



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Ana Beatriz Mendes Simão

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Real World Evidence: from data to Internet of Things” referentes à Unidade Estágio Curricular, sob a orientação do Dra. Teresa Oliveira, da Dr. Daniel Ribeiro e do Professor Doutor António Donato apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Ana Beatriz Mendes Simão

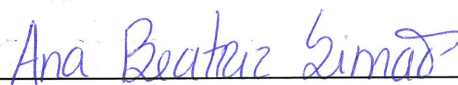
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Real World Evidence: from data to Internet of Things” referentes à Unidade Estágio Curricular, sob a orientação do Dra. Teresa Oliveira, da Dr. Daniel Ribeiro e do Professor Doutor António Donato apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Eu, Ana Beatriz Mendes Simão, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017252422, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Real World Evidence: from data to Internet of Things” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 9 de setembro de 2022



(Ana Beatriz Simão)

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Professor Doutor António Donato, que mesmo estando longe me acompanhou de perto, mostrando sempre prontidão para responder a todas as minhas perguntas.

A toda a equipa da Farmácia do Fórum, por terem tornado a transição para o mundo profissional da farmácia mais simples e divertida. À Dra. Teresa que, com carinho e preocupação, me transmitiu os melhores conselhos.

A todos os colaboradores da Pharmilab, por me terem mostrado o mundo dos cosméticos. À Sara, à Margarida, à Márcia, à Madalena e ao Daniel pela paciência e por estarem sempre prontos para responder às minhas (muitas) dúvidas.

Às minhas colegas no percurso académico, Joana, Mariana e Inês Alberto, que se tornaram grandes amigas.

À Inês Isusi, que, sorte a minha, entrou no mesmo curso e se tornou a melhor companheira de vivências.

À Juca e à Vanessa, por estarem sempre presentes. São a definição de amizade para a vida.

Aos meus avós, pelo amor incondicional. Ao João, primo e amigo, que me acompanhou a vida toda.

À minha irmã, que me mostra o lado mais leve da vida e é o meu refúgio de conforto.

E por último, aos meus pais, que são a base e o suporte de toda a minha vida.

Um obrigada não chega.

## Índice

### PARTE I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária: Farmácia do Fórum

Lista de Abreviaturas .....	7
I. Introdução.....	8
II. Análise SWOT .....	9
2.1 <i>Strengths</i> – Pontos Fortes .....	9
2.1.1 Localização e horário de funcionamento .....	9
2.1.2 Organização e gestão.....	9
2.1.3 Serviços farmacêuticos .....	10
2.1.4 Tecnologia .....	11
2.2 <i>Weaknesses</i> - Pontos Fracos.....	12
2.2.1 Sifarma® 2000 vs Sifarma® atual.....	12
2.3 <i>Opportunities</i> - Oportunidades .....	12
2.3.1 Formações.....	12
2.3.2 Sazonalidade.....	13
2.4 <i>Threats</i> - Ameaças.....	13
2.4.1 Venda de medicamentos não sujeitos a receita médica fora das farmácias.....	13
2.4.2 Receitas manuais e planos de participação .....	13
III. Casos clínicos.....	14
3.1 Caso clínico I - contraceção de emergência.....	14
3.2 Caso clínico 2 - Enjoo do movimento .....	15
3.3 Caso clínico 3 - Afeção ocular.....	15
3.4 Caso clínico 4 - Infecções urinárias recorrentes.....	16
3.5 Caso clínico 5 - Desparasitação veterinária .....	16
IV. Conclusão.....	16
V. Bibliografia .....	18

### PARTE II - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica: Pharmilab

Lista de Abreviaturas .....	20
I. Introdução.....	21
II. Análise SWOT .....	21
2.1 <i>Strengths</i> - Pontos Fortes .....	22
2.1.1 Autonomia e espírito crítico .....	22
2.1.2 Contacto com todos os serviços de consultoria.....	22
2.1.3 Cosmedesk® .....	23
2.2 <i>Weaknesses</i> - Pontos Fracos.....	23
2.2.1 Carga de trabalho da equipa e plano de estágio .....	23
2.3 <i>Opportunities</i> - Oportunidades .....	23
2.3.1 Constante atualização dos Regulamentos .....	23
2.3.2 Contacto com a língua inglesa.....	24
2.4 <i>Threats</i> - Ameaças.....	24
2.4.1 Falta de informação científica adequada.....	24
2.4.2 Inadequação do plano de estudos .....	25
III. Conclusão .....	25
IV. Bibliografia.....	26

## PARTE III - Monografia: “Real World Evidence: from data to Internet of Things”

List of Abbreviations .....	28
Abstract .....	30
Resumo .....	31
I. Introduction.....	32
II. Real World Data and Real World Evidence .....	33
2.1 Current status .....	34
III. The role of Internet of Things.....	35
IV. Internet of Things and Real World Evidence in clinical trial optimization .....	37
4.1 Clinical trial design .....	37
4.2 Enhancing life-like results and inclusion.....	39
V. Regulatory framework: making Real World Data viable .....	41
5.1 Challenges to Real World Data .....	42
5.2 Overcome challenges .....	43
5.3 Data quality .....	44
VI. The role of education .....	45
VII. Conclusion .....	46
VII. Bibliography .....	48

# **PARTE I**

## **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

Farmácia do Fórum



## **Lista de Abreviaturas**

**DST-** Doenças Sexualmente Transmissíveis

**ECA-** Enzima de Conversão da Angiotensina

**FF-** Farmácia do Fórum

**IMC-** Índice de Massa Corporal

**MICF-** Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM-** Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

**PA-** Princípio Ativo

**PIM-** Preparação Individualizada da Medicação

**PVP-** Preço de Venda ao Público



## I. Introdução

Os farmacêuticos, reconhecidos especialistas do medicamento, são agentes da saúde capazes de olhar a sociedade de forma crítica, reflexiva e humanista. São também profissionais que necessitam de constante aprendizagem para se atualizarem face aos novos desafios. Assim, a procura pela melhor prestação possível para com os cidadãos é um objetivo sempre presente nesta profissão.

Apesar da profissão farmacêutica ter capacidade de exercer uma vasta panóplia de atividades, aquela que tem, indiscutivelmente, maior visibilidade é a farmácia comunitária. As farmácias comunitárias são fatores essenciais no sistema de saúde com um papel importante que vai desde a educação no uso de medicamento antes da sua dispensa, passando pela preparação de manipulados, medições de parâmetros clínicos e até administração de vacinas ou injetáveis.

Ao longo de 5 anos, no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), os estudantes recebem uma formação em várias áreas curriculares que abrangem todas as possíveis saídas profissionais. No entanto, sendo o medicamento o conceito central ao redor do qual são lecionadas as disciplinas, um estágio em farmácia comunitária é essencial para consolidar os conhecimentos adquiridos em contexto de vida real.

Neste relatório vou expor a minha experiência de estágio curricular, que teve lugar na Farmácia do Fórum (FF), em Coimbra, sob a orientação da Dra. Teresa Oliveira. Esta exposição vai estar no formato de avaliação SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), onde irei enumerar os pontos fortes e fracos do ponto de vista interno (*Strengths e Weaknesses*) assim como do ponto de vista externo à farmácia (*Opportunities e Threats*). Além disso, irei também expor 5 casos clínicos que experienciei e a sua respetiva resolução.

## II. Análise SWOT

**Tabela I.** Tabela resumo da análise SWOT (a continuar).

Dimensão interna	
<i>Strengths</i>	<i>Weaknesses</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Localização e horário de funcionamento</li><li>- Organização e gestão</li><li>- Serviços farmacêuticos</li><li>- Inovação tecnológica</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Sifarma® 2000 vs Sifarma® atual</li></ul>
Dimensão externa	
<i>Opportunities</i>	<i>Threats</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Formações</li><li>- Sazonalidade</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Venda de Medicamentos Não Sujeitos A Receita Médica fora das farmácias</li><li>- Receitas manuais e diferentes planos de comparticipação</li></ul>

### 2.1 Strengths - Pontos Fortes

#### 2.1.1 Localização e horário de funcionamento

A FF é localizada no centro comercial Fórum Coimbra, em Santa Clara. Este centro comercial é caracterizado por uma grande afluência de pessoas, independentemente do dia da semana e das horas do dia. Consequentemente, a FF torna-se um local muito movimentado.

Por este motivo, existem dois tipos de público: os clientes de passagem e os habituais. Os clientes de passagem, alguns deles estrangeiros, são pessoas que frequentam o centro comercial por variadas razões e que, ao passar pela farmácia, se lembram de alguma necessidade ou entram por serem atraídos por oportunidades promocionais (*marketing*). Os clientes habituais são aqueles que acedem a esta farmácia preferencialmente, pela proximidade ao seu local de residência e/ou profissional e claro, pela confiança no serviço prestado.

Os factos referidos anteriormente e o seu horário alargado de funcionamento, de segunda-feira a domingo das 8h às 24h, são motivos pelos quais contactei com uma grande heterogeneidade de utentes. Assim, experienciei diferentes situações o que, sem dúvida, enriqueceu o meu estágio e me deu oportunidade de aplicar conhecimentos de variadas áreas.

#### 2.1.2 Organização e gestão

A equipa da FF, cuja direção técnica é da responsabilidade da Dra. Laura Coelho, é jovem e com muito sentido de responsabilidade e dinamismo. Além disso, devido ao facto de ser uma farmácia muito frequentada e com horário alargado, a equipa é também numerosa.

Como tal, é necessária uma grande organização e gestão que é visível a todos os clientes e estagiários que por lá passam.

Os farmacêuticos e técnicos de farmácia da FF têm as suas funções bem definidas, o que se reflete numa boa gestão da farmácia. Esta forma de trabalhar faz com que todas as tarefas sejam realizadas de forma mais eficaz e com deteção de erros mais precocemente. Tal leva a um bom ambiente de trabalho, bem como a uma garantia de satisfação dos clientes.

A título de exemplo, devido às dimensões do público da farmácia, esta apresenta uma grande variedade de marcas de produtos, principalmente de dermocosmética, que se enquadram à população de todas as faixas etárias. Por esta razão, cada farmacêutico/técnico de farmácia está encarregue de fazer a gestão de determinadas marcas, o que permite fazer encomendas de modo racional, impedindo tanto a rotura de *stock* bem como o seu excesso.

