



# Tatiane Ribeiro

Farmacêutica, graduada pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista – UNESP

Especialista em Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP

Mestra em Saúde Coletiva pela Faculdade de Medicina da USP

Doutoranda em Epidemiologia na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - USP, Programa de Epidemiologia.

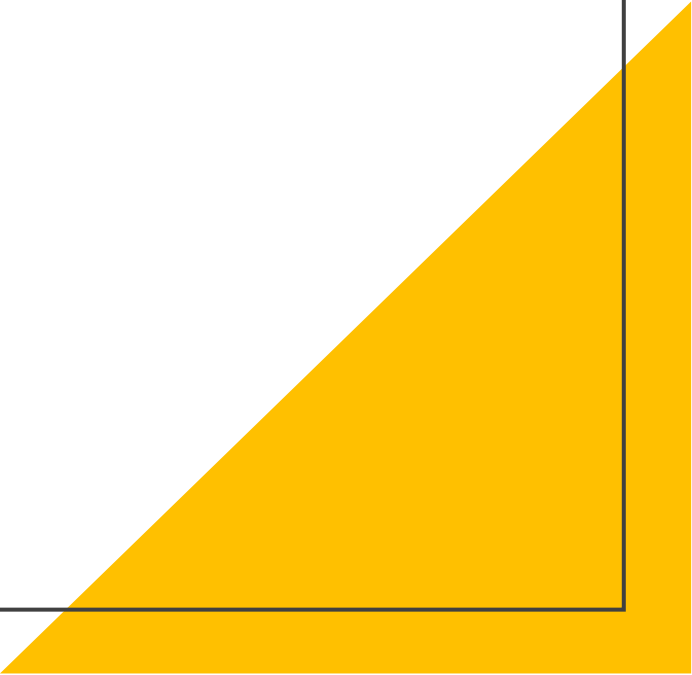
Consultora/Pesquisadora em Avaliações de Tecnologias em Saúde (ATS) e Revisão sistemática

Coordenadora de cursos Economia da Saúde e ATS da FIPE

Professora convidada na Faculdade Oswaldo Cruz (FOC) e Instituto Racine

Monitora Disciplina Farmacoepidemiologia FSP/FCF USP (2022-1)

# Agenda

- Definição de real-world evidence e real-world data
  - Fontes de dados de mundo real
  - Tipos de estudos com dados de mundo real
  - Ensaio clínico randomizado pragmático
  - Estudos observacionais
  - Vieses em estudos observacionais
  - Qualidade do dado
  - Aplicabilidade da evidência de mundo real na área de medicamentos
- 



real-world evidence



Search

[Advanced](#) [Create alert](#) [Create RSS](#)

[User Guide](#)

Save

Email

Send to

Sorted by: Best match

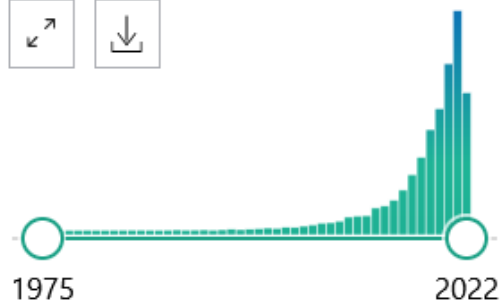
Display options

MY NCBI FILTERS

12,803 results

Page 1 of 1,281

RESULTS BY YEAR



**Real-world evidence** in the treatment of ovarian cancer.

1

Eisenhauer EA.

Cite

Ann Oncol. 2017 Nov 1;28(suppl\_8):viii61-viii65. doi: 10.1093/annonc/mdx443.

PMID: 29232466 **Free article.** [Review.](#)

Share

INTRODUCTION: **Real-world evidence** (RWE) refers to information on the utilization and outcome of new therapies and technologies in clinical practice. ...RESULTS: The last four decades have seen new systemic and surgical treatments introduced into practice fo ...

