

Capítulo 6

Princípios da Economia da Saúde e Estudos de Vida Real (*Real World Evidence*) complementares aos Ensaio Clínicos

Fabiana Gatti

Pesquisa clínica, Economia da saúde e Estudos de vida real: no processo de decisão em saúde

Neste capítulo, vamos primeiro entender o papel da economia da saúde para a medicina, é a partir dos dados clínicos que a economia da saúde desenvolve suas análises, as quais são fundamentais para que as tecnologias em saúde cheguem aos pacientes, como novos medicamentos, posto que as análises econômicas são etapas fundamentais para a decisão do reembolso de tecnologias no sistema de saúde. A geração de evidências vem da pesquisa clínica e é fundamental que as duas áreas atuem em conjunto para o desenvolvimento do valor da tecnologia para o paciente, ou seja, incluindo custos e desfechos clínicos (MANNNS, 2009).

Quando falamos dessas tecnologias seu objetivo é a melhoria da saúde. Entre os tipos de tecnologias podemos citar as medidas preventivas, tratamentos não farmacológicos e farmacológicos e procedimentos médicos. A decisão da assistência médica frente aos fabricantes sobre quais tecnologias adotar está baseada em uma série de necessidades como as dos pacientes, segurança, eficácia, efetividade, eficiência, impacto no orçamento, relação custo-benefício da tecnologia em comparação com opções de tratamento existentes. Sendo assim, a tomada de decisão em saúde é um processo complexo que ocorre ao longo de um continuum e que começa com a geração de evidências seguida de deliberação sobre cada intervenção específica e depois a comunicação da decisão resultante para os *stakeholders* (KERNIK, 2003).

Antes do lançamento de um produto, os tomadores de decisão da assistência médica dependem de fabricantes para gerar evidências para novas intervenções. Falta de evidência apropriada para quantificar a eficácia e segurança de novos compostos e limitações de acessibilidade (ou seja, ausência de dados publicados ou acessíveis) e usabilidade (ou seja, aplicabilidade das evidências fornecidas pela indústria ou academia que podem contribuir para a formulação de políticas, para registro de um produto, por exemplo) foram identificados como barreiras para a tomada de decisões informadas em

saúde. Essas barreiras lembram que tanto os provedores dos serviços de saúde, quanto os fabricantes das tecnologias e os pacientes, abordam o processo da tomada de decisão com diferentes perspectivas e metas. Mesmo com uma qualidade ou quantidade adequada de evidências, os dados também precisam ser avaliados pelos atores que desenvolvem as políticas públicas de saúde (KERNIK, 2003).

A geração de evidências está no processo de pesquisa clínica, a economia da saúde faz a interface entre a medicina e a economia, nesse ponto encontra-se a relação entre as áreas. Os desfechos clínicos gerados pela pesquisa clínica são utilizados pela área de economia da saúde. E por que é importante olhar para a economia em saúde? Existem várias razões. Os recursos de saúde são finitos. É necessário fazer uma escolha sobre quais recursos usar para quais atividades. Ao optar por usar recursos para uma atividade, a oportunidade de usá-los para atividades alternativas é perdida e os benefícios associados ao melhor uso alternativo de recursos são perdidos – conceito conhecido como custo de oportunidade. Sendo assim, o objetivo da economia da saúde é garantir que as escolhas feitas tenham benefícios que superem os seus custos de oportunidade, e assim as atividades mais benéficas serão escolhidas dentro dos recursos disponíveis (KERNIK, 2003).

Para podermos entender a tendência de coletar dados econômicos durante os estudos clínicos, precisamos entender como funciona a Economia da Saúde. O propósito de qualquer avaliação econômica é informar os decisores de saúde sobre quais alternativas terapêuticas podem ser recomendadas, aprovadas para uso da população, ou reembolsadas para um grupo específico de pacientes. A mesma análise pode informar sobre preço, acesso e cobertura.