### **2.1.3 Serviços farmacêuticos**

Os farmacêuticos acompanham a terapêutica dos cidadãos e realizam serviços complementares que fortalecem a relação farmacêutico-utente.

#### Preparação Individualizada da Medicação (PIM)

A não adesão à terapêutica é um problema comum que poderá levar a *outcomes* muito negativos. Os motivos que levam à não adesão são de origem variada: o esquecimento, a não compreensão da importância da medicação, o facto de tentarem evitar os efeitos secundários adversos, entre outros.

Este é um problema mais frequente nos idosos, uma vez que, normalmente, são cidadãos polimedicados devido a muitas doenças de cariz crónico. Numa tentativa de combater a não adesão foi criado o serviço de PIM, em que todas semanas é preparada a medicação do utente, de acordo com o dia e a hora do dia em que esta deve ser tomada. O sistema é intuitivo e de fácil compreensão para que erros e confusões sejam evitados para que assim seja possível aumentar a probabilidade de adesão à terapêutica.

Ao realizar este serviço tomei, ainda mais, consciência da problemática da polimedicação no idoso. Além disso, ao fazer uma PIM, temos uma noção mais clara de todo o plano terapêutico do utente. Ao conhecer melhor o utente, conseguimos aconselha-lo de forma mais personalizada e criar laços utente-profissional de saúde que levarão ao sucesso da terapêutica.

## Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos

Qualquer pessoa se pode dirigir à farmácia e, rapidamente medir parâmetros que são essenciais na compreensão do estado de saúde, tais como pressão arterial, nível de açúcar no sangue, índice de massa corporal (IMC), entre outros.

Relembro um caso de um senhor que, recentemente, tinha iniciado medicação para controlo do colesterol e que, todas as semanas, vinha medir este parâmetro para saber qual a eficácia que o tratamento estava a ter. Por um lado, para que ele próprio pudesse ajustar os seus hábitos alimentares e físicos, mas também para dar um *feedback* mais realista ao seu prescriptor.

## Preparação de manipulados

A necessidade deste serviço advém do facto de lacunas que existem no mercado farmacêutico. Mesmo sendo um mercado cada vez mais inclusivo e que procura constantemente preencher todos os espaços em aberto, a preparação de manipulados ainda é necessária de forma a adaptar terapêuticas a pessoas e a problemas de saúde específicos.

Na FF este é um serviço muito requisitado e que, por isso, me deu oportunidade de aplicar técnicas que aprendi durante o meu percurso académico. Um dos manipulados que preparei foi uma suspensão oral de enalapril 1mg/mL, um inibidor da Enzima de Conversão da angiotensina (ECA) que está indicado (não exclusivamente) para a insuficiência cardíaca<sup>1</sup> e que necessitava de adequação de dose, uma vez que se destinava para uso pediátrico.

Este serviço demonstra evidentemente a importância do farmacêutico comunitário, uma vez que é essencial para garantir a saúde e segurança de toda a comunidade, salientado a população pediátrica cujas necessidades são especiais e cujos dados de segurança farmacológica são limitados.

### **2.1.4 Tecnologia**

A tecnologia, inegavelmente, tem um papel muito importante na sociedade atual podendo mesmo distinguir um bom de um mau serviço. A FF dispõe de 2 equipamentos que a tornam mais eficiente, principalmente tendo em conta a sua afluência: o *robot* e o CashGuard®.

É ao redor do *robot* que todo o atendimento acontece. Este é um equipamento que diminui consideravelmente o tempo na dispensa de medicação, uma vez que o tempo de procura do medicamento correto por parte do farmacêutico/técnico é eliminado, o que se

traduz numa maior satisfação do cliente devido à rápida resposta às suas necessidades. Além disso, é também uma mais-valia internamente devido ao facto da arrumação de medicamentos ser muito mais eficiente (o *robot* tem uma grande capacidade de arrumação) e deste aparelho ter um sistema automático de verificação de validades.

O CashGuard<sup>®</sup> é um sistema de armazenamento de dinheiro capaz de fazer automaticamente o registo da quantidade que entra e sai. Auxilia também na diminuição do tempo de atendimento, pelo facto de realizar os trocos rapidamente e, regra geral, corretamente. Na parte interna do funcionamento da FF, a utilização deste sistema traduz-se numa diminuição das incoerências na caixa ao final do dia.

## **2.2 Weaknesses - Pontos Fracos**

### **2.2.1 Sifarma<sup>®</sup> 2000 vs Sifarma<sup>®</sup> atual**

A atualização do Sifarma<sup>®</sup> 2000 para a sua versão atual foi algo relativamente recente, pelo que ainda não foi totalmente adotada pelas farmácias. Uma das razões para tal é o facto de operações, como por exemplo a entrada de encomendas, ainda não estarem disponíveis na versão atual.

No entanto, mesmo no atendimento, a maioria dos farmacêuticos e técnicos de farmácia da FF optam pela utilização do Sifarma<sup>®</sup> 2000. Nunca tendo tido grande contacto com a versão mais antiga e também pelo facto de, na minha opinião, esta não ser muito intuitiva tornou-se mais difícil a sua utilização.

O Sifarma<sup>®</sup> atual é uma ferramenta com componentes mais apelativos e intuitivos e aquela com que tive oportunidade de trabalhar em contexto académico. Assim, senti que a transição para a versão atual ainda está em atraso e que a sua total utilização irá trazer benefícios tanto para a farmácia, bem como para os seus utilizadores.

## **2.3 Opportunities - Oportunidades**

### **2.3.1 Formações**

Uma das oportunidades mais enriquecedoras que tive enquanto estagiária na FF foram as formações sobre produtos cosméticos, suplementos alimentares e Medicamentos Não Sujeitos a Receita médica (MNSRM). O mercado está repleto de dezenas de variedades de produtos para responder às mais variadas situações. Isto torna-se problemático, principalmente enquanto estagiária, quando era questionada pelo produto que mais se adequava às necessidades específicas do utente em questão.

Estas formações ajudaram-me a adquirir conhecimentos que foram úteis na medida em que consegui assumir uma postura mais confiante perante o atendimento, uma vez que se tornou mais clara a distinção entre produtos semelhantes e as funções que desempenhavam.

### **2.3.2 Sazonalidade**

Realizei este estágio de janeiro a março de 2022 e, por este motivo, deparei-me com situações características de diferentes estações do ano. Nos primeiros meses do ano são muitas os problemas a nível respiratório, tais como gripes, constipações e ainda os casos de COVID-19. A partir de março, começam as alergias comuns na época primaveril. Finalmente, devido ao calor que já se sentia nos finais de abril e inícios de maio, houve ainda alguma procura por produtos solares.

Desta forma, tive oportunidade de aconselhar em diversas áreas, aplicar os conhecimentos teóricos que adquiri ao longo do curso e, ainda, conhecer uma grande variedade de produtos.

## **2.4 Threats - Ameaças**

### **2.4.1 Venda de medicamentos não sujeitos a receita médica fora das farmácias**

Um dos problemas do setor farmacêutico que atinge muitas farmácias, é a possibilidade da venda de MNSRM em locais que não as farmácias. A FF é especialmente confrontada com esta situação pelo facto de estar inserida num centro comercial que compete pelo mesmo cliente que, obviamente, prefere sempre o serviço com o preço de venda ao público (PVP) mais em conta. Uma vez que é muito complicado competir com os PVP de grandes superfícies, esta situação corresponde a uma ameaça.

Na minha opinião, isto leva a um aumento da automedicação e poderá ter como consequências graves problemas de saúde. Resta apenas continuar com o melhor atendimento e prestação de serviços possíveis de forma a que os utentes tenham confiança no trabalho dos farmacêuticos, preferindo este serviço e garantido assim a sua saúde de todos.

### **2.4.2 Receitas manuais e planos de participação**

A grande maioria das receitas dispensadas são em formato eletrónico, no entanto, de vez em quando, aparecem receitas manuais que se tornam um desafio, principalmente, no início do estágio. As receitas manuais requerem muita atenção por parte da pessoa que está a realizar a sua dispensa. O nome, o número de utente, o plano de participação, a

identificação do médico prescritor, a assinatura e a data são dados obrigatórios para que a dispensa possa ser realizada de forma correta.

Nas receitas eletrônicas, tanto o medicamento e dosagens prescritas são associadas automaticamente no Sifarma<sup>®</sup>, enquanto que numa receita manual tudo é inserido manualmente, sendo a probabilidade de cometer erros mais elevada.

Também no MICEF, a abordagem que é feita em relação a receitas e os subsistemas de saúde é, na minha opinião, muito prematura uma vez que é feita nos primeiros anos do curso. Para que possamos realmente tirar partido máximo desta aprendizagem, sinto que esta componente deveria voltar a ser discutida mais próximo do estágio curricular.

Por estas razões, apesar de depois de alguma experiência se tornar um processo mais fácil, considero as receitas manuais um desafio e, conseqüentemente uma ameaça.

### **III. Casos Clínicos**

#### **3.1 Caso Clínico I - contraceção de emergência**

Utente A, sexo feminino, na faixa etária dos 20-30 anos, dirige-se à farmácia e pede a “pílula do dia seguinte”. Começo por perguntar há quanto tempo foi a relação sexual desprotegida, tendo esta ocorrido na noite anterior. Além disso, pergunto também se faz outra medicação, ao que a resposta é que apenas utiliza a pílula como método de contraceção, mas que se tinha esquecido de a tomar no dia anterior e apenas reparou horas antes de vir à farmácia.

Dispensando então Postinor<sup>®</sup>, cujo Princípio Ativo (PA) é o levonorgestrel que atua impedindo a ovulação e a fertilização na fase de pré-ovulação.<sup>2</sup> Informo que caso ocorram diarreia ou vômitos nas próximas 3h, deverá tomar outro comprimido uma vez que este pode ter sido eliminado sem ter exercido a sua ação.

Além disso, digo para continuar a toma da sua pílula regular normalmente, mas que utilize um método de contraceção barreira, como o preservativo, até à próxima menstruação. Digo-lhe que poderão ocorrer atrasos na menstruação devido ao efeito da contraceção de emergência, no entanto caso esta se atrase mais que 5 dias que deverá recorrer a um médico especializado. Por último, faço a advertência de que a pílula não protege contra Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST).

