estratégias farmacoepidemiológicas e estatísticas no desenho e análise dos estudos, tais como correspondência entre pontuações de propensão, ponderação inversa de probabilidades e regressões multivariadas, podem ser consideradas e incluídas em detalhe na documentação do estudo (e.g., protocolo e plano de análises estatísticas do estudo).</p> <p>Recomendações:</p> <ul style="list-style-type: none"> • O motivo para selecionar fontes particulares de dados para lidar com as hipóteses específicas. Análises preliminares e de viabilidade realizadas antes de estudo para avaliar a fonte de dados selecionada com relação às fontes alternativas podem ser resumidas. • Informações básicas sobre o sistema de serviços de saúde, incluindo (se disponível) qualquer método de diagnóstico especificado e tratamentos preferenciais para a doença de interesse, e o grau com que tais informações são coletadas e validadas nas fontes de dados propostas • Uma descrição das práticas de prescrição e uso no sistema de serviços de saúde (se disponível), incluindo para indicações, formulações, e doses aprovadas. • Uso da devida metodologia para ajustar/equilibrar os grupos 	
<p>Estudos de Registro como suporte às RWE para solicitação de registro</p> <p>Estudos de Registro podem ser usados para apoiar a solicitação de registro?</p>	<p>Sim. Um registro é definido como um sistema organizado que coleta dados clínicos e outros dados em um formato padronizado para uma população definida por uma doença em particular. Os dados de registro coletados inicialmente para uma finalidade (e.g., para obter informações clínicas abrangentes sobre pacientes com uma doença em particular) podem ou não ser adequados para uso para uma outra finalidade (e.g., para examinar uma associação medicamento-desfecho em um subconjunto de tais pacientes). Os dados devem possuir confiabilidade: precisão, integridade, origem comprovada, e rastreabilidade.</p> <p>Os patrocinadores interessados em usar um registro específico como fonte de dados para apoiar uma decisão regulatória devem reunir-se com a divisão relevante da agência regulatória antes de realizar um estudo que possa incluir dados de registro.</p> <p>Os patrocinadores devem apresentar protocolos e planos de análises estatísticas para revisão e comentário por parte da agência antes de realizar um estudo intervencional ou não intervencional ao incluir dados de registros.</p> <p>A aceitabilidade de estudos baseados em registros como fonte de evidências para fins regulatórios depende de vários fatores associados ao procedimento de avaliação regulatória específico para o produto medicinal em questão, as características e os objetivos do relativo registro, e o desenho e plano analítico do estudo proposto. É recomendável fazer consultas antecipadas junto às autoridades competentes quando um estudo baseado em registros for proposto para ser usado, e os protocolos do estudo devem ser publicados.</p>	<p>(EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2018; 2021; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2021e)</p>
<p>Situações/Aplicações onde RWE podem ser usadas em solicitações de registro (não limitado aos dados do registro)</p> <p>Quando RWE podem ser submetidas à ANVISA para fins regulatórios?</p>	<p>Solicitações de registro relevantes podem incluir RWE usadas para apoiar os objetivos do estudo, tais como nos seguintes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para corroborar a segurança e/ou eficácia de um produto não aprovado anteriormente pela agência • Para apoiar mudanças na rotulagem de um produto aprovado, incluindo: <ul style="list-style-type: none"> - Acrescentar ou modificar uma indicação - Modificar dose, regime de dosagem, ou rota de administração - Expandir a indicação rotulada do produto para uma nova população - Acrescentar informações comparativas sobre eficácia - Acrescentar ou modificar informações sobre segurança - Outra mudança na rotulagem • Para apoiar ou satisfazer um requisito pós-comercialização (PMR)/compromisso pós-comercialização (PMC) 	<p>(EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2018; 2021; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2022b)</p>