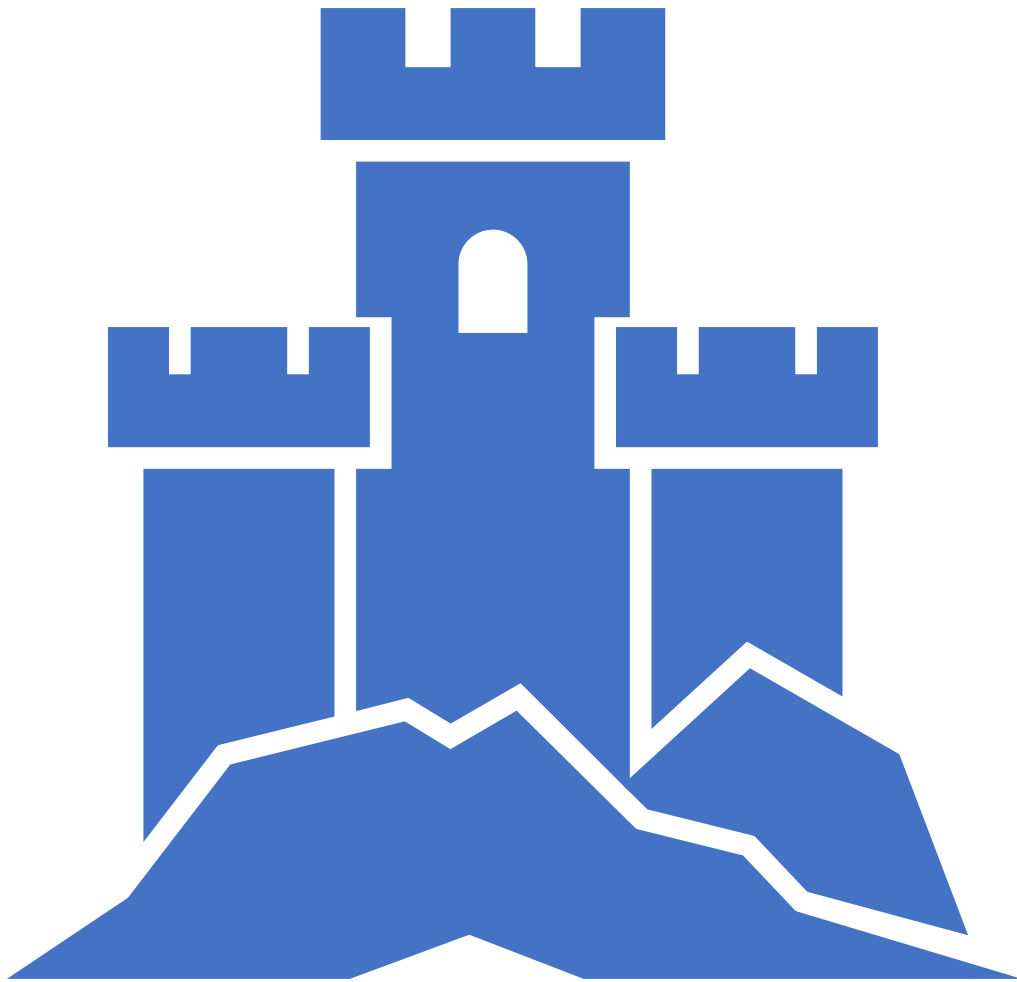


O que é real  
world  
evidence?





*The Real World* (known as *Real World* from 2014 to 2017) is a [reality television](#) series produced through [MTV](#) and [Bunim/Murray Productions](#) that most recently aired on [Facebook Watch](#) after airing on [MTV](#) from 1992 to 2017 and was originally produced by [Mary-Ellis Bunim](#) and [Jonathan Murray](#). It is in development for future seasons on [Paramount+](#).<sup>[1]</sup> First broadcast in 1992, the show,



O que é real  
world  
evidence?



Evidência de mundo real (real-world evidence)  
é a evidência que se utiliza de  
dados de mundo real (real world data -RWD)