### **3.2 Caso Clínico 2 - Enjoo do movimento**

Utente B, sexo feminino com aproximadamente 35 anos dirige-se à farmácia. A utente explica que irá de férias na manhã seguinte e que necessitava de algo para porque tinha tendência a enjoar e vomitar em viagens longas. Questionei se tomava outro tipo de medicação ao que ela respondeu que não.

Dispensei então Vomidrine® 50 mg, cujo PA é dimenidrinato, antiemético antagonista do recetor H<sub>1</sub>.<sup>3</sup> Aconselhei a toma de 1 comprimido, 30 minutos antes da viagem, pois deveria ser suficiente para prevenir os enjoos e vômitos. No entanto, informei que poderia fazer outra toma mais 1 ou 2 vezes no dia, mas que não deverá ultrapassar esse limite. Informo ainda que a sonolência poderá ser um efeito secundário, pelo que conduzir não é indicado, ao que ela me responde que não será ela a condutora.

Finalmente, como medidas não farmacológicas, refiro a importância da hidratação e que deverá evitar excessos de gordura antes da viagem.

### **3.3 Caso Clínico 3 - Afeção ocular**

Utente C, sexo masculino, na faixa etária dos 30 aos 40 anos, dirige-se à farmácia. O utente afirma que sente um ligeiro prurido nos olhos associado a lacrimação, menciona ainda que espirra algumas vezes por dia, mas que o que realmente o incomoda são os olhos. Questiono há quanto tempo se sente assim ao que ele me responde que apenas começou há dois dias e que é algo que lhe costuma acontecer sempre naquela altura do ano. Percebo então que se trata de uma alergia típica primaveril.

Antes de recomendar algo para alívio dos seus sintomas, este informa-me que prefere não tomar comprimidos anti-histamínicos porque lhe causam alguma sonolência e que isso o prejudica no trabalho. Assim, dispensei o colírio Allergodil®, cujo PA é a azelastina, potente composto antialérgico de longa duração de ação com propriedades antagonistas H<sub>1</sub> seletivas.<sup>4</sup> Informo que deverá colocar uma gota em cada olho de manhã e à noite, no entanto, caso sinta necessidade poderá aumentar para quatro vezes por dia.

Aconselho que deve lavar as mãos antes e depois de colocar as gotas, e que não deverá tocar com a ponta do frasco no olho ou na pálpebra. Além disso, refiro que deverá evitar ambientes com poeiras, animais ou outro tipo de irritantes que possam piorar a situação. Como medidas não farmacológicas para o alívio dos sintomas, menciono que o frio costuma dar algum conforto, pelo que poderá manter o colírio no frigorífico, colocar compressas de água fria sobre os olhos ou apenas lavá-los com água fria.



### **3.4 Caso Clínico 4 - Infecções urinárias recorrentes**

Utente D, sexo feminino, com aproximadamente 20 anos dirige-se à farmácia. A utente vem com uma receita médica para fosfomicina 3g e queixou-se que já era a segunda vez que fazia este tratamento no presente ano. A fosfomicina é um agente antibacteriano indicado na cistite aguda.<sup>5</sup>

Depois de explicar a posologia do medicamento receitado, sugeri suplementação, uma vez que se tratava de um problema recorrente. Assim, dispensei também o Cistisil<sup>®</sup>, que é composto por arando vermelho, cavalinha e uva ursina que contribuem para o normal funcionamento do trato urinário. Expliquei que deveria fazer 2 tomas por dia, isto é, de 12 em 12 h durante o período mínimo razoável de 1 mês.

Além disso, como medidas não farmacológicas, mencionei a importância de beber muita água, ter especial atenção à higiene íntima e evitar retardar o ato de urinar.

### **3.5 Caso Clínico 5 – Desparasitação veterinária**

Utente E, sexo masculino, dirige-se à farmácia. O utente refere que tem um cão de porte pequeno e que precisa de algo para fazer a desparasitação externa. Questiono à cerca da idade e peso do animal, ao que ele responde que fez há pouco tempo 1 ano e que não tem a certeza do peso, mas que será menor que 4kg.

Assim, opto por dispensar Advantix<sup>®</sup> ≤4kg, que contém antiparasitários capazes de eliminar e prevenir carraças, pulgas e piolhos. Explico que uma vez que o cão é pequeno deverá colocar o conteúdo total da pipeta apenas num local, entre as omoplatas, e que deverá repetir o procedimento todos os meses.

## **IV. Conclusão**

Este estágio curricular representa o primeiro contacto real com a profissão farmacêutica, pelo que tem bastante impacto no restante percurso profissional. Um ponto essencial para que toda a experiência fosse uma boa transição para o mercado de trabalho foi o ambiente de trabalho. Na FF, senti-me, desde o início, acompanhada, tanto pela minha orientadora como pelos restantes colegas, que se mostraram sempre disponíveis para me ajudar.

Foi numa atmosfera de constante evolução que afirmo que o estágio na FF ajudou a aumentar as minhas capacidades profissionais, bem como sociais. Consolidei bastante os meus

conhecimentos em termos de farmacoterapia; desenvolvi capacidades comunicativas, principalmente no que toca a situações mais desagradáveis no atendimento ao público; em relação ao *back-office*, tornei-me autónoma e com uma melhor perceção do trabalho complexo envolvido nesta parte da farmácia comunitária e, ainda, observei de perto a importância do farmacêutico comunitário na vida das pessoas.

Em suma, após esta reflexão e análise SWOT, o estágio na FF foi uma experiência bastante positiva que não só me entusiasmou para a vida como farmacêutica, como também me deixou mais preparada para a mesma.

## V. Bibliografia

1. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Enalapril** [Consult. 1 set. 2022]. Disponível em :<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medimento.html>
2. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Postinor** [Em linha] [Consult. 1 set. 2022]. Disponível em:<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medimento.html>
3. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Vomidrine** [Consult. 1 set. 2022]. Disponível em: [https://extranet.infarmed.pt /INFOMED-fo/detalhes-medimento.html](https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medimento.html)
4. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Allergodil** [Consult. 1 set. 2022]. Disponível em:<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medimento.html>
5. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Fosfomicina Monuril** [Consult. 1 set. 2022]. Disponível em: [https:// extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medimento.html](https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medimento.html)

## **PARTE II**

### **Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica**

Pharmilab



## **Lista de Abreviaturas**

**AICIS-** *Australian Industrial Chemicals Introduction Scheme*

**AR-** Assuntos Regulamentares

**CIR-** *Cosmetic Ingredient Review*

**CMR-** Cancerígeno, Mutagénico, Reprotóxico

**CPNP-** *Cosmetic Products Notification Portal*

**CPSR-** *Cosmetic Product Safety Report*

**CQ-** Controlo de Qualidade

**EC-** Estágio Curricular

**ECHA-** *European Chemicals Agency*

**FFUC-** Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**MICF-** Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**PC-** Produto Cosmético

**PIF-** *Product Information File*

**PR-** Pessoa Responsável

**SCCS-** *Scientific Committee on Consumer Safety*

## I. Introdução

O espectro da profissão farmacêutica, embora esteja intimamente ligado ao medicamento, tem potencialidade noutras áreas. Exemplo disso é o mercado cosmético, que cada vez mais assume uma posição essencial na vida de todos os cidadãos.

Um Produto Cosmético (PC) é definido como qualquer substância ou mistura de substâncias que irá entrar em contacto com a parte externa do corpo humano, ou seja, a epiderme, sistema piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou em contacto com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade exclusiva ou maioritária de limpar, perfumar, modificar o aspeto, proteger, manter em bom estado ou corrigir odores corporais.<sup>1</sup> O Estágio Curricular (EC) que realizei na Pharmilab mostrou-me como o farmacêutico pode também ter um papel como agente da saúde pública nesta área.

A Pharmilab é uma empresa de consultoria especializada em Assuntos Regulamentares (AR) e Controlo de Qualidade (CQ) com foco na área dos cosméticos. Além disso, a empresa auxilia os seus clientes no processo estratégico de entrada no mercado, na comunicação dos seus produtos (*marketing*), na ativação das vendas, operação logística e canais de venda.<sup>2</sup> O meu EC foi direcionado para a componente dos AR.

A análise crítica do EC será realizada na forma de avaliação SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), onde irei enumerar os pontos fortes e fracos do ponto de vista interno (*Strengths* e *Weaknesses*) assim como do ponto de vista externo à empresa (*Opportunities* e *Threats*).

## II. Análise SWOT

**Tabela I.** Tabela resumo da análise SWOT.

Dimensão interna	
<i>Strengths</i>	<i>Weaknesses</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Autonomia e espírito crítico</li><li>- Contacto com todos os serviços de consultoria</li><li>- Cosmedesk®</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Carga de trabalho da equipa e plano de estágio</li></ul>
Dimensão externa	
<i>Opportunities</i>	<i>Threats</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Constante atualização dos Regulamentos</li><li>- Contacto com a língua inglesa</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Falta de informação científica adequada</li><li>- Inadequação do plano de estudos</li></ul>

## **2.1 Strengths - Pontos Fortes**

### **2.1.1 Autonomia e espírito crítico**

Um dos desafios deste estágio foi acompanhar o ritmo de trabalho da equipa, uma vez que desde o início do estágio que fui incentivada a trabalhar de forma autónoma, tendo à minha disposição um computador e um espaço de trabalho próprio.

Este ambiente de trabalho tornou-se numa mais-valia na medida em que desenvolvi o meu espírito crítico e a minha capacidade para ultrapassar obstáculos. Deste modo, sinto que aumentei o meu sentido de responsabilidade bem como a confiança nos trabalhos que fui realizando ao longo do EC.

### **2.1.2 Contacto com todos os serviços de consultoria**

Neste EC tive a oportunidade de aprender como se processavam todos os serviços de consultoria que vão desde a formulação até à notificação de um PC. Em primeiro lugar, é necessária uma avaliação de todos os ingredientes que compõem o produto. Para tal, terá que se realizar o perfil toxicológico do ingrediente que será a base para garantir a segurança do PC.

De seguida, realiza-se uma revisão da formulação, isto porque existem vários ingredientes que são proibidos na União Europeia e outros que apenas podem ser utilizados condicionalmente. Neste serviço são analisados todos os ingredientes para garantir que a fórmula do PC se encontra em conformidade com o Regulamento Europeu de Cosméticos (EC) n.º 1223/2009<sup>1</sup>.