Gestão e qualidade dos dados

Point of analysis	Data Source	Reference guide or guidelines
Application and documentation submitted		
<p>Gestão e qualidade dos dados: apresentação e considerações</p> <p>A gestão e a garantia de qualidade dos Dados de Vida Real são apresentadas na documentação?</p>	<p>O ponto forte de um RWE apresentado em apoio a uma decisão regulatória depende da metodologia e da confiabilidade do estudo clínico (acréscimo de dados e controle de qualidade dos dados (garantia dos dados)) e da relevância dos dados subjacentes. Dados devem ser selecionados com base na sua adequação para lidar com questões regulatórias específicas. Embora as avaliações de confiabilidade considerem se os códigos ou combinações de códigos representam de forma adequada os conceitos médicos subjacentes que eles devem representar, a avaliação da sua relevância considera se os dados são adequados para a finalidade pretendida e incluir uma avaliação se os dados capturam dados relevantes sobre exposição, desfechos, e regressores. Embora diferentes fontes de RWD tenham diferentes pontos fortes e limitações, a seleção de fontes de RWD apropriadas deve ser feita com base na questão regulatória de interesse, e os dados devem ser coletados e mantidos de modo a proporcionar um nível apropriado de confiabilidade. A disponibilidade e qualidade dos dados, assim como potenciais vieses, variarão de acordo com uma série de fatores, incluindo prevalência da doença, cobertura dos serviços de saúde, níveis de complexidade do atendimento coberto pela fonte de dados (e.g., cuidados primários, cuidados secundários, etc.). Métodos e medidas específicas devem ser guiados pela análise de viabilidade e ser selecionados tendo em vista minimizar o risco de resultados de estudo inválidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A validade de qualquer processo de limpeza, extração e transformação de dados deve ser verificada e monitorada. • Verificações da qualidade dos dados usados no estudo devem ser realizadas para alertar sobre valores errados, ausentes ou fora da faixa de pesquisa e inconsistências lógicas, e disparar uma imediata verificação dos dados e medidas de reparação se necessário. • Em estudos com coleta de dados primários, os vários fatores (e.g., recursos humanos ou materiais limitados ou treinamento inadequado) que influenciam a qualidade devem ser identificados e tratados para preservar a integridade do estudo. <p>Para aumentar as chances de obter dados confiáveis, é necessário garantir que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Os dados sejam obtidos de forma consistente, usando definições claras e regras preestabelecidas, e garantir que um dicionário de dados esteja disponível. • Avaliações periódicas da consistência dos dados devem ser realizadas para melhorar a precisão dos resultados. • Informações suficientes sobre a doença, produtos de interesse, desfechos e variáveis de confusão devem ser corretamente identificadas e estar disponíveis na fonte de dados. <p>Há muitos desafios para padronizar dados de vida real, tais como: (a) variedade das fontes e formatos inconsistentes; (b) diferenças entre as fontes de dados que capturam terminologia e formatos para representar elementos de dados similares ou idênticos; (c) ampla gama de métodos e algoritmos usados para criar conjuntos de dados utilizados para agregar dados, etc.</p> <p>Portanto, todos os métodos de transformação de dados brutos e curadoria de dados devem ser detalhados em documentos e processos padronizados. Além disso, evidências devem ser geradas de forma transparente e com integridade, desde o planejamento até a realização e preparação do relatório do estudo.</p> <p>Os métodos usados no estudo devem ser descritos em suficiente detalhe, protegendo ao mesmo tempo a privacidade dos pacientes, para possibilitar a reprodutibilidade das descobertas usando a mesma base de dados de vida real. As RWE específicas do estudo devem ser rastreáveis com relação à fonte dos dados. Conjuntos de dados específicos do estudo devem ser disponibilizados para revisores para avaliar a qualidade dos dados e para fins de auditoria.</p> <p>O método de coleta de dados aplicado deve ser descrito de forma clara no protocolo do estudo, pois isso terá implicações com relação a potenciais fontes de viés e variáveis de confusão, recuperação adequada de dados ausentes, e requisitos para reporte de segurança.</p> <p>A gestão da qualidade dos dados específicos do estudo deve ser definida e implementada de forma prospectiva com uma abordagem baseada em riscos, e pode incluir verificação e monitoramento da validade de qualquer processo de limpeza, extração e transformação de dados; verificações de qualidade para alertar sobre valores errados, ausentes ou fora da faixa de pesquisa e inconsistências lógicas; e a identificação de vários fatores que possam influenciar a qualidade e integridade do estudo.</p> <p>Um plano de análises estatísticas descritivas ou baseadas em hipóteses é essencialmente definido em um documento separado como complemento do protocolo do estudo e do protocolo do registro. Mudanças na análise estatística pré-especificada devem ser refletidas através de uma emenda ao protocolo do estudo. Todas as mudanças devem ser apresentadas no relatório do estudo.</p> <p>Nesse contexto, é aconselhável usar os seguintes documentos chave para garantir um processo bem documentado e metodologicamente robusto: protocolo do estudo, plano de análises estatísticas e plano de gestão de dados.</p> <p>Portanto, todos os métodos de transformação de dados brutos e curadoria de dados devem ser detalhados em documentos e processos padronizados; se os dados envolverem um terceiro (e.g., fornecedor de dados), deve ser implementada uma coordenação com tal terceiro sobre aspectos relevantes.</p>	<p>(EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2018; 2021; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2021b; 2022a; GLIKLICH; LEAVY, 2020)</p>
<p>Quadro Geral de requisitos regulatórios</p> <p>O estudo atende aos requisitos regulatórios (coleta e monitoramento de dados, Boas Práticas Clínicas)?</p>	<p>A Autoridade de Saúde deve considerar como examinar os requisitos regulatórios aplicáveis aos dados de ensaios clínicos randomizados que são integrados ao sistema de serviços de saúde e estudos observacionais quando forem utilizados para gerar RWE para a tomada de decisões regulatórias. Por exemplo, o uso de monitoramento central e baseado em riscos para ensaios clínicos que são integrados ao sistema de serviços de saúde.</p> <p>Uma decisão antecipada a ser tomada ao desenhar um estudo com RWE é a fonte com relação ao método de coleta: coleta de dados secundários, onde os dados para o estudo já estão disponíveis e são extraídos de um conjunto de dados, e coleta de dados primários, onde dados são gerados para estudo capturando informações de interesse diretamente de pacientes conforme elas chamem a atenção do investigador. Em alguns desenhos de estudo específicos (e.g. coorte ambispectiva), ambos os métodos de coleta de dados podem ser combinados. Essa opção tem implicações para o reporte de segurança e deve ser especificada de forma clara no protocolo do estudo.</p>	<p>(EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2018; 2021; EUROPEAN NETWORK OF CENTRES FOR PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND PHARMACOVIGILANCE, 2022; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018; INTERNATIONAL SOCIETY OF PHARMACOEPIDEMIOLOGY, 2015; STROBE, 2022)</p>