# Dados de mundo real (real-world data)

---

*Dados **coletados**  
**rotineiramente**,  
fora de um ambiente  
controlado*

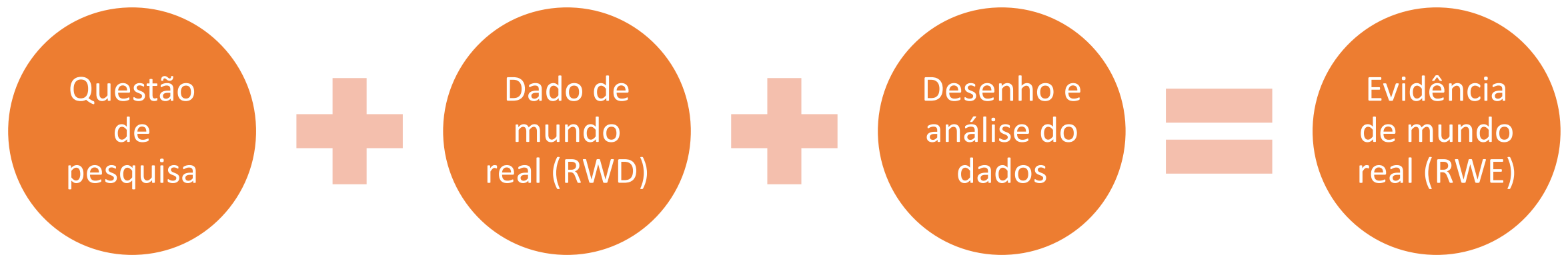


# FDA define real-world data

"data relating to patient health status and/or the delivery of healthcare that comes from a number of sources, such as electronic health records, claims and billing activities, and product/disease registries".