Outro serviço é a revisão de alegações. As alegações têm como objetivo informar o utilizador de características únicas do PC e, muitas vezes, incentivar a sua compra. No decorrer do EC entendi realmente como é importante que estejam em conformidade com o Regulamento (UE) n.º 655/2013<sup>3</sup>, de forma a proteger o consumidor.

A revisão do rótulo é outro procedimento igualmente importante. Para além das alegações, existem componentes que têm, obrigatoriamente, de estar presentes no rótulo para informar o consumidor.

Finalmente, a notificação do PC no *Cosmetic Products Notification Portal* (CPNP). Esta função é realizada pela Pessoa Responsável (PR), função desempenhada pela Pharmilab para muitos dos seus clientes, e que requer muita atenção, uma vez que todos os PC colocados

no mercado da União Europeia estão presentes nesta base de dados e é importante que a informação sobre os mesmo esteja correta.

Desta forma, sinto que ganhei uma grande percepção dos passos necessários para colocar um PC seguro, de forma responsável, no mercado, o que contribui muito para a minha formação profissional nesta área.

### **2.1.3 Cosmedesk®**

O Cosmedesk® é um *software* capaz de armazenar e integrar toda a informação relativa a ingredientes, matérias-primas e PCs. A partir destes dados, o Cosmedesk® é capaz de gerar documentos como o *Product Information File* (PIF) e o *Cosmetic Product Safety Report* (CPSR) que permitem classificar o produto como seguro ou não.

Esta plataforma constitui um ponto forte, uma vez que tem funcionalidades intuitivas que tornam todo o trabalho mais eficiente, facilitando também a verificação da conformidade do PC com o Regulamento Europeu de Cosméticos (EC) n.º 1223/2009<sup>1</sup>.

## **2.2 Weaknesses - Pontos Fracos**

### **2.2.1 Carga de trabalho da equipa e plano de estágio**

O momento da minha entrada na Pharmilab coincidiu com um período de elevada carga de trabalho para todos os colaboradores da equipa. Por esta razão, mesmo sentido que existia vontade para me auxiliar, por vezes tornava-se complicado.

Combinado com que o foi mencionado anteriormente está também o facto de não existir um plano de estágio delineado de forma a ter sido perceptível o meu percurso como estagiária na empresa.

Consequentemente, senti que a orientação da minha aprendizagem teve algumas falhas nas fases iniciais do EC, tornando-se este o seu ponto fraco.

## **2.3 Opportunities - Oportunidades**

### **2.3.1 Constante atualização dos Regulamentos**

Relativamente pouco tempo antes da minha entrada na Pharmilab, o Infarmed emitiu uma circular, Circular Informativa ° 022/CD/100.20.200, em que proíbe a utilização do ingrediente Butylphenyl methylpropional em PCs e refere que esta proibição se aplicava desde o dia 1 de março de 2022, ou seja, a partir desta data não poderiam ser comercializados nem disponibilizados ao consumidor PCs que tenham na sua composição esta substância. <sup>4</sup>



No entanto, já em agosto de 2020 foi publicado o Regulamento Delegado (UE) n.º 2020/1182 que altera o Regulamento Classificação, Rotulagem e Embalagem de substâncias e atribui a classificação de tóxico para a reprodução, categoria IB, ao ingrediente Butylphenyl Methylpropional, amplamente usado nas fragrâncias de PCs.<sup>5</sup>

A equipa da Pharmilab, tendo conhecimento de que, de acordo com o artigo 15º do Regulamento (CE) n.º 1223/2009 que estabelece a proibição de utilização em PCs de substâncias classificadas como Cancerígenas, Mutagénicas, Reprotóxicas (CMR) categoria IA e categoria IB e que o *Scientific Committee on Consumer Safety* (SCCS) já tinha concluído em maio de 2019 que o ingrediente não era seguro, antecipou os seus clientes desta retirada que puderam adaptar-se a esta situação.<sup>1</sup>

Desta forma, tive a oportunidade de perceber a importância de estar sempre atento às novas atualizações e legislações, comprovando novamente como o farmacêutico é um agente da saúde pública mesmo sem ser no mercado dos medicamentos.

### **2.3.2 Contacto com a língua inglesa**

O inglês é a língua universal científica, deste modo, tinha contacto com esta diariamente no EC. Para além da análise de artigos científicos e documentos regulamentares ou informativos, também muitas vezes eram necessárias traduções. Grande parte dos clientes da empresa têm como objetivo colocar os seus produtos em vários países da União Europeia, pelo que documentos descritivos do produto, bem como rótulos e embalagens tinham que ter o seu conteúdo em inglês.

Por esta razão, mesmo já tendo algum à vontade com a língua, tive contacto com novos termos característicos desta indústria o que elevou as minhas capacidades linguísticas.

## **2.4 Threats - Ameaças**

### **2.4.1 Falta de informação científica adequada**

Como foi referido anteriormente, o perfil toxicológico dos ingredientes é a base que suporta a alegação de segurança do PC. Como tal, é necessária informação sobre as características do ingrediente para que o perfil esteja completo e bem definido.

Existem bases de dados, como o *Cosmetic Ingredient Review* (CIR), *European Chemicals Agency* (ECHA) ou *Australian Industrial Chemicals Introduction Scheme* (AICIS) que contêm informação pertinente sobre a avaliação de determinados ingredientes. Além disso, o SCCS publica também relatórios sobre substâncias concluindo à cerca da sua segurança.

No entanto, existem ingredientes que ainda não foram estudados pelas entidades referidas anteriormente. Quando tal acontece, é necessário fazer uma pesquisa por artigos científicos disponíveis que nem sempre vão de encontro ao tipo de avaliação que é precisa.

Deste modo, é feita uma pesquisa demorada e, muitas vezes, continuando com falta de dados tendo que se recorrer a extrapolações de outros ingredientes para realizar o perfil de segurança. Considero, por isso, a falta de informação uma ameaça.

#### **2.4.2 Inadequação do plano de estudos**

No Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), a unidade Dermofarmácia e Cosmética é lecionada no 4º ano. E, embora, tenha uma forte componente que incide na função dos ingredientes, bem como na parte destinada ao aconselhamento futuro de cosmética na farmácia, falha na componente de AR.

Na minha opinião, os AR deveriam ser aprofundados na unidade curricular mencionada para que os estudantes tenham um maior conhecimento pedagógico dos requisitos necessários para o desenvolvimento de um PC.

### **III. Conclusão**

Os PC são uma tendência crescente na sociedade em que vivemos não só porque aumentam o brio físico mas também porque podem, realmente, fazer a diferença na vida das pessoas. Cada vez mais a problemática das doenças mentais está a ser discutida e a baixa autoestima pode ser uma das causas. Desta forma, os cosméticos podem mesmo ter um papel impactante no combate deste problema.

Este estágio permitiu-me compreender o importante e complexo processo de disponibilizar no mercado um PC seguro. Além disso, contribui para a minha, já grande, convicção de que o farmacêutico é um profissional com amplo conhecimento capaz de desempenhar funções nas mais variadas áreas.

A equipa da Pharmilab deu-me oportunidade de trabalhar com profissionais muito competentes, razão pela qual esta pequena empresa consegue alcançar grandes feitos.

Assim, após esta reflexão e análise SWOT, concluo que o balanço foi muito positivo, tendo esta experiência me preparado para ser uma melhor profissional.

#### IV. Bibliografia

1. JORNAL OFICIAL DA UNIÃO EUROPEIA - **REGULAMENTO (CE) N.º 1223/2009 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 30 de Novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos** [Consult. 2 set. 2022]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=OJ:L:2009:342:TOC>
2. PHARMILAB - **Pharmilab - Consultores de Marcas de Beleza** [Consult. 2 set. 2022]. Disponível em: <https://www.pharmilab.com/?lang=pt>
3. JORNAL OFICIAL DA UNIÃO EUROPEIA - **Regulamento (UE) N.º 655/2013 da Comissão de 10 de julho de 2013 que estabelece critérios comuns para justificação das alegações relativas a produtos cosméticos** [Consult. 3 set. 2022]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=OJ:L:2013:190:TOC>
4. INFARMED - **Circular Informativa - Suspensão imediata da comercialização e a retirada do mercado nacional de produtos cosméticos que contêm na sua composição o ingrediente Butylphenyl methylpropional** [Consult. 3 set. 2022]. Disponível em :<https://www.infarmed.pt/documents/15786/5261817/Suspens%3A%20+imediata+da+comercializa%3A%20+e+a+retirada+do+mercado+nacional+de+produtos+cosm%3A%20+que+cont%3A%20+na+sua+composi%3A%20+o+ingrediente+Butylphenyl+methylpropional/63eabd80-1e13-efcc-8cd7-c4a35fb645c7>
5. JORNAL OFICIAL DA UNIÃO EUROPEIA - **Regulamento Delegado (UE) 2020/1182 da Comissão de 19 de maio de 2020 que altera, para efeitos de adaptação ao progresso técnico e científico, o anexo VI, parte 3, do Regulamento (CE) n.º 1272/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo à classifica** [Consult. 3 set. 2022]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32020R1182&from=PT>

## **PARTE III**

### **Monografia**

“Real World Evidence: from data to Internet of Things”

## **List of Abbreviations**

**AI-** Artificial Intelligence

**BD-** Big Data

**CTS-** Clinical Trial Simulation

**DL-** Deep Learning

**EHR-** Electronic Health Record

**EMA-** European Medicines Agency

**EU-** European Union

**IoT-** Internet of Things

**ML-** Machine Learning

**NLP-** Natural Language Processing

**RCT-** Randomized Clinical Trial

**RPM-** Remote Patient Monitoring

**RWD-** Real World Data

**RWE-** Real World Evidence

**XAI-** Explainable Artificial Intelligence

## **Figure Index**

**Figure 1.** Five strategic goals for human medicines regulation proposed by the European Medicines Agency (Adapted image).

**Figure 2.** Scheme of Real World Data sources (Adapted image).

**Figure 3.** Scheme of the five layers that ultimately make Internet of Things work.

**Figure 4.** Scheme of how Real World Data and Internet of Things can improve clinical trials and the overall drug development process.

## **Table Index**

**Table 1.** Check-list to assess the utility of data.

**Table 2.** Characteristics of high quality data.

## **Abstract**

The release of a new medicine on the market has progressively become a more complex process. The reason for this is the existing pressure, that tends to increase, for innovation to be implemented faster in the pharmaceutical sector. In addition, the demand for personalized medicine that considers specific traits of the patient's profile also grows exponentially.