Point of analysis	Data Source	Reference guide or guidelines
Application and documentation submitted		
	<p>O protocolo do estudo deve seguir as recomendações das listas de verificação de qualidade padrão, tais como STROBE e Boas Práticas Farmacoepidemiológicas (GPP), ou outros modelos locais aplicáveis. O protocolo também deve fornecer detalhes sobre os mecanismos implementados para identificar e coletar dados ausentes, assim como estratégias para lidar com dados ausentes e, no caso de desenhos prospectivos, minimizar o número de pacientes perdidos para acompanhamento.</p> <p>O protocolo deve fornecer um cálculo do tamanho das amostras com base no objetivo primário e nos desfechos, e a viabilidade de alcançar esse tamanho das amostras na fonte de RWD também deve ser avaliada usando pressupostos conservadores (ou uma análise de viabilidade prévia), tanto em termos do número de pacientes (considerando os critérios de inclusão e exclusão) quanto em termos da duração do acompanhamento com base nas premissas das perdas para acompanhamento.</p> <p>A estrutura e o conteúdo do protocolo do estudo devem seguir os requisitos regulatórios já existentes e devem aplicar os melhores padrões metodológicos, incluindo se aplicável aqueles descritos pelo Guia da ENCePP sobre Padrões Metodológicos em Farmacoepidemiologia.</p>	
<p>Padronização de Procedimentos</p> <p>Há uma padronização nos critérios de diagnóstico? Medidas de desfecho? Procedimentos para acompanhamento de pacientes?</p>	<p>Para processar RWD de forma eficiente e apresentá-las para avaliação da agência regulatória do setor de saúde, dados padrão adequados são necessários. Um dado padrão é um conjunto de regras sobre como um tipo particular de dados deve ser estruturado, definido, formatado, ou intercambiado entre sistemas de computadores. Dados padrão tornam as solicitações de registro previsíveis e consistentes, e têm uma forma que um sistema de tecnologia da informação ou ferramenta científica é capaz de usar. Para trabalhar com RWD de várias fontes, talvez seja necessário colocar os dados em um formato comum, às vezes denominado modelo de dados comum (CDM), com uma representação comum (terminologias, vocabulários, esquemas de codificação).</p> <p>Também, em contextos da vida real as definições podem variar segundo cada fonte de dados e área terapêutica. Portanto, o uso de definições claras e diretas usadas para o diagnóstico, desfechos, acompanhamento de pacientes e outros deve ser muito bem descrito no protocolo, para garantir um resultado reprodutível. Como a disponibilidade dos dados variará de acordo com a fonte de dados, é aconselhável que tais definições sejam alinhadas com a literatura publicada e com os especialistas HCP locais.</p>	<p>(FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018; 2021b)</p>
<p>Qualidade e aplicabilidade de RWD em Controles Externos</p> <p>Como garantir a qualidade e aplicabilidade de RWD em controles externos?</p>	<p>Controles externos (e.g., controles históricos) são um possível tipo de braço de controle em um estudo adequado e bem controlado. No passado, os controles externos utilizavam dados de ensaios clínicos anteriores tradicionais, mas RWD têm sido cada vez mais usados como base para controles externos. O uso de controles externos tem suas limitações, incluindo dificuldades para selecionar de forma confiável uma população comparável devido às potenciais mudanças nas práticas médicas, falta de critérios de diagnóstico padronizados ou medidas de desfecho equivalentes, e variabilidade nos procedimentos de acompanhamento. Essas potenciais fontes de vieses e variáveis de confusão devem ser consideradas com atenção nos controles externos ao usar RWE.</p> <p>Além disso, braços de controle híbridos com RWE e ensaios clínicos com placebo/padrão de atendimento médico e dados de ensaios pragmáticos podem surgir como novas abordagens e devem ser descritos em detalhe, incluindo comparabilidade, capacidade de agregar ou agrupar dados, análises de sensibilidade pré-especificadas, e considerações sobre o tamanho das amostras.</p>	<p>(FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018)</p>