Informar aos decisores é o primeiro papel da avaliação econômica, e para a análise ser significativa é preciso considerar 4 pontos chave:

- a) quem são as alternativas terapêuticas;
- b) quais as medidas dos benefícios, ou seja, os desfechos (*outcomes*) de qualidade de vida, por exemplo, obtidos através de questionários gerais como *Health-related quality of life* (HRQoL, qualidade de vida relacionada a saúde);
- c) como os custos e benefícios de cada alternativa podem ser estimados: através da revisão sistemática das evidências, modelos analíticos de decisão são usados;
- d) quais as consequências em termos de custos adicionais: para benefícios adicionais quais os custos adicionais justificáveis (DRUMMOND et al., 2015).

Nesse contexto, a farmacoeconomia é uma disciplina recente que está pautada na economia da saúde, entendida como a avaliação econômica de medicamentos, cujas análises consideram custo e resultados para a escolha entre alternativas terapêuticas. O aumento de custos em saúde está ligado a uma série de modificações nos padrões de morbimortalidade das populações, com redução das doenças infectocontagiosas e aumento das doenças crônicas que estão relacionadas a uma gama de fatores de risco (tabagismo, alimentação, estresse, sedentarismo, entre outros) e ao processo de modernização. Estas mudanças epidemiológicas afetaram sensivelmente o panorama dos gastos com o setor da saúde, pois enquanto as doenças infectocontagiosas demandam medidas preventivas, as doenças crônicas requerem assistência secundária ou terciária, com tecnologias em saúde de alto custo. A aplicação da economia da saúde na prática clínica objetiva apontar o uso mais eficiente de recursos (SECOLI et al., 2005)

Nesse contexto há várias possibilidades de análises econômicas, as quais podem ser divididas em:

1. Análises de custo-minimização (ACM): as tecnologias são consideradas equivalentes, é feita a comparação entre custos de cada uma.
2. Análises de custo-efetividade (ACE): o resultado é descrito pelo custo por uma medida de desfecho clínico.
3. Análises de custo-utilidade (ACU): utilizam como desfecho os “anos de vida ajustados pela qualidade” (AVAQ ou QALY, *quality adjusted life years*), obtidos por meio de índices de utilidade de estados de saúde (*utilities*), o que possibilita a comparação de tecnologias de diferentes áreas, sendo recomendada como a análise de primeira escolha.
4. Análises de custo-benefício (ACB): convertem as consequências em valor monetário, sua limitação consiste na dificuldade de valorar os eventos de saúde em termos monetários (RIBEIRO et al., 2016).

Além da distribuição eficiente de recursos, outro papel importante da economia da saúde é a possibilidade de recomendar ou não uma tecnologia para ser reembolsada pelo sistema de saúde. Por exemplo, no Reino Unido, o Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (*National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) realizou 207 avaliações de tecnologias entre os anos de 2002 e 2012, com 409 recomendações. 46 tecnologias não foram recomendadas para reembolso por falta de dados disponíveis. Frequentemente, as não recomendações estão relacionadas as incertezas, muitas vezes as

agências de avaliação de tecnologias em saúde acabam ampliando os intervalos da razão de custo-efetividade incremental (*incremental cost-effectiveness ratio*, ICER, ou seja, o custo incremental para atingir determinada eficácia, relacionado a uma intervenção em comparação ao tratamento usual ou intervenção de referência). A importância de evidências robustas para economia da saúde se tornará ainda mais importante em avaliações futuras, principalmente no cenário de sistemas de saúde cada vez mais restritivos em termos econômicos (VAN NOOTEN et al., 2012).

À medida que os gastos com as tecnologias em saúde aumentam, os gestores de saúde e demais atores da cadeia do cuidado têm procurado evidências sobre o valor econômico de novos medicamentos para auxiliar na tomada de decisão sobre reembolso. Para atender a essa demanda por evidências precoces de valor, os fabricantes geralmente geram modelos econômicos a partir de estudos clínicos, opinião de especialistas ou revisão sistemática da literatura (VAN NOOTEN et al., 2012).