Consequently, for innovation and individualization to be implemented, the entire pharmaceutical product development process becomes longer. This will have economic repercussions across the health sector. Thus, it will be necessary to apply techniques capable of optimizing the existing system.

The starting point for this work was the *European Medicines Agency Regulatory Science to 2025: Strategic reflection*. In this report is mentioned the need for innovation in clinical trials through the generation of Real World Evidence with the help of technologies such as Internet of Things and Artificial Intelligence. In this work, it is explained how such strategies work, how they can be adapted to the pharmaceutical product development process, as well as their inherent advantages. Leading to the ultimate goal of overcoming the challenges imposed on the pharmaceutical sector.

**Keywords:** Real World Evidence; Real World Data; Internet of Things; Artificial Intelligence; Pharmaceutical Product Development; Clinical Trials.

## Resumo

O processo de entrada de medicamentos no mercado tem, progressivamente, aumentado a sua complexidade. A razão para tal é o facto de existir uma pressão, que tende a aumentar, para que seja cada vez mais rápida a inovação no setor farmacêutico. Além disso, cresce também exponencialmente a procura por uma medicina personalizada, isto é, que tem em conta os traços específicos do indivíduo.

Consequencialmente, para que a inovação e a individualização sejam implementadas, todo o processo de desenvolvimento de um fármaco se torna mais longo. Tal irá ter repercussões económicas em todo o setor da saúde. Assim, será necessário a aplicação de técnicas capazes de otimizar o sistema existente.

O ponto de partida para responder às necessidades acima citadas foi o relatório *European Medicines Agency Regulatory Science to 2025: Strategic reflection*. Aqui, é mencionada a necessidade de inovação dos ensaios clínicos, através da geração de dados de evidência do mundo real com a ajuda de tecnologias como a Internet das Coisas e a Inteligência Artificial. Neste trabalho, é explicado como tais estratégias funcionam, como podem ser adaptadas ao processo de desenvolvimento de um fármaco, bem como as vantagens inerentes às mesmas. Levando ao objetivo final de superar os desafios impostos ao setor farmacêutico.

**Palavras-chave:** Evidências Do Mundo Real; Dados do Mundo Real; Internet das Coisas; Inteligência artificial; Desenvolvimento de Fármacos; Ensaios Clínicos.



## I. Introduction

The starting point for this work was the European Medicines Agency (EMA) Regulatory Science to 2025: Strategic reflection. In this reflection, the collective work of healthcare professionals, European research infrastructure networks, scientific organizations and associations, academic scientists, experts in regulatory science, representatives from health technology assessors, payers and representatives of industries build up to a report where the key goals in pharma were pointed out. Figure I shows a representative scheme of the 5 goals for human medicines regulation set out by EMA.<sup>1</sup>



**Figure I.** Five strategic goals for human medicines regulation proposed by European Medicines Agency (Adapted image).

One of the premises in the mentioned report is that technology is making its way to the pharma world and the regulatory science must keep up so that the potential new treatments can be effective and safe.

Although digital transformation had its exponential growth in many areas, the health sector is still in the early stages of this transition. However, the Covid-19 pandemic gave it a little push. People could not and did not want to leave their homes for fear of this unknown virus. However, the need to be accompanied by a health care professional for the most diverse reasons was something that could not or should not be postponed. Despite being a process in development, an adjustment had to be made. By integrating new and existing digital technologies such as connected medical devices, remote patient monitoring (RPM), mobile health, and Electronic Health Records (EHR), healthcare systems can expand their services whenever and however is most convenient to each individual patient.<sup>2</sup>

In this road to digitalization, the pharma industry also experienced the growth of an already existing pressure to readjust. Companies that had not considered virtual trials before the pandemic had no option but to rapidly implement new technologies and procedures to maintain business continuity.<sup>2</sup>

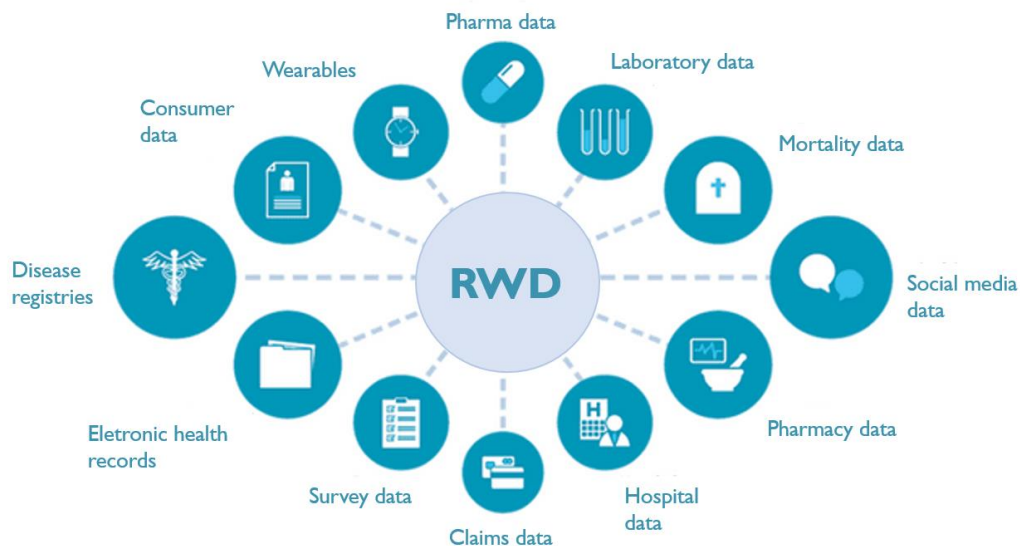
In this path, the EMA reinforces the idea that the regulatory addenda must be updated to accompany the research transformation in, for example, drug-device combinations, novel clinical trial design, predictive toxicology, Real World Evidence (RWE), Big Data (BD), Internet of Things (IoT) and Artificial Intelligence (AI).<sup>1</sup>

This review focuses on how technology can be used to improve the collaborative evidence generation to accomplish more effective care focusing on the Pharmaceutical Product (PP) development process, more specifically the clinical research stages. This can be translated into medicine development and clinical care protocols that reflect real world needs. Furthermore, it will be discussed the potential benefits of RWE in health care by means of regulatory oversight, appropriate patient information, and optimization of data gathering within health care systems.

## **II. Real World Data and Real World Evidence**

One of the goals in the EMA review is “Driving collaborative evidence generation” and here is where Real World Data (RWD) and RWE come in. RWD is the data related with health outcomes that has its origin in multiple sources outside of controlled clinical trials where as RWE is the usage of this data to assess the benefits and/or risks of a medical product.<sup>3</sup>

RWD can come from EHRs, claims and billing activities, product and disease registries, patient-generated data including in home-use settings and patient reported outcomes survey and data gathered from other sources, like wearables and even social media pages. As RWD is coming from various sources, with huge volume and with multiple characteristics like text, image or even video, by virtue of the three V’s - volume, velocity and veracity - it becomes BD.<sup>4</sup> By transforming this information into RWE the results could lead to improved trial efficiency, identification of potential new medicine indications, generation of a real-world perspective on risks and benefits to make informed decisions beyond traditional clinical trials.<sup>3</sup>



**Figure 2.** Scheme of Real World Data sources (Adapted image).

It should be clear that the use of RWD may not always result in RWE that can be put into use in PP development. However, it can show its effectiveness in other ways, such as identifying specific criteria for decision making or even revealing relevant biomarkers<sup>3</sup> - an integral part of biomedical research and clinical practice to assess health status.<sup>5</sup>

In order to reach the full potential of RWD and RWE, the vastly disparate systems need to be integrated. The data has to be collected, stored and processed and it must be done safely, economically, and within real-time.<sup>6</sup>

## 2.1 Current status

RWE has the potential to add value in all stages of a PP lifecycle, complementing and possibly even replacing “gold standard” Randomized Clinical Trials (RCT), providing compelling evidence for safe, effective and efficient PP development. Furthermore, deepening and developing criteria for the use of RWD may reveal opportunities to discover new therapeutic approaches.<sup>7</sup>

RWD is already used to monitor the safety of marketed PPs by reporting adverse events or harms following the use of a specific medicinal product. To transform these reports into RWD, they must go through an active surveillance process already systemized. For instance, the European Eudravigilance Network has received over 1 million adverse event reports from which 2000 signals were detected and 48 of which were validated.<sup>7</sup>

The goal is to also use RWE in the early stages of PP development. Nevertheless, the use of RWE in regulatory decisions for medicine effectiveness and to outweigh the benefits and risks is increasing. This methodology is used to optimize RCTs in certain circumstances.

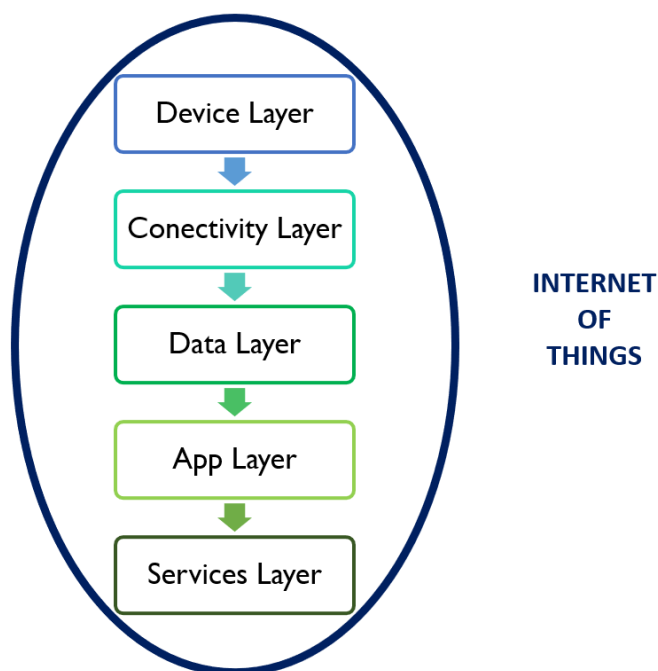
Currently, to demonstrate the efficacy of a PP, the results are limited to the outcome of controlled clinical trials with very specific characteristics that are closely monitored. Once the medicine is released into the pharmaceutical market, a whole different population is exposed to it, often people with more comorbidities and multiple other medication. Therefore, an awareness of real clinical and cost effectiveness data is missing.<sup>7</sup>

### **III. The role of Internet of Things**

Also mentioned in the EMA's report is the need for innovation in clinical trials and to exploit digital technology and artificial intelligence in decision making.<sup>1</sup> Innovation may come through the use of new datasets from digital technologies and IoT is a valuable tool to integrate in healthcare.