<p>Características da fonte de dados de vida real que podem melhorar a chance de obter um resultado válido</p> <p>Quais são as características da fonte de dados de vida real que podem melhorar a chance de obter um resultado válido?</p>	<p>Compreender todos os aspectos da fonte de RWD: a fonte de dados usada (incluindo o modo como os dados são coletados, e quais vieses estão envolvidos), a qualidade dos dados (incluindo o grau de inexistência com relação a variáveis chave e os motivos da sua inexistência); o desenho e o protocolo do estudo e o plano de análises estatísticas, e se isso responde a questão da pesquisa; os desfechos usados para o estudo, e se eles são relevantes e foram validados, se os resultados do estudo são plausíveis e generalizáveis para a população de interesse.</p> <ul style="list-style-type: none"> Análise da disponibilidade no registro ou outra fonte de RWD dos elementos essenciais dos dados necessários para o período de estudo planejado (como a disponibilidade de elementos de dados poderá variar ao longo do tempo), incluindo variáveis de confusão relevantes e variáveis que modificam o efeito, se são mapeadas com relação a qualquer terminologia padrão (e.g., MedDRA, SNOMED-CT) ou modelo de dados comum (e.g. OMOP CDM), a frequência do seu registro e a capacidade de coletar qualquer elemento de dados adicional ou introduzir métodos adicionais de coleta de dados se necessário; Análise da qualidade, integridade e cronologias dos elementos de dados disponíveis necessários para o estudo, incluindo informações sobre dados ausentes e possíveis imputações de dados, risco de duplicação de dados sobre o mesmo paciente, resultados de qualquer verificação ou validação realizada (e.g. através de uma auditoria), análise das diferenças entre os vários registros disponíveis na rede e seu possível impacto sobre a integração dos dados, descrição dos métodos aplicados para interligação dos dados conforme seja aplicável, e possíveis medidas de interoperabilidade que possam ser adotadas. <p>A qualidade dos dados inclui quatro componentes principais.</p> <ul style="list-style-type: none"> Consistência: os formatos e definições das variáveis são consistentes ao longo do tempo, entre todos os centros de um registro e entre todos os registros de uma rede de registros. Integridade: a inclusão de pacientes é maximizada; o atrito com pacientes é minimizado e informações completas sobre um conjunto essencial de dados são registradas para todos os pacientes elegíveis com a minimização de dados ausentes. Precisão: os dados disponíveis no registro ou outra fonte de RWD são uma representação válida das informações disponíveis sobre os pacientes para o profissional de saúde, e.g., dados disponíveis em prontuários médicos ou resultados de testes laboratoriais; Onde os dados do registro forem uma compilação ou duplicação de registros médicos eletrônicos no ponto de atendimento, a precisão deverá se basear em uma verificação do procedimento de extração e carregamento de dados. Pontualidade: há um registro pontual e reporte de dados e atualizações de dados, com base no seu uso pretendido em conformidade com um procedimento acordado. 	<p>(EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2021; GLIKLICH; LEAVY, 2020; MIKSAD; ABERNETHY, 2018; NATIONAL INSTITUTE OF HEALTHCARE EXCELLENCE, 2021)</p>