Essa prática de aliar dados econômicos aos estudos clínicos foi apresentada pela ISPOR (*The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research*), também conhecida como Sociedade Profissional de Economia da Saúde e Pesquisa de desfechos, em 2005, em sua primeira publicação de Boas Práticas de Análise de Custo-Efetividade (ACE) com Ensaios Clínicos, após observar que um número crescente de ensaios clínicos incluía objetivos econômicos. O mesmo relatório foi atualizado em 2015, recomendando que a coleta de dados econômicos seja totalmente integrada aos ensaios clínicos, com uso de recursos da assistência obtido diretamente dos sujeitos do estudo. As vantagens da coleta de dados econômicos integrados, conforme observado pela Força-tarefa, podem ser a melhoria da qualidade metodológica dos estudos de custo-efetividade e a maior credibilidade e utilidade para os gestores de saúde, mantendo-se o equilíbrio do tamanho da amostra, a coleta de dados e os desafios de dados de custo. Pouca evidência empírica está disponível em torno das tendências na inclusão de parâmetros econômicos em ensaios clínicos, assim como as características dos ensaios e as mudanças na inclusão de resultados econômicos ao longo do tempo (RAMSEY et al., 2015).

Dados econômicos de ensaios clínicos podem fortalecer modelos econômicos iniciais, fornecendo os principais parâmetros do modelo, e que geralmente podem vir de evidências de menor força, como é o caso de opinião de especialistas. Além disso, o uso de dados coletados e validados de acordo com um protocolo previamente especificado traz transparência aos processos. Pesquisas futuras são necessárias para entender melhor

as barreiras e os facilitadores para a inclusão dos parâmetros econômicos em ensaios clínicos, bem como o grau em que a incorporação desses dados será feita nos modelos econômicos de maneira a reduzir as preocupações dos gestores de saúde sobre transparência e questões de conflitos de interesse por parte do fabricante. Essas pesquisas informariam sobre as vantagens das estratégias iniciais de demonstração de valor focadas em coleta dos dados de recursos durante ensaios clínicos, modelagem econômica ou uma combinação dos dois (VAN NOOTEN et al., 2012).

Não se trata somente de uma melhoria na qualidade e transparência de dados dos estudos econômicos, mas também está relacionada ao processo de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), impactando dois pontos: a determinação da viabilidade de financiamento de uma nova tecnologia da saúde ou ainda de financiamento de uma pesquisa clínica. Para a primeira dessas perguntas, a análise de custo-efetividade compara os custos e benefícios (geralmente mensurados através do desfecho clínico conhecido como anos de vida ajustados pela qualidade, QALYs) das tecnologias de saúde concorrentes para identificar quais delas representam uma relação favorável entre os custos e benefícios. Já para a segunda avaliação, a análise do valor da informação (*value of information analysis* - VOIA) verifica a validade da coleta de mais informações, como a realização de mais ensaios clínicos, para reduzir a incerteza da decisão (VAN NOOTEN et al., 2012).

Estudos clínicos com desenho adaptativo e análise de custo-efetividade

Nos estudos clínicos com desenho adaptativo é possível responder a dados interinos de segurança e eficácia de várias formas, restringindo o foco do estudo ou aumentando o número de participantes, equilibrando a alocação ao tratamento ou com diferentes formas de randomização de acordo com a resposta de participantes anteriores ao tratamento (PARK et al., 2018).

O desenho adaptativo é uma abordagem inovadora para a realização de um ensaio clínico, em que ao contrário de um tamanho fixo de amostra tradicional, os dados são examinados à medida que o estudo avança para informar modificações na análise. Isso pode potencialmente salvar tempo e recursos, além de impedir que os pacientes sejam randomizados desnecessariamente. O número de projetos com métodos adaptativos aumentou de 11 por 10.000 ensaios registrados entre 2001 e 2005 para 38 por 10.000 ensaios registrados entre 2012 e 2013 (FLIGHT et al., 2020).