IoT, essentially, is a framework that includes all physical things that have sensors and can be connected to the internet. This framework can collect, send and store data from one thing to another with minimal or no human contact.<sup>1,2</sup> In the pharmaceutical segment, this concept can upgrade PP development, clinical trials and patient care using smart connected devices such as apps or wearables that can measure clinical parameters making these data more realistic.

The IoT value chain is divided into five layers that ultimately make it work. These are the device layer, the connectivity layer, the data layer, the app layer and the services layer. In a nutshell, you need a device capable of connecting to a network and, consequentially, a network connection to serve as a bridge between devices. In addition, it is necessary a system capable of storing and integrating data, as well as a security plan that protects its users. The app layer has the objective of controlling and monitoring all the process. Finally, the service layer, has it is essential to have technical support and also a more real data analysis.<sup>2</sup> The latter will be the layer that will have the most human intervention, but it was essential to add it to the chain value since the perception that comes not only from human intelligence but also from human emotion can never be replaced.



**Figure 3.** Scheme of the five layers that ultimately make Internet of Things work.

Once this entire chain is operational, data relevant to the healthcare sector can be collected from the most varied means and subsequently applied to the process of developing a new PP. The use of devices capable of remotely monitoring relevant parameters and collecting instant patient health data to be analyzed by healthcare professionals will help to reduce the economic burden in this sector, as well as the time that goes from the discovery of interesting molecules to the release of a new product on the pharmaceutical market.

That being said, in practical terms, the fundamental thing in these sensors is the data that is generated. However, all collected data is ultimately worthless until it is applicable in the real world. This motivates the use of AI as it can handle large volumes of data. AI is a technology-based system involving various advanced tools and networks that can mimic human intelligence. Even so, it does not threaten to replace human physical presence completely, they are intended only to make work easier.<sup>8</sup>

AI utilizes systems and software that can interpret and learn from the input data to make independent decisions to accomplishing specific objectives.<sup>8</sup> AI involves several method domains and one of the definitions for it is "the use of complex algorithms and software to emulate human cognition in analyzing complicated medical data and relationships between prevention or treatment techniques and patient outcomes".<sup>9</sup>

## **IV. Internet of Things and Real World Evidence in clinical trial optimization**

In the EMA review it is mentioned that innovation in clinical trials could lead to benefits that go beyond the outcomes in conventional methods, but also attend to more specific groups whose needs are not being met.<sup>1</sup>

Clinical trials are a massive financial investment, not only, but also because of failures that come from the multiple attempts it takes to reach optimization.<sup>8</sup> To add to that, there is an increased pressure for Research and Development companies to deliver assets faster and to provide an individualized treatment that considers specific traits of the patient's profile.

All of this will make monetary costs of a clinical trial increase even more, which will be reflected in the health costs for users. Using a strategy where RWD and RWE is implemented is, therefore, a useful tool for both parties, the pharmaceutical industry and patients.

### **4.1 Clinical trial design**

While RWE often cannot replace RCTs, it can nonetheless provide insights needed to streamline them. The organization that conducts clinical research must bear the consequences if the results of RCTs research turn out to be different from those anticipated when applied to the real world. In such cases, a desirable RWE research model is one that presents the directionality of RCTs by forecasting the research results using a range of data as extensive as possible in a short time period. In addition, analyzing RWD can reduce some of the uncertainty at the beginning of the study and create more efficient clinical trials by better informing global target enrollment sizes needed, enriching trial populations with predicted responders, and increasing the diversity of trial participants.<sup>10,11</sup>

Failures in clinical trials have multiple sources, being inappropriate patient selection one of them. The enrolment of patients takes one-third of the clinical trial timeline. The success of a clinical trial can be ensured by the recruitment of suitable patients, which otherwise leads to 86% of failure cases. AI can assist in selecting the appropriate population, decreasing the time allotted to this selection, as well as the errors that could arise from it. Also, by considering first-hand the selected population, AI can help in the early prediction of lead molecules that would pass clinical trials.<sup>8,9</sup>

This task is suitable for the use of AI and RWD for three reasons: (i) the extensive collections of RWD provide sufficient sample sizes to identify individuals who meet recruitment criteria; (ii) AI and data-driven approaches could potentially minimize the selection bias because they do not rely on researchers' predetermined assumptions; and (iii)

modern AI methods are capable of handling the high dimensionality and complexity of RWD as well as the complex combinations and interactions of RWD variables.<sup>9</sup>

Overall, EHRs data is one of the most applied data source.<sup>8</sup> Information from EHRs can come in two forms: structured data, such as patient demographics, vital signs, lab tests, etc, but also unstructured data, like clinical notes and reports, which cannot be discarded. So, even with good datasets that are challenges using it for research purposes, particularly when vital information is in an unstructured form.<sup>12</sup> Machine Learning (ML) and Deep Learning (DL), AI-based approaches, are one of the main strategies to extract useful insights, combining structured and unstructured data.<sup>9</sup>

Natural Language Processing (NLP), a ML subfield, is acceptable to regulators and for that reason can be used during the clinical development process. It can overcome language barriers as a translation system has been built into the technology and it can be used at scale to pull together large amounts of data. It can use a combined rule-based knowledge and ML algorithms to analyze longitudinal patient records to determine whether the corresponding patients met given eligibility criteria for the clinical trial.<sup>9</sup>

Using this technology to analyze treatment patterns, also can help upgrade the patient selection process. Real-world medical use of therapies can differ significantly from guidelines, so a deeper understanding of what the real standard of care is within a given geographic region, type of care delivery site (community hospital or clinic, academic medical center, etc.), and subcohort of patients (by line of therapy, patient age, or race) is of the essence. With this information, categorizing seemingly heterogenous patients into clinically meaningful and informative subgroups could be done easily. Understanding and targeting the appropriate subgroups that are most likely to benefit from an innovative medicine can be critical for the strategic viability of an early research indication or candidate asset, as well as for downstream trial success.<sup>10</sup>

Understanding a disease can also help in the designing of the clinical trial and it often begins with studying its natural history, which is a conceptual framework to illustrate how an individual may progress through different stages of a disease (from an healthy stage to resolution or death) in the absence of any healthcare intervention. Elements required to understand natural history include the number of relevant disease stages, its signs and symptoms in each stage, the amount of time spent in each stage, risk factors for speed of progression, reversibility of progression, and heterogeneity within and between stages. For example, a study examined the natural history of amyotrophic lateral sclerosis using

retrospective RWD on 175 patients with the A4V SOD1 genotype at 15 medical centers in North America. The study reported that patients within this subgroup had a clinically homogenous natural history, with a median survival of 1.2 years. Findings suggested that a study with only 52 participants per group and a 2-year follow-up would be sufficiently powered to detect a clinically meaningful difference in survival among these specific patients vs. 88 participants per group when including all patients (i.e., A4V and non-A4V) with SOD1 genotype. By including estimates of efficacy derived from RWE, researchers estimated that the required sample size in future clinical trials would decrease by at least 40% compared with estimates derived only from RCTs. Such reductions in sample size were estimated to yield time savings of at least 6 months in the conduct of clinical trials, which could represent millions of dollars in saved costs for trial execution, or potentially hundreds of millions of dollars in product revenue. This shows that using retrospective RWD can help to get information not only on the right patient for the study, but also for the optimal sample size of the clinical trial.

<sup>10</sup>

Another advantage of using this method is that it can also provide insights about clinical endpoints to measure in clinical trials, as well as the magnitude of changes required in those endpoints which can lead to identifying relevant biomarkers, that can be used to predict treatment response in other stages of the disease.<sup>10</sup>

#### **4.2 Enhancing life-like results and inclusion**

Collecting RWD with IoT leads to a better understanding of the safety and efficacy of the investigational medicine under clinical trial. By converging medical devices with IoT networks, parameters such as body temperature, hydration levels, sleep cycles, and other daily activities are collected from the subjects passively and in real time. Equipment and cloud computing software such as mobile and desktop platforms, wearable devices and cloud computing softwares can be configured to form a real-time interaction of clinical pharmacology databases, researchers and subjects. This method of data capture allows the patient experience to be as close to reality as possible.<sup>13,14</sup>

By collecting information at a distance problems like location of the patient will be solved, giving the opportunity to any eligible person to participate in the clinical trial. Also, it is possible to reduce inconvenience and burden on participants, improving the overall trial experience and increasing retention rates. To be noted that, drop out of patients accounts for the failure of 30% of the clinical trials, creating additional recruiting requirements for the completion of the trial, leading to a wastage of time and money.<sup>8</sup>



Continuing the path to get more results for the real world, another goal can be achieved: demographic diversity and inclusion of historically under-represented groups. It is well-documented that clinical trials tend to include more older, white male patients than the general population of patients with a given condition, so there is a need for progress to be made in order to have representative and inclusive trials, and RWD combined with IoT is the key to achieve it.<sup>10</sup>

RWE can help identify potential disparities in healthcare utilization or outcomes related to patient race, ethnicity, gender, age, comorbidities, payer type, employment status, or other socioeconomic factors, including those that are social determinants of health. Social determinants of health are the conditions, systems, and circumstances in which people are born, live, work, and age that relate to conditions of daily life, such as structural racism, level of educational, socioeconomic status, physical environment (e.g., localized level of public safety or environmental exposures to toxins), diet and access to healthful foods, social support networks, access to health care and implicit biases in some healthcare providers.<sup>10</sup>

Although biopharmaceutical companies do not intend to exclude patients from participating in sponsored clinical trials based on their location or ethnicity, the criteria for eligibility for such trials may exclude patients unfairly. Efforts can be made with RWD and IoT to target and enroll participants in clinical trials who may otherwise be overlooked and help companies to reevaluate their study design to ensure that specific eligibility criteria are not disproportionately excluding patient subgroups.<sup>10</sup>