The Food and Drug Administration





Real-world  
evidence  
NÃO é um  
tipo NOVO  
DE ESTUDO

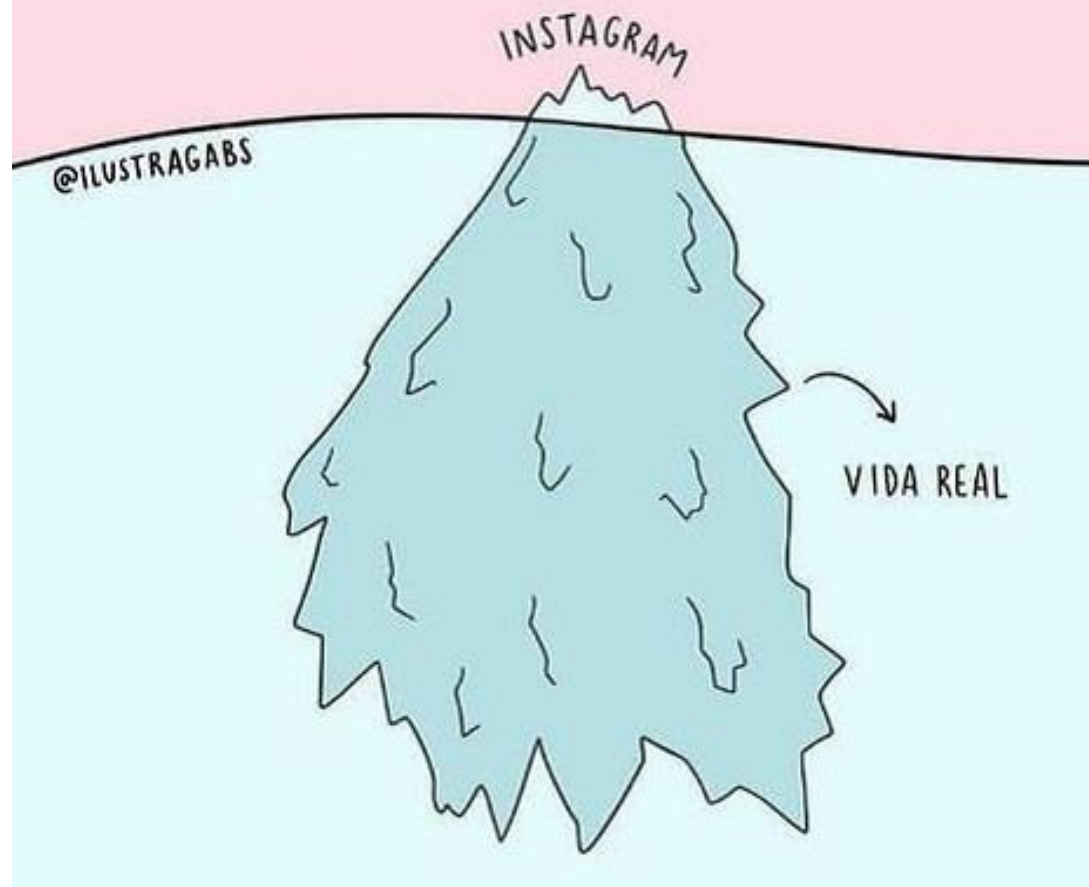
**INSTAGRAM**



**REALIDADE**



NÃO JULGUE A REALIDADE DO OUTRO  
BASEADO NO QUE VOCÊ VÊ NAS REDES SOCIAIS  
A VIDA REAL É MUITO MAIS QUE ISSO



ECR controlado explanatório

@ILUSTRAGABS



*O dado de mundo real  
traz um mundo de  
possibilidades, fora do  
ambiente controlado*

*Mas pode trazer  
incertezas devido às  
“contaminações” desse  
“oceano de  
possibilidade”*

# Exemplos de dados de mundo real



Bases de registros de saúde (ex: prontuário)

Comparative Study > Lancet Psychiatry. 2021 May;8(5):416-427.

doi: 10.10

6-mc  
2363  
study

Maxime T

Affiliation

PMID: 338

Free PMC

## Hydroxychloroquine and tocilizumab therapy in COVID-19 patients—An observational study

Andrew Ip<sup>1</sup>, Donald A Berry<sup>2 3</sup>, Eric Hansen<sup>4</sup>, Andre H Goy<sup>5</sup>, Andrew L Pecora<sup>5</sup>, Brittany A Sinclair<sup>5</sup>, Urszula Bednarz<sup>5</sup>, Michael Marafelias<sup>5</sup>, Scott M Berry<sup>2</sup>, Nicholas S Berry<sup>2</sup>, Shivam Mathura<sup>4</sup>, Ihor S Sawczuk<sup>6</sup>, Noa Biran<sup>5</sup>, Ronaldo C Go<sup>6</sup>, Steven Sperber<sup>6</sup>, Julia A Piwoz<sup>6</sup>, Bindu Balani<sup>6</sup>, Cristina Cicogna<sup>6</sup>, Rani Sebti<sup>6</sup>, Jerry Zuckerman<sup>6</sup>, Keith M Rose<sup>6</sup>, Lisa Tank<sup>6</sup>, Laurie G Jacobs<sup>6</sup>, Jason Korcak<sup>6</sup>, Sarah L Timmapuri<sup>6</sup>, Joseph P Underwood<sup>6</sup>, Gregory Sugalski<sup>6</sup>, Carol Barsky<sup>6</sup>, Daniel W Varga<sup>6</sup>, Arif Asif<sup>6</sup>, Joseph C Landolfi<sup>6</sup>, Stuart L Goldberg<sup>1</sup>

Affiliations + expand

PMID: 32790733 PMCID: PMC7425928 DOI: 10.1371/journal.pone.0237693

Free PMC article

### Abstract

Hydroxychloroquine has been touted as a potential COVID-19 treatment. Tocilizumab, an inhibitor of IL-6, has also been proposed as a treatment of critically ill patients. In this retrospective observational cohort study drawn from **electronic health records we sought to describe the association between mortality and hydroxychloroquine or tocilizumab therapy among hospitalized COVID-19 patients.**



# Exemplos de dados de mundo real

Bases de  
dados de  
pagamentos



Observational Study > [BMC Ophthalmol.](#) 2021 Dec 13;21(1):430.

doi: [10.1186/s12886-021-02181-1](#).

## Age-related macular degeneration and resource utilization in the Brazilian public healthcare system:

> [PLoS One.](#) 2020 Jan 28;15(1):e0228022. doi: [10.1371/journal.pone.0228022](#). eCollection 2020.

## Impact of maternal dTpa vaccination on the incidence of pertussis in young infants

[Frederico Friedrich](#)<sup>1</sup>, [Maria Clara Valadão](#)<sup>1</sup>, [Marcos Brum](#)<sup>1</sup>, [Talitha Comaru](#)<sup>1</sup>,  
[Paulo Márcio Pitrez](#)<sup>1</sup>, [Marcus Herbert Jones](#)<sup>1</sup>, [Leonardo A Pinto](#)<sup>1</sup>, [Marcelo C Scotta](#)<sup>1</sup>

Affiliations [+ expand](#)

PMID: [31990945](#) PMCID: [PMC6986709](#) DOI: [10.1371/journal.pone.0228022](#)

[Free PMC article](#)

# Exemplos de dados de mundo real

> J Manag Care Spec Pharm. 2022 Feb;28(2):266-274. doi: 10.18553/jmcp.2022.28.2.266.