Point of analysis	Data Source	Reference guide or guidelines
Application and documentation submitted		
<p>Características das RWE (desenho e análise do estudo) que podem melhorar a chance de obter um resultado válido</p> <p>Quais são as características das RWE do desenho e análise do estudo que podem melhorar a chance de obter um resultado válido?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Descrição dos processos implementados para a identificação de eventos adversos e reporte imediato de reações adversas suspeitas que possam ocorrer durante os tratamentos, e capacidade de introduzir processos adicionais para sua coleta e reporte se necessário. • Estimativa do tamanho do estudo e análise do tempo necessário para concluir o recrutamento de pacientes para o estudo clínico, fornecendo os dados disponíveis sobre o número de centros envolvidos com o(s) registro(s) ou outra fonte de RWD, números de pacientes registrados e pacientes ativos, número de novos pacientes recrutados por mês/ano, número de pacientes expostos ao(s) produto(s) medicinal(ais) de interesse, duração do acompanhamento, dados ausentes e perdas para acompanhamento, necessidade e possibilidade de obter consentimento informado. • Avaliação de qualquer potencial viés nas informações, viés na seleção em potenciais fontes de RWD devido aos critérios de inclusão/exclusão dos centros (e.g., cuidados primários, secundários ou terciários) e pacientes, potencial viés associado ao período do estudo entre os registros e em cada registro, e potencial viés devido à perda para acompanhamento. • Avaliação de qualquer potencial variável de confusão que possa surgir, especialmente se alguns elementos de dados não puderem ser coletados ou medidos. • Questões analíticas que possam surgir com base nas características dos dados e no desenho do estudo. • Qualquer questão relativa à privacidade de dados, possíveis limitações com relação ao consentimento informado, e questões associadas à governança tais como acesso a dados, compartilhamento de dados e fonte de financiamento. • Avaliação geral da adequação da fonte de dados RWD (registro, EHR, ou reivindicações) para o estudo específico, considerando qualquer informação ausente sobre os aspectos citados acima. <p>Para avaliar adequadamente os resultados de um estudo não intervencional ou com RWE em apoio a uma solicitação de registro para comercialização, a agência deve estar confiante que fontes de dados ou bases de dados em particular não foram selecionadas, ou que análises específicas não foram realizadas, para favorecer uma certa conclusão. Portanto, o protocolo e o plano de análises estatísticas devem ser concluídos antes de realizar as análises pré-especificadas listadas no protocolo e no plano de análises estatísticas. O patrocinador deve fornecer evidências de que o protocolo e o plano de análises estatísticas foram concluídos antes de revisar os dados de desfecho de um estudo e antes de realizar as análises pré-especificadas. Além disso, todas as revisões do protocolo devem ser marcadas com os dados relevantes, e a fundamentação de cada mudança deve ser fornecida.</p> <p>Os patrocinadores devem descrever no protocolo do estudo todas as fontes de dados acessadas ao desenhar o estudo, assim como os resultados das avaliações de viabilidade ou análises exploratórias daquelas fontes de dados. Os patrocinadores devem fornecer uma justificativa para selecionar ou excluir fontes de dados relevantes do estudo. Também é recomendável que os patrocinadores gerem trilhas de auditoria nos seus conjuntos de dados que possam rastrear o acesso a, e as análises realizadas em, fontes de dados relevantes.</p> <p>Para garantir transparência com relação ao desenho do estudo, sugerimos enfaticamente que os patrocinadores publiquem seus protocolos do estudo em um site de Internet disponível para o público, tal como ClinicalTrials.gov ou a página de Internet da Rede Europeia de Centros de Farmacoepidemiologia e Farmacovigilância (ENCePP) para possibilitar estudos pós-autorização.</p> <p>Se certos RWD pertencerem a e forem controlados por terceiros, os patrocinadores devem celebrar acordos com aquelas partes para garantir que todos os dados relevantes em nível de cada paciente possam ser fornecidos à agência, e que os dados fonte necessários para verificar os RWD estejam disponíveis para inspeção conforme o caso.</p> <p>Os patrocinadores devem garantir que os RWD e os relativos códigos e algoritmos de programação submetidos para fins regulatórios sejam documentados, bem anotados, e completos, o que permitirá que a agência replique a análise do estudo usando o mesmo conjunto de dados e a mesma abordagem analítica.</p>	<p>(DREYER; BRYANT; VELENTGAS, 2016; EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2021; EUROPEAN NETWORK OF CENTRES FOR PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND PHARMACOVIGILANCE, 2022; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2021a; HEALTH CANADA, 2019; HIGGINS JPT, 2022; RECORD ; STROBE, 2022)</p>
<p>Qual análise de sensibilidade e diagnóstico estatístico devem ser pré-especificados para estudos observacionais usando Dados de Vida Real para gerar Evidências da Vida Real quanto à eficácia?</p>	<p>As análises de sensibilidade devem explorar a robustez das estimativas relativas aos objetivos primários e análises de interesse sobre desvios dos pressupostos e limitações subjacentes aos dados. O Guia da ENCePP sobre Padrões Metodológicos em Farmacoepidemiologia apresenta os métodos para lidar com vieses e ajustar as variáveis de confusão relevantes em estudos observacionais, com RWE, ou não intervencionais.</p>	<p>(BAUMFELD ANDRE; REYNOLDS; CAUBEL; AZOULAY et al., 2020; EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2021)</p>