Projetos adaptativos e sua implementação são geralmente baseados na demonstração de eficácia clínica. Apesar de sua importância, o custo-efetividade é frequentemente uma consideração secundária. Atualmente, não está claro o quanto o uso do de ensaios de desenho adaptativo pode impactar na análise econômica da saúde (FLIGHT et al., 2020).

Existem algumas iniciativas no campo de projetos adaptativos para promover seu uso e entendimento entre a comunidade de pesquisa em saúde a seguir:

- O Grupo de Trabalho de Projetos Adaptativos, do Conselho de Pesquisa Médica, que visa aumentar implementação de projetos adaptativos através de tutorial publicado em revistas médicas, desenvolvimento de software e palestras.
- O projeto “*Adaptive CONSORT Extension (ACE)*”, visa aumentar a transparência, credibilidade e reprodutibilidade de ensaios adaptativos por desenvolvimento de um consenso estendido do CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*, Padrões consolidados de relatório de Ensaio) específicos para projetos adaptativos (FLIGHT et al., 2020).

Iniciativas para aumentar o uso do valor da informação análises incluem:

- A Sociedade de Profissionais de Economia da Saúde e pesquisa de desfechos (ISPOR) criou uma Força Tarefa de Análise para Decisões de Pesquisa, que visa desenvolver orientações de boas práticas para o uso métodos de análise do valor da informação para informar decisões de reembolso de tecnologias e a priorização de pesquisa.
- Rede Colaborativa para Valor da Informação (ConVOI), uma rede internacional que trabalha para a adoção e aplicação dos métodos de análise de valor de informação em pesquisa clínica (FLIGHT et al., 2020).

Tendências na geração de evidências ou os estudos de vida real (*Real World Evidence*)

O estudo de vida real, ou Real World Evidence (RWE) é derivado da análise dos dados coletados de um sistema de saúde fora do contexto dos ensaios clínicos randomizados (ECR). Um dos principais objetivos do RWE é entender desfechos clínicos e outros eventos em pacientes na prática clínica. O RWE complementa os ECR, que são ensaios cuidadosamente controlados para testar hipóteses específicas sobre eficácia e

segurança de medicamentos novos, os ECRs não refletem as condições clínicas do dia a dia dos pacientes. Devido ao mecanismo de coleta de dados e desenho experimental, os estudos RWE geralmente não podem produzir inferência causal definitiva por causa dos muitos fatores de variabilidade e confusão (BERGER et al., 2020).

Mas, já uma tendência de aceitação dos resultados advindos desses tipos de estudos. Os órgãos regulatórios, como o *Food and Drug Administration* (FDA, Estados Unidos), o Instituto de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE, Inglaterra), e a Agência Europeia de Medicamentos (*European Agency for the Evaluation of Medical Products*, EMA) estão trabalhando sobre o tema de estudos de vida real como um suporte no processo de análise da decisão regulatória, também conhecidos como *Real World Data* (RWD) e *Real World Evidence* (RWE). Além disso, outros atores do sistema de saúde têm interesse nesses estudos para estabelecer uma comparação de custo-efetividade, é o caso de prestadores de cuidados de saúde (hospitais, clínicas, entre outros) e gestores de saúde (governo e sistema de saúde suplementar). Esse interesse de diversos atores aumentou a importância e o papel dos estudos de vida real tanto na informação quanto no processo de decisões da assistência em saúde em todo o mundo (NAS, 2019).