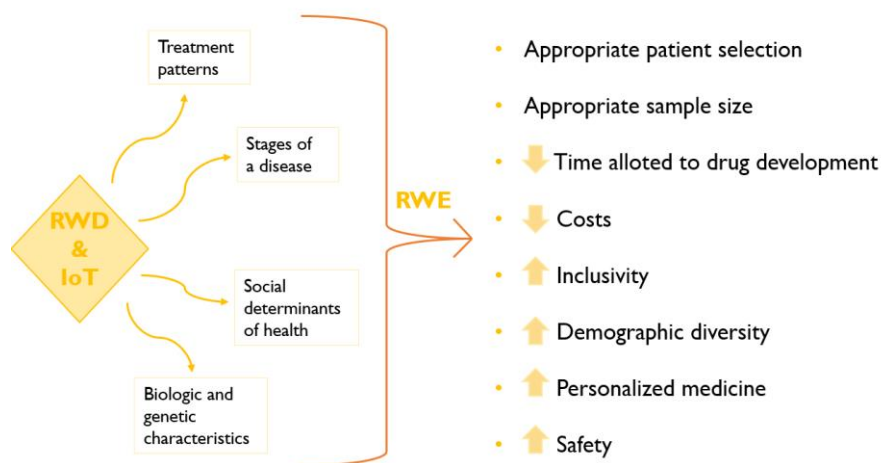
There are other scenarios where RWD, IoT and AI methods might be useful to bring more life-like results. For example, Clinical Trial Simulation (CTS). Traditionally, CTS studies use computerized simulation methods on virtual populations to test different trial designs before resources are invested in conducting the actual clinical trial. CTS that incorporates RWD can simulate its virtual populations more realistically.<sup>8,9</sup>

Moreover, clinical trials should involve populations like the elderly, pregnant women and children so they too can benefit more directly from research. Gathering evidence through real-life use to supplement clinical trial data will lead to an early involvement of these special populations, where it is difficult to collect data via traditional routes, being a great step forward in inclusivity.<sup>1</sup>

Furthermore, trials with RWD, enable us to identify unbiased initiation of exposures and reach an unbiased estimation of the casual relationships. Because of that, it can be possible

for researchers to identify medication that might be effective for indications other than its primary use and generate new hypothesis, leading to medicine-repurposing studies.<sup>9, 15</sup>

Nonetheless, it's not only about using RWD, its source also should be optimized. EHR typically lack accurate and complete race, ethnicity, and other non-medical information required to better understand under-represented patients and their disease. Real-world understanding of patient behaviors, decision making, and motives are needed to design more successful solutions.<sup>10, 16</sup>



**Figure 4.** Scheme of how RWD and IoT can improve clinical trials and the overall drug development process.

## V. Regulatory framework: making Real World Data viable

A regulatory system for medicines is a necessary goal to ensure safety. Regulatory science is defined as “the range of scientific disciplines that are applied to the quality, safety and efficacy assessment of medical products and that inform regulatory decision making throughout the lifecycle of a medicine. It encompasses basic and applied biomedical and social sciences and contributes to the development of regulatory standards and tools.”<sup>1</sup>

Data privacy and security are also extremely important considerations. Therefore, it is necessary to capitalize on existing expertise in public health institutions so that regulatory science requirements and impacts can be properly considered, and a suitable regulatory framework developed.<sup>1</sup>

As mentioned before, classic RCTs are the most widely used practice to assess whether a new medical product is safe and effective. However, the expansion of outcomes using this approach to subgroups beyond those in the standardized conditions is limited.<sup>17</sup> RWE offers a huge complement to RCTs because it can provide the opportunity to evaluate

clinical outcomes in diverse settings, bringing a more realistic insight. To ensure quality of this information, that comes from a variety of sources, a suitable system for control must be implemented.

For a merging approach of these two methods, a regulatory framework that answers questions like: “Is RWE appropriate?”, “What constitutes quality RWD?”, “What are good practices to optimize the use of RWE?” needs to be developed. Health authorities must provide greater clarity on the acceptability of RWE in decision making and provide guidance on standards and best practices to optimize RWD and RWE utility.<sup>1,7</sup>

## **5.1 Challenges to Real World Data**

First, one major challenge is the quality of the data in many RWD sources. For example, information heterogeneity has been reported in EHRs because clinicians do not always document care in the same way. Such variance makes it difficult to extract the same information consistently. Other data-inconsistency issues, such as missing data and selection bias, also present significant challenges to researchers because data collection in real-world settings is usually heterogeneous and unstandardized.<sup>9</sup> These biases include time biases when we cannot ascertain when patients began being tracked, and selection bias of the patients and the choice of therapies made by their physicians, among many other potential biases.<sup>3</sup>

The issue of data quality is directly linked with the success of applying AI methods: data should be reliable and of high quality to ensure accurate result prediction. However, other issues that hold back the use of AI in pharmaceutical settings are the lack of skilled personnel to operate AI-based platforms, limited budget for small organizations, apprehension of replacing humans that could lead to job loss, skepticism about the data generated by AI, and the black box phenomenon (i.e., how the conclusions are reached by the AI platform).<sup>8</sup>

The transportability and interpretability of these studies also need to be further assessed. External validations using independent sources to ensure the findings are representative and generalizable are recommended, but such validation studies are often difficult to execute for multiple reasons, including sharing of individual-level clinical data because of not only ethical and legal issues - RWE requires the collection of a wide variety of hard to anonymize datasets such as insurance records, social media information and electronic health records and anonymization can raise costs and hinder its utility<sup>3</sup> - but also market competition concerns.<sup>9</sup>

Finally, most studies using RWE focused on prediction or classification tasks and often overemphasized model performance rather than learning the causal effects. Furthermore, there isn't a *priori* causal knowledge to guide the learning process and, as a result, no causal relationship can be estimated.<sup>9</sup>

## 5.2 Overcome challenges

Significant advancements have been made to tackle RWD and RWE challenges using IoT. First, advances in AI methods, especially in DL, have prompted studies that consider heterogeneous data sources and types (e.g., clinical data, imaging, -omics data, and knowledge bases, among others) in one coherent model. Other developments in DL include the ability to handle not only the temporal order of clinical events, but also the long-term dependencies among the events as well as the time-varying effects of the covariates. For example, a DL method incorporates elapsed time information to handle irregular time intervals in longitudinal EHRs data to learn disease subphenotypes. There is also a new deep neural sequence transduction model that models the temporal evolution of EHRs data through utilizing various forms of sequential concept and the incorporation of multiple heterogeneous concepts (e.g., diagnosis, medication, measurements, and more) to further improve the accuracy of its predictions. In NLP, new methods have been developed that can incorporate factual medical knowledge from existing knowledge bases (e.g., the Unified Medical Language System) to further improve the performance of NLP tasks.<sup>17</sup>

Second, the use of causal modeling tools in AI, such as causal diagrams, could provide important additions to the implementations of causal inference using RWD. This concept of causal AI has been applied successfully in public health studies, such as the identification of occupational risk factors, the prediction of diarrhea incidence in children, among others, and could be used in future PP development research aiming to establish causal treatment effects using RWD.<sup>17</sup>

Additionally, the emerging of Explainable AI (XAI) could help to interpret and understand AI decisions. The XAI models use different mechanisms (e.g., feature interaction and importance, knowledge distillation, and rule extraction) on top of ML/DL models to generate interpretable outputs, such as variable ranking, which ultimately help us understand why an AI system makes a certain decision, thus, tackling the black box phenomena.<sup>17</sup>

Also, the establishment of large research networks, facilitate the sharing of RWD. RWD from these networks represent a diverse set of patients and institutions and provide

the opportunities to conduct large populational studies to understand factors that contribute to health and illness in a heterogeneous and real-world setting.<sup>17</sup>

Finally, de-identification strategies. De-identification is a critical technology to facilitate the use of unstructured clinical text while protecting patient privacy and confidentiality.<sup>18</sup> Automated de-identification of massive clinical notes have been widely applied to facilitate data sharing across different institutions. Furthermore, privacy preserving record-linkage tools have showed high precisions in linking and deduplicating patient records without sharing of protected identifiable information. Although these de-identification strategies might not be applicable for every data type, they provide capabilities to facilitate data sharing across sites and integration of different data sources.<sup>17</sup>

### 5.3 Data quality

For RWE to successfully support regulatory decisions, both retrospective and prospective, need to be fit for purpose. The provenance of each datapoint must be clear, traceable, and auditable. Data quality must be systematically measured with predetermined frameworks and against benchmarks. Credible RWE is generated from high-quality data that are 1) obtained from relevant RWD sources, 2) cleaned, harmonized, and linked to fill in gaps, and 3) include endpoints.<sup>17,19</sup>

The optimal RWD source depends on the RWE hypothesis and purpose. For that to be possible, the data source must be fit for purpose in terms of its utility for a particular clinical question of interest, target population, and length of follow-up.<sup>19</sup> To assess the utility of data there are things that must be determined as mentioned in Table 1.

**Table 1.** Check-list to assess the utility of data.

	Points to assess	Ref.
1.	Determine if sufficient numbers of patients of interest are likely to be available for a study after applying the patient inclusion and exclusion criteria.	17
2.	How well available data characterizes the exposures and outcomes of interest, recognizing that information recorded in structured fields are easier to find and analyze than unstructured notes, which may not even be accessible to researchers.	17
3.	How likely it is that patients will be followed in the data source for the desired length of follow-up.	17
4.	The potential for systematic error (bias) in data collection, and the likely magnitude of any such bias.	17

By complying with such determinants, it's possible to obtain high quality data. The characteristics of this data are as follows in Table 2.

**Table 2.** Characteristics of high quality data.

Characteristics	Ref.
<b>Complete</b> By using predetermine rules for extraction of structured and unstructured data, data harmonization and quality monitoring.	19
<b>Transparent</b> With specific aims and cohort selection criteria precisely defined.	19
<b>Generalizable</b> RWE is often based on a broad range of patients and that can be translated into better generalizability. Potential biases must be identified and reported to allow for appropriate statistical adjustments and clinical interpretations.	19
<b>Timely</b> Since RWE reflects daily clinical decisions, reliable RWE needs to be recent and timely.	19
<b>Scalable</b> Data challenges become exponentially more complicated as the number of patients and variables increase. Therefore, scaling requires 1) a balance between high touch and automation; 2) a modular data model that can be used in multiple contexts; and 3) unambiguous variable definitions, particularly for endpoints.	19

There is an urgent need for more and better evaluation of novel and established therapeutic options in real-world settings. Trials that use increasingly available EHRs and other routine data sources inherently tend to be more pragmatic with current data structures. This creates a desirable shift to re-center trial designs, making them more patient-oriented.<sup>20</sup>

As data quality, standardization, and availability improve, the entire spectrum of clinical trial research will benefit—leading to more innovation and progress in patient care.<sup>20</sup>

## **VI. The role of education**

To implement RWD in healthcare, professionals with adequate skills to do so are needed. Thus, in my opinion, the introduction of a discipline within the scope of RWD and RWE in the study plan of the Master's in Pharmaceutical Sciences becomes an asset for its students. Not only because it will broaden the spectrum of pharmacy students' knowledge to fit in the upcoming tendencies, but also because pharmacists are ideal professionals to understand and apply this strategy.