Conclusões e direções futuras

Essa foi a primeira sugestão de um Quadro Geral para RWE para solicitação de registro proposta no contexto brasileiro. Trata-se de um tópico dinâmico e em evolução constante no mundo todo e entre as diferentes agências regulatórias, portanto é altamente recomendável que este documento seja constantemente revisado e atualizado (se necessário), em intervalos anuais e com base na literatura publicada, com exemplos práticos (casos), e que ele seja adaptado ao cenário regulatório brasileiro.

Referências

BAKKER, E.; PLUESCHKE, K.; JONKER, C. J.; KURZ, X. et al. Contribution of Real-World Evidence in European Medicines Agency's Regulatory Decision Making. *Clin Pharmacol Ther*, 17 de outubro de 2022.

BAUMFELD ANDRE, E.; REYNOLDS, R.; CAUBEL, P.; AZOULAY, L. et al. Trial designs using real-world data: The changing landscape of the regulatory approval process. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 29, n. 10, p. 1201-1212, 2020.

BOLISLIS, W. R.; FAY, M.; KUHLER, T. C. Use of Real-world Data for New Drug Applications and Line Extensions. *Clin Ther*, 42, n. 5, p. 926-938, Maio de 2020.

DREYER, N. A.; BRYANT, A.; VELENTGAS, P The GRACE Checklist: A Validated Assessment Tool for High Quality Observational Studies of Comparative Effectiveness. *J Manag Care Spec Pharm*, 22, n. 10, p. 1107-1113, Outubro de 2016.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Big Data Steering Group (BDSG): 2020 report. : EMA 202.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Discussion paper: Use of patient disease registries for regulatory purposes - methodological and operational considerations. : EMA 2018.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Guideline on registry-based studies. : EMA 2021.

EUROPEAN NETWORK OF CENTRES FOR PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND PHARMACOVIGILANCE. ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology. 2022.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Real World Evidence Program. : FDA 2018.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products Guidance for Industry. : FDA 2019.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Clinical Outcome Assessment (COA): Frequently Asked Questions. : FDA 2020.

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 Product. 2021a.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data Guidance for Industry. : FDA 2021b.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-new-use-transplant-drug-based-real-world-evidence>. 2021c. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-new-use-transplant-drug-based-real-world-evidence>.