As definições de RWD e RWE não tem um consenso, utilizaremos algumas fontes para distinguir os dois tipos de estudos. RWD segundo o FDA, são os dados relacionados ao estado de saúde do paciente e / ou prestação de cuidados de saúde coletados rotineiramente de uma variedade de fontes; já o RWE é a evidência clínica relativa ao uso, referente benefícios ou riscos potenciais de uma tecnologia que foi analisada por RWD, o RWE pode ser gerado por diferentes desenhos ou análises de estudos, incluindo, mas não se limitando a, ensaios clínicos randomizados, como grandes ensaios simples, ensaios pragmáticos e estudos observacionais (prospectivo e / ou retrospectivo). Segundo o Consórcio GetReal da *Innovative Medicine Initiative*: "RWD" é um termo genérico para dados sobre os efeitos de intervenções em saúde (por exemplo, benefício, risco e uso de recursos) que não são coletados no contexto de ensaios clínicos randomizados (ECR) convencionais. Em vez disso, o RWD é coletado prospectivamente e retrospectivamente a partir de observações da prática clínica de rotina. Os dados coletados incluem, entre outros, resultados clínicos e econômicos, resultados relatados pelo paciente e qualidade de vida relacionada à saúde. RWD pode ser obtido de várias fontes, incluindo registros de pacientes, registros médicos e bancos de dados de operadoras de saúde. Pela Sociedade Profissional de Farmacoeconomia e Desfechos Clínicos (ISPOR – *International Society*

for *Pharmacoeconomics and Outcomes Research*), RWD são dados usados para clínica, cobertura e pagamento tomada de decisão que não são coletadas nos ECR convencionais (NAS, 2019).

O FDA publicou um compêndio de orientação em maio de 2019, intitulado “Submissão de documentos utilizando dados do mundo real e evidências do mundo real ao FDA para medicamentos e biológicos da indústria.” De acordo com a orientação, as submissões que utilizam RWE e RWD “podem estar em diferentes formas, como novo (s) protocolo (s) para um novo medicamento, um relatório final do estudo submetido para um novo pedido medicamento ou biológico, ou ainda uma reunião que discuta o uso de RWE”. Em junho de 2019, o NICE propôs estender o uso de dados para decisões regulatórias. O NICE agora propõe estender seu uso de dados como fontes, incluindo auditorias de procedimentos, registros, pesquisas de utilização de serviços e dados de tendências nacionais (CDER, 2020; NICE, 2019).

De acordo com uma análise publicada em abril de 2019 pela Sociedade Americana de Farmacologia Clínica e a Revista *Therapeutics*, "pela perspectiva europeia, a utilização de RWD se depara com problemas operacionais, técnicos e desafios metodológicos ". Possíveis soluções incluem consideração precoce e repetida da necessidade de RWD durante o desenvolvimento de novos fármacos; financiamento de longo prazo para infraestrutura de dados; uso de componentes de dados comuns, formatos e terminologias, ou mapeamento para um sistema internacional; e descrição detalhada do desenho do estudo e dados coletados pelas fontes de dados (CAVE; KURZ; ARLETT, 2019). Segue um quadro com diferentes perspectivas sobre o uso de RWE.

Quadro 4 – Perspectivas de uso de RWE.

Referência	Ano	Resumo
Epstein et al.	2012	Uma abordagem multifuncional para geração de evidências na indústria farmacêutica, com uma perspectiva do mundo real, para agilizar a aprovação regulatória
Hughes; Kessler	2014	1. Os recursos de RWE devem convergir em uma plataforma 2. Foco restrito em áreas e mercados terapêuticos específicos mostra o valor diferencial da RWE

		3. As empresas devem promover, ampliar e aplicar o valor da RWE 4. Acelerar é um objetivo
Berger et al.	2015	O potencial de sucesso do <i>big data</i> para melhorar a assistência médica depende do desenvolvimento de políticas adequadas, especialmente relativo a abertura dos dados, bem como sua qualidade
Ronicke; Ruhl; Solbach	2015	As empresas precisam desenvolver estratégias específicas para a RWE, seja na condução ou no incentivo para crescimento
GSK U.S. Public Policy (KHOSLA et al.)	2018	A comunicação proativa do RWE poderá melhorar a assistência médica, mas a definição dos padrões robustos de pesquisa é necessária orientação regulatória
Galson; Simon	2015	A geração de RWE deve ser impulsionada pelas necessidades de assistência médica pelos tomadores de decisão. A integração da pesquisa clínica com a prática clínica deve ser facilitada para melhorar os cuidados de saúde
Quintiles IMS	2017	<i>Big data</i> com uma abordagem analítica e estratégica nas colaborações gerarão as melhores ideias com maior Transparência.