Currently, mainly in USA, but also in Europe, there are programs designed to teach this methodology. These programs lead to an understanding of key concepts of using RWD for clinical research, to interpret study design decisions and their implications for RWE, to

critically assess relevance of RWE for health-care decision making as well as to identify clinical trial design options by using RWD to provide randomized RWE.<sup>21, 22, 23</sup>

Dealing with RWD can be daunting and challenging due to its volume, scale and the requirement to understand the source data and its collection in context. Researchers and healthcare professionals to use RWD need to learn new methodologies and frameworks which deviate from standard research methods.<sup>24</sup>

Bringing this component to the study of pharmaceutical sciences could also lead to an increase of the use of this technique in Portugal. In addition, the University of Coimbra has many projects linked to technology and, could be able to deal with this methodology, becoming a driving force of this method in the country.

There is a high demand for trained data professionals in healthcare, by applying this component in the study plan of the Master's in Pharmaceutical Sciences, students will have skills deployable to highly sought-after positions at pharmaceutical companies, regulatory authorities, health systems, technology companies and consulting groups specializing in life sciences and healthcare.<sup>25</sup>

## **VII. Conclusion**

The current pharmaceutical scenery is facing several complex challenges, which RWD, RWE and AI could tackle. Personalization is becoming a mandatory requirement. This desire to want something that meets the specific needs of an individual is something that has already been talked about in multiple areas and, finally, reaches the pharmaceutical and medical sectors. By using a combined strategy of RWD and AI will be possible to collect data efficiently and translate it into therapies that suit the patient with attention to age, ethnicity, stage of the disease, *inter alia*.

A challenge that arises from the concept mentioned above, with great weight in society, is the increase costs of medication and therapies. This has repercussions on the lives of citizens, especially those with more complicated economic status, but with needs that have to be met in terms of medication. For this reason, it is imperative to use strategies that aim to reduce the costs of the entire PP development process, without losing its primary goal: quality. Through the strategy mentioned throughout this review, it is possible to lower the economic burden since the entire process is optimized and resources are monetized. This will not only

speed up the time needed for the products to come to the market, but also play an important role in the reduction of costs.

Another major pro is the possibility of increasing inclusion. The right to equality is something that has been talked about for a long time, but there is still a long way to go. Using the latest technological trends will help in this battle on several fronts. It becomes possible to participate in clinical trials regardless of the possibility, or more specifically, impossibility of being physically present. Also, barriers such as biases (sometimes, unconscious) of researchers and tendentious acceptance criteria can be overcome. Furthermore, the use of RWD may give a better idea of how polymorphisms related to ethnicity may interfere with the therapy, leading to superior efficacy and safety.

However, to implement this strategy we need skilled professionals. And who can be better suited for this assignment? The pharmacists, which are recognized specialists of medicines. For this reason, in my opinion, it is of urge to add a component in Pharmaceutical Sciences master's degree that focuses on this topic and, by doing so, becoming even more essential professionals in pharmaceutical companies, regulatory authorities, health systems, technology companies and consulting groups specializing in life sciences and healthcare.

Finally, RWD can also lead to better pharmacology databases, which brings benefits to the whole world. As it is mentioned in the EMA report, cooperation with regulators outside the European Union (EU) network is key to much of the vision outlined in the strategy.<sup>1</sup> There are a lot of common challenges, so international cooperation can increase resources to help in this quest of increasing life quality.



## VII. Bibliography

1. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **EMA Regulatory Science to 2025: Strategic reflection**
2. MAHALLE, Parikshit N.; SONAWANE, Sheetal S. - Internet of things in healthcare. **SpringerBriefs in Applied Sciences and Technology**. ISSN 21915318. December (2021) 13–25. doi: 10.1007/978-981-33-6460-8\_2.
3. GREENBAUM, Dov - Making Compassionate Use More Useful: Using real-world data, real-world evidence and digital twins to supplement or supplant randomized controlled trials. **Pacific Symposium on Biocomputing**. ISSN 23356936. 26:2021) 38–49. doi: 10.1142/9789811232701\_0004.
4. GOSWAMI, Arnab - **Disruption is Personal: RWE and AI changing the game for Personalized Medicine**
5. BABRAK, Lmar M. *et al.* - Traditional and Digital Biomarkers: Two Worlds Apart? **Digital Biomarkers**. ISSN 2504110X. 3:2 (2019) 92–102. doi: 10.1159/000502000.
6. YADAV, Neha - Role of IoT in Big Data. **International Journal for Research in Applied Science and Engineering Technology**. 8:12 (2020) 516–522. doi: 10.22214/ijraset.2020.32548.
7. BRECKENRIDGE, Alasdair M.; BRECKENRIDGE, Ross A.; PECK, Carl C. - Report on the current status of the use of real-world data (RWD) and real-world evidence (RWE) in drug development and regulation. **British Journal of Clinical Pharmacology**. ISSN 13652125. 85:9 (2019) 1874–1877. doi: 10.1111/bcp.14026.
8. PAUL, Debleena *et al.* - Artificial intelligence in drug discovery and development. **Drug Discovery Today**. ISSN 18785832. 26:1 (2021) 80–93. doi: 10.1016/j.drudis.2020.10.010.
9. CHEN, Zhaoyi *et al.* - Applications of artificial intelligence in drug development using real-world data. **Drug Discovery Today**. ISSN 18785832. 26:5 (2021) 1256–1264. doi: 10.1016/j.drudis.2020.12.013.
10. DAGENAIS, Simon *et al.* - Use of Real-World Evidence to Drive Drug Development Strategy and Inform Clinical Trial Design. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**. ISSN 15326535. 111:1 (2022) 77–89. doi: 10.1002/cpt.2480.
11. KIM, Hun Sung; LEE, Suehyun; KIM, Ju Han - Real-world evidence versus randomized controlled trial: Clinical research based on electronic medical records. **Journal of Korean Medical Science**. ISSN 15986357. 33:34 (2018). doi: 10.3346/jkms.2018.33.e213.

12. ZHANG, Dongdong *et al.* - Combining structured and unstructured data for predictive models: a deep learning approach. **BMC Medical Informatics and Decision Making**. ISSN 14726947. 20:1 (2020). doi: 10.1186/s12911-020-01297-6.
13. ALAGARSAMY, Shanmugarathinam *et al.* - Applications of Internet of Things in Pharmaceutical Industry. **SSRN Electronic Journal**. 2019). doi: 10.2139/ssrn.3441099.
14. WANG, Ningfang; HEITNER, Mark; BAI, Chunxue - The time has come for “Real-World Studies” (RWS). **Clinical eHealth**. ISSN 25889141. 1:1 (2018) 28–29. doi: 10.1016/j.ceh.2018.10.001.
15. TANOLI, Ziaurrehman; VÄHÄ-KOSKELA, Markus; AITTOKALLIO, Tero - Artificial intelligence, machine learning, and drug repurposing in cancer. **Expert Opinion on Drug Discovery**. ISSN 1746045X. 16:9 (2021) 977–989. doi: 10.1080/17460441.2021.1883585.
16. DAVISON, Kelly *et al.* - Culturally competent gender, sex, and sexual orientation information practices and electronic health records: Rapid review. **JMIR Medical Informatics**. ISSN 22919694. 9:2 (2021). doi: 10.2196/25467.
17. DREYER, Nancy A. - Advancing a Framework for Regulatory Use of Real-World Evidence: When Real Is Reliable. **Therapeutic Innovation and Regulatory Science**. ISSN 21684804. 52:3 (2018) 362–368. doi: 10.1177/2168479018763591.
18. YANG, Xi *et al.* - A study of deep learning methods for de-identification of clinical notes in cross-institute settings. **BMC Medical Informatics and Decision Making**. ISSN 14726947. 19:2019). doi: 10.1186/s12911-019-0935-4.
19. MIKSAD, Rebecca A.; ABERNETHY, Amy P. - Harnessing the Power of Real-World Evidence (RWE): A Checklist to Ensure Regulatory-Grade Data Quality. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**. ISSN 15326535. 103:2 (2018) 202–205. doi: 10.1002/cpt.946.
20. HEMKENS, Lars G. - Commentary on Bertagnolli *et al.*: Clinical trial designs with routinely collected real-world data—issues of data quality and beyond. **Clinical Trials**. ISSN 17407753. 17:3 (2020) 247–250. doi: 10.1177/1740774520913845.
21. UB - **Portal of Department of clinical research of University of Basel**, atual. 2022. [Consult. 28 ago. 2022]. Disponível em: <https://dkf.unibas.ch/en/training-and-education/md-phd-clinical-research/courses/real-world-evidence/>
22. UNIVERSITY OF ARIZONA - **Portal of University of Arizona: R. Ken Coit College of Pharmacy**, atual. 2018. [Consult. 28 ago. 2022]. Disponível em:

<https://www.pharmacy.arizona.edu/centers/health-outcomes-pharmacoeconomic-center/training/past-training-programs/real-world-evidence>

23. UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA - **Portal of University of North Carolina: Eshelman school of Pharmacy**, atual. 2022. [Consult. 28 ago. 2022]. Disponível em:<https://pharmacy.unc.edu/education/fellowships/real-world-evidence-population-health-and-quality-research/>

24. MEINERT, Edward *et al.* - Real-world evidence for postgraduate students and professionals in healthcare: Protocol for the design of a blended massive open online course. **BMJ Open**. ISSN 20446055. 8:9 (2018). doi: 10.1136/bmjopen-2018-025196.

25. BOUVÉ COLLEGE OF HEALTH SCIENCES - **Portal of Department of Health Sciences of Bouvé College of Health Sciences**, atual. 2022. [Consult. 28 ago. 2022]. Disponível em:<https://bouve.northeastern.edu/health-sciences/programs/ms-real-world-evidence-in-healthcare-and-life-sciences>