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. 2021d.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Real-World Data: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products Guidance for Industry. : FDA 2021e.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Study Data Standards Resources. 2022a.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drug and Biological Products. : FDA 2022b.

FRANKLIN, J. M.; GLYNN, R. J.; MARTIN, D.; SCHNEEWEISS, S. Evaluating the Use of Nonrandomized Real-World Data Analyses for Regulatory Decision Making. *Clin Pharmacol Ther*, 105, n. 4, p. 867-877, Abil de 2019.

FRANKLIN, J. M.; PLATT, R.; DREYER, N. A.; LONDON, A. J. et al. When Can Nonrandomized Studies Support Valid Inference Regarding Effectiveness or Safety of New Medical Treatments? *Clin Pharmacol Ther*, 111, n. 1, p. 108-115, Janeiro de 2022.

GLIKLICH, R. E.; LEAVY, M. B. Assessing Real-World Data Quality: The Application of Patient Registry Quality Criteria to Real-World Data and Real-World Evidence. *Ther Innov Regul Sci*, 54, n. 2, p. 303-307, Março de 2020.

HEALTH CANADA. Elements of Real World Data/ Evidence Quality throughout the Prescription Drug Product Life Cycl. : Health Canada 2019.

HIGGINS JPT, T. J., CHANDLER J, CUMPSTON M, LI T, PAGE MJ, WELCH VA. Assessing risk of bias in a non-randomized study. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3*: Cochrane, 2022.

INNOVATIVE MEDICINES INITIATIVE. GetReal initiative. 2020. Disponível em: <https://www.imigetrealeu/GetReal-Initiative>.

INTERNATIONAL SOCIETY OF PHARMACOEPIDEMOLOGY. Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP). : ISPE 2015.

JOHNSTON, K. M.; LAKZADEH, P.; DONATO, B. M. K.; SZABO, S. M. Methods of sample size calculation in descriptive retrospective burden of illness studies. *BMC Med Res Methodol*, 19, n. 1, p. 9, 9 de janeiro 2019.

MARCHENKO, O.; RUSSEK-COHEN, E.; LEVENSON, M.; ZINK, R. C. et al. Sources of Safety Data and Statistical Strategies for Design and Analysis: Real World Insights. *Ther Innov Regul Sci*, 52, n. 2, p. 170-186, Março de 2018.

MEDICINES & HEALTHCARE PRODUCTS REGULATORY AGENCY. MHRA guideline on randomised controlled trials using real-world data to support regulatory decisions. : MHRA 2021.

MIKSAD, R. A.; ABERNETHY, A. P. Harnessing the Power of Real-World Evidence (RWE): A Checklist to Ensure Regulatory-Grade Data Quality. *Clin Pharmacol Ther*, 103, n. 2, p. 202-205, Fevereiro de 2018.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTHCARE EXCELLENCE. Data and Analytics Methods and Standards Programme and Implementation Update. : NICE 2021.

PETRACCI, F.; GHAI, C.; PANGILINAN, A.; SUAREZ, L. A. et al. Use of real-world evidence for oncology clinical decision making in emerging economies. *Future Oncol*, 17, n. 22, p. 2951-2960, Agosto de 2021.

RECORD. Reporting of studies conducted using observational routinely-collected data.

STROBE. STROBE - Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology. 2022. Disponível em: <https://www.strobe-statement.org/>.

WANG, S. V.; PINHEIRO, S.; HUA, W.; ARLETT, P et al. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real world evidence studies. *BMJ*, 372, p. m4856, 12 de janeiro de 2021.

XIA, A. D.; SCHAEFER, C. P.; SZENDE, A.; JAHN, E. et al. RWE Framework: An Interactive Visual Tool to Support a Real-World Evidence Study Design. *Drugs Real World Outcomes*, 6, n. 4, p. 193-203, Dezembro de 2019.