A observação contínua da epidemiologia da doença, padrões de tratamento e resultados no mundo real podem ajudar a priorizar e agilizar o desenvolvimento de novos medicamentos, com o potencial para acelerar a geração de evidências e apoiar a expansão da indicação de bula para produtos específicos. Todas as fases do desenvolvimento de medicamentos podem se beneficiar através da observação do mundo real (KHOSLA et al.).

O quadro 5 a seguir demonstra a necessidade de evidências durante todo o ciclo de vida de um produto.

Quadro 5 – Necessidade de evidências durante o ciclo de vida de uma tecnologia.

Proposta	Evidência
Perfil de produto de destino da forma	Entendendo necessidades e resultados não atendidos que são importantes para os pacientes. <ul style="list-style-type: none"> • Descrever o mercado potencial, que com decisões de preços leva a previsões ganhos futuros e informações que afetam o investimento em desenvolvimento
Desenho dos estudos de fase 3	RWE na população de pacientes, necessidade não atendida e padrão de atendimento. <ul style="list-style-type: none"> • Evidência em farmacologia, toxicologia e eficácia.
Obter registro / aprovação	Dados pré-clínicos, toxicológicos e de química farmacêutica. <ul style="list-style-type: none"> • Dados robustos de eficácia e segurança. • Estudos clínicos iniciais.
Obtenha acesso e reembolso	RWE na população de pacientes, necessidade não atendida e ônus da doença. <ul style="list-style-type: none"> • RWE sobre eficácia comparativa e custos do comparador ou padrão de atendimento. • Modelos de custo-efetividade e impacto no orçamento.
Manter o acesso e demonstrar valor continuado	RWE sobre eficácia clínica comparativa e custos. <ul style="list-style-type: none"> • Dados de resultados a longo prazo. • Dados de segurança do paciente. • Dados de adesão e utilização do paciente.

Quais os passos para desenvolver estudos de RWE de qualidade? No quadro 6 seguem os passos para o desenvolvimento de um estudo de RWE com qualidade.

Quadro 6 – Etapas da jornada do Estudo de RWE e considerações para desenvolvimento do estudo com qualidade.

Etapas da jornada do estudo RWE	Considerações
Planejamento	<ul style="list-style-type: none"> • Entender as necessidades dos decisores de saúde locais. • Colaborar com experts externos para aconselhamento sobre os desenhos dos estudos e acesso a dados de mundo real. • Gerar estudo de vida real compreensivo para acompanhar as estratégias da empresa e as necessidades locais de evidências. • Esteja ciente das limitações locais: restrições no orçamento, tempo, exposição a medicamentos; logística do estudo; disponibilidade/disposição de pacientes e pesquisadores para participar. • Determine se são necessários dados de um único país ou de vários países. • Definir a questão de pesquisa a priori, seguindo os critérios FINER (REGATIERI; ALVES; ROCHA, 2019) e PICO (RIVA et al., 2012).
Geração dos dados	<ul style="list-style-type: none"> • Selecione o desenho do estudo e a fonte de dados mais adequados para abordar a questão de pesquisa, considerando os pontos fortes e as limitações de cada um: <ul style="list-style-type: none"> - coleta de dados primária versus secundária; - abordagem prospectiva, retrospectiva ou híbrida; - randomização - descritivo versus analítico; - estudo de coorte, caso-controle ou transversal. • Avaliar os benefícios, riscos e consequências da escolha do desenho do estudo e fonte de dados para os tomadores de decisão da área de saúde.

	<ul style="list-style-type: none"> • Definir claramente os objetivos ou <i>endpoints</i> primários e secundários. • Identificar as fontes potenciais de viés ou fatores de confusão e medidas para minimizá-los. • Avaliar o potencial de dados ausentes. • Treinar equipes e pesquisadores internos e externos do estudo. • Avaliar a disponibilidade de recursos adequados para a coleta, gerenciamento e análise de dados. • Seguir os princípios de dados FAIR (WISE et al., 2019) quando apropriado. • Avaliar o monitoramento do local, a verificação dos dados de origem e os aspectos de qualidade nos dados primários.
Comunicação	<ul style="list-style-type: none"> • Metodologia do relatório e fontes de dados. • Garantir transparência na estratégia de publicações. • Comprometer-se com a publicação, independentemente dos resultados. • Seguir as diretrizes de melhores práticas, por exemplo, STROBE, MOOSE, RECORD (VANDENBROUCKE et al., 2007; STROUP et al., 2000; BENCHIMOL et al., 2015).

Legenda: FAIR: *findable, accessible, interoperable, reusable* (localizável, acessível, interoperável, reutilizável); FINER: *Feasible to answer, Interesting, Novel, Ethical, Relevant* (Possível de responder, Interessante, Novela, Ética, Relevante); PICO: *Patients, Intervention, Comparators, Outcomes* (Pacientes, Intervenção, Comparadores, Resultados); STROBE: *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology* (Fortalecendo o relato de estudos observacionais em epidemiologia); MOOSE: *Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology* (Meta-análise de estudos observacionais em epidemiologia); RECORD: *Reporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data* (Relatório de Estudos Realizados usando Dados de Saúde coletados em rotina).

Ainda temos um caminho a seguir em termos de consenso sobre o que é RWE, RWD, como desenvolver os estudos de maneira uniforme e com qualidade. Mas, já é uma tendência que vem sendo discutida como estudo complementar aos ensaios clínicos randomizados.

Referências

BENCHIMOL, E.I; SMEETH, L.; GUTTMANN, A.; HARRON, K.; MOHER, D.; PETERSEN, I. et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement. **PLoS Med.** v. 12, n. 10, p.1-22, 2015.

BERGER M.; DANIEL, G.; FRANK, K. et al. A framework for regulatory use of real-world evidence. **Duke Margolis Center for Health Policy White Paper.** 2017, Disponível em: https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/2020-03/rwe_white_paper_2017.09.06.pdf. Acesso em: 18 de julho de 2020.

BERGER, M.L.; LIPSET, C.; GUTTERIDGE, A. et al. Optimizing the leveraging of real-world data to improve the development and use of medicines. **Value Health.**, v. 18, n. 1, p. 127–30, 2015.

CAVE, A.; KURZ, X.; ARLETT, P. Real-world data for regulatory decision making: challenges and possible solutions for Europe. **Clin Pharm Ther.**, v. 106, n. 1, p. 36-39, 2019.

CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. **Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics Guidance for Industry.** Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submitting-documents-using-real-world-data-and-real-world-evidence-fda-drugs-and-biologics-guidance>. Acesso em 16 de julho de 2020.

DRUMMOND, M.F.; SCULPHER, M.J.; CLAXTON, K.; STODDART, G.L.; TORRANCE, G.W. 2015. **Methods for the economic evaluation of health care programmes.** Oxford University Press, Oxford.

EPSTEIN, R.S.; SIDOROV, J.; LEHNER, J.P. et al.: Integrating scientific and real-world evidence within and beyond the drug development process. **J Comp Eff Res.**, v. 1, suppl. 1, p. 9–13, 2012.

FLIGHT, L.; JULIOUS, S.; BRENNAN, A.; TODD, S.; HIND, D. How can health economics be used in the design and analysis of adaptive clinical trials? A qualitative analysis. **Trials**, v. 21, n. 1, p.1-12, 2020.

GALSON, S.; SIMON, G. **Real-world evidence to guide approval and use of new treatments**. National Academy of Medicine, Washington, DC. 2015. Disponível em: <https://nam.edu/wp-content/uploads/2016/10/Real-World-Evidence-to-Guide-the-Approval-and-Use-of-New-Treatments.pdf>. Acesso em 30 de julho de 2020

HUGHES, B.; KESSLER, M. **Breaking new ground with RWE: how some pharmacos are poised to realize a \$1 billion opportunity**. IMS Health White Paper. 2014. Disponível em: https://www.iqvia.com/-/media/quintilesims/pdfs/qims_breaking_new_ground_with_rwe_whitepaper.pdf; Acesso em 30 de julho de 2020.