Anexo I. Exemplos de solicitações de registro usando RWD e/ou RWE

Tipo de Estudo	Produto	Indicação	FDA		EMA	
			Aprovação	Extensão de Rótulo	Aprovação Condicional	Aprovação
Pragmático	Invega Sustenna	Esquizofrenia		✓(2018)		
Comparadores Externos	Bavencio	Carcinoma metastático de células de Merckel	✓(2017) Acelerada		✓(2017)	
	Brineura	Doença de Batten em Crianças	✓(2017)			✓(2017)
	Yescarta	Linfoma difuso de grandes células B	✓(2017)			✓(2018)
	Kymriah	Linfoma difuso de grandes células B				✓(2018)
	Omegaven	Colestase associada à nutrição parenteral	✓(2018)			
	Blinicyto	Leucemia linfoblástica aguda precursora de células B na 1ª/2ª remissão completa com MRD > 0.1%		✓(2018)		✓(2019)
	Zalmoxis	Tratamento adjuvante em transplante de células-tronco hematopoiéticas haploidênticas (HSCT)			✓(2016) *Interrompido em 2019	
Estudos Observacionais	Tepadina	Talassemia beta pediátrica de classe 3		✓(2017)		
	Lutathera	Positivo para SSTR (GEP-NETs)	✓(2018)			✓(2017)
	Ibrance	Câncer de mama HR+, HER2- avançado / metastático em homens		✓(2019)		
	Soliris	Hemoglobinúria paroxística noturna independente de transfusão				✓(2017) Extensão
	Prograf	Uso em combinação com outros medicamentos imunossupressores para prevenir rejeição de órgãos em pacientes adultos e pediátricos que receberam transplante de pulmão.	✓(1994)	✓(2021)		

Fonte: (BAUMFELD ANDRE; REYNOLDS; CAUBEL; AZOULAY et al., 2020; BOLISLIS; FAY; KUHNER, 2020; FOOD AND DRUG

Contém Recomendação Não Vinculante

Apêndice: amostra de apresentação das informações a serem incluídas em solicitações de registro contendo RWD/RWE

A tabela abaixo representa um exemplo de como patrocinadores e requerentes podem identificar uma solicitação de registro contendo dados de vida real (RWD)/evidências de vida real (RWE) como parte da sua carta de apresentação que acompanha tais solicitações de registro junto à FDA.

<p>Informações Gerais</p> <p>Nome genérico/proprietário do produto: _____</p> <p>Doença/condição médica: _____</p>
<p>Objetivos ao Usar RWD/RWE como Parte da Solicitação de Registro (selecionar todas as opções aplicáveis)</p> <p><input type="checkbox"/> Para corroborar a segurança e/ou eficácia de um produto não aprovado anteriormente pela FDA</p> <p><input type="checkbox"/> Para apoiar mudanças na rotulagem de um produto aprovado, incluindo:</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Acrescentar ou modificar uma indicação<input type="checkbox"/> Modificar dose, regime de dosagem, ou rota de administração<input type="checkbox"/> Expandir a indicação rotulada do produto para uma nova população<input type="checkbox"/> Acrescentar informações comparativas sobre eficácia<input type="checkbox"/> Acrescentar ou modificar informações sobre segurança<input type="checkbox"/> Outra mudança na rotulagem — especificar: _____ <p><input type="checkbox"/> Para apoiar ou satisfazer um requisito pós-comercialização (PMR)/compromisso pós-comercialização (PMC)</p>
<p>Desenhos de Estudo Usando RWD para Gerar RWE (selecionar todas as opções aplicáveis)</p> <p><input type="checkbox"/> Ensaio controlado randomizado com elementos pragmáticos e elementos que utilizam RWD para complementar um braço de controle</p> <p><input type="checkbox"/> Ensaio de braço único que usa RWD em um braço de controle externo</p> <p><input type="checkbox"/> Estudo não intervencional (observacional)</p> <p><input type="checkbox"/> Outro desenho de estudo — especificar: _____</p> <p>_____</p>
<p>Fontes de RWD Usadas para Gerar RWE (selecionar todas as opções aplicáveis)</p> <p><input type="checkbox"/> Dados de registros eletrônicos de saúde</p> <p><input type="checkbox"/> Dados de solicitações de reembolso médico</p> <p><input type="checkbox"/> Dados de produtos, doenças, ou de outros registros</p> <p><input type="checkbox"/> Dados de tecnologias digitais de saúde em contextos não associados a pesquisas</p> <p><input type="checkbox"/> Outras fontes de dados (e.g., questionários) que possam informar sobre o estado de saúde — especificar:</p> <p>_____</p>