KERNIK, D.P. Introduction to health economics for the medical Practitioner. **Postgrad Med J**, v. 79, p. 147–150, 2003.

KHOSLA, S. et al. (2018). How to cite: Khosla S, White R, Medina J et al. **Real world evidence (RWE) – a disruptive innovation or the quiet evolution of medical evidence generation?** Version 2. F1000Research 2018, 7:111 DOI: 10.12688/f1000research.13585.2

MANNS, B.J. The role of health economics within clinical research. **Methods Mol Biol.**, v. 473, p. 235-250, 2009.

NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE. **Examining the impact of real-world evidence on medical product development: Proceedings of a workshop series**. Washington, DC: The National Academies Press, 2019.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **NICE explores extending its use of data to inform its guidance.** Publicado em 25 de junho de 2019. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-exploresextending-its-use-of-data-to-inform-its-guidance>. Acesso em 16 de julho de 2020.

PARK, J.J.; THORLUND, K.; MILLS, E.J. Critical concepts in adaptive clinical trials. **Clin Epidemiol.**, v. 10, p. 343-351; 2018.

QUINTILES, I.M.S. **News, views and insights from leading international RWE experts.** Access Point. Disponível em: <https://www.iqvia.com/-/media/quintilesims/pdfs/accesspoint/quintilesims-rwi-accesspoint-may2017.pdf>. Acesso em 30 de julho de 2020).

RAMSEY, S.D.; WILLKE, R.J.; GLICK, H. et al. Cost-effectiveness analysis alongside clinical trials II-An ISPOR Good Research Practices Task Force report. **Value Health.**, v. 18, n. 2, p.161-172, 2015.

REGATIERI, C.V.; ALVES, A.V.; ROCHA, E. Medical acumen and scientific approach meet the FINER method. **Arq. Bras. Oftalmol.**, v. 82, n. 4, p. 1-5, 2019.

RIBEIRO, R.A. et al. Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. **Jornal Brasileiro De Economia Da Saúde**, São Paulo, v. 8, n. 3, p. 174-184, 2016.

RIVA, J.J.; MALIK, K.M.; BURNIE, S.J.; ENDICOTT, A.R.; BUSSE, J.W. What is your research question? An introduction to the PICOT format for clinicians. **J Can Chiropr Assoc. Sep.**, v. 56, n. 3, p.167-71, 2012.

RONICKE V.; RUHL, M.; SOLBACH, T. Revitalizing pharmaceutical R&D. **The value of real word evidence.** Strategy. 2015. Disponível em: <https://www.strategyand.pwc.com/gx/en/insights/2015/revitalizing-pharmaceutical-rd.html>; Acesso em 30 de julho de 2020.

SECOLI, S.R. et al. Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. **Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 10, supl. 1, p. 287-296, 2005.

STROUP, D.F.; BERLIN, J.A.; MORTON, S.C. et al. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology: A Proposal for Reporting. **JAMA**. v. 283, n. 15, p. 2008–2012, 2000.

VAN NOOTEN F.; HOLMSTROM, S.; GREEN, J.; WIKLUND, I.; ODEYEMI, I.A.; WILCOX, T.K. Health economics and outcomes research within drug development: challenges and opportunities for reimbursement and market access within biopharma research. **Drug Discov Today**, v. 17, n. 11-12, p. 615-622, 2012.

VANDENBROUCKE, J.P.; VON ELM, E.; ALTMAN, D.G.; GÖTZSCHE, P.C.; MULROW, C.D. et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. **PLoS Med**, v. 4, n. 10, p. 1628-1654, 2007.

WISE, J.; BARRON, A.G.; SPLENDIANI, A.; BALALI-MOOD, B. et al. Implementation and relevance of FAIR data principles in biopharmaceutical R&D. **Drug Discovery Today**, v. 24, n. 4, p. 933-938, 2019.