## Comparison of oral anticoagulation use and adherence among Medicare beneficiaries enrolled in stand-alone prescription drug plans vs Medicare Advantage prescription drug plans

Terri Victoria Newman <sup>1</sup>, Nico Gabriel, Qinfeng Liang <sup>2</sup>, Coleman Drake <sup>3</sup>, Samar R El Khoudary <sup>4</sup>, Chester B Good <sup>5</sup>, Walid F Gellad <sup>6</sup>, Inmaculada Hernandez <sup>7</sup>

Affiliations + expand



Registros de movimentações de farmácias e seguros de saúde

# Exemplos de dados de mundo real

- F  
“ar  
stu  
an  
po  
col  
pre  
pu

> > [Rev Assoc Med Bras \(1992\)](#). Jan-Feb 2013;59(1):15-20. doi: 10.1590/s0104-42302013000100006.

## [Trends in prostate cancer incidence and mortality in a mid-sized Northeastern Brazilian city

Carlos Anselmo Lima <sup>1</sup>, Angela Maria da Silva, André Yoichi Kuwano, Margareth Rose Uchôa Rangel,  
Matheus Macedo-Lima

Affiliations + expand

PMID: 23440137 DOI: 10.1590/s0104-42302013000100006

[Free article](#)

Affiliations + expand

PMID: 24627058 DOI: 10.1590/0102-311X00024813

[Free article](#)

and mortality in the European Union and to provide regular information  
on the burden of cancer in Europe.

e Base Populacio-  
ações sobre todos  
de uma área geo-  
um processo con-  
eta, sendo, assim,  
ões sobre câncer.  
tia, segundo loca-  
e outros, corrige  
por residência, e  
ade de sobrevida  
mor, sexo e idade.  
a epidemiológica,

# Exemplos de dados de mundo real

## Plataformas online

> [Chronic Obstr Pulm Dis.](#) 2020 Jan;7(1):49-59. doi: 10.15326/jcopdf.7.1.2019.0146.

### The Burden of Cough and Phlegm in People With COPD: A COPD Patient-Powered Research Network Study

ES

“Patient network careg collabor shapii comm Sever Pulm Netw PCOR.

Radmila Choate <sup>1 2</sup>, Cara B Pasquale <sup>1</sup>, Nereida A Parada <sup>3</sup>, Valentin Prieto-Centurion <sup>4</sup>, Richard A Mularski <sup>5</sup>, Barbara P Yawn <sup>1</sup>

Affiliations + expand

PMID: 31999902 PMCID: [PMC7182382](#) DOI: [10.15326/jcopdf.7.1.2019.0146](#)

als with COPD who have agreed to ned by groups of patients and their g to a deeper understanding of the

# Exemplos de dados de mundo real

---

> [BMJ Open Qual.](#) 2020 Sep;9(3):e001000. doi: 10.1136/bmjjoq-2020-001000.

## Using telemedicine and wearable technology to establish a virtual clinic for people with Parkinson's disease

Lauren Evans <sup>1</sup>, Biju Mohamed <sup>2</sup>, Edward Christopher Thomas <sup>2</sup>

Affiliations + expand

PMID: 32958473 PMID: [PMC7507852](#) DOI: [10.1136/bmjjoq-2020-001000](#)

[Free PMC article](#)



## Desfechos reportados pelos pacientes “PRO” e “PROMS”

---

- **Patient-reported Outcomes- PRO (desfechos reportados pelo paciente)** – relato da condição de saúde do paciente pelo próprio paciente (ou seja, não é uma avaliação clínica)
- **Patient-reported Outcomes Measures - PROM (medida de desfecho reportados pelo paciente)** – ferramenta (ex.: questionário) usado para medir ou coletar o dado sobre o PRO, geralmente relacionado à qualidade de vida.



Porque estudos  
com dados de  
mundo real?





**Revisão Sistemática  
de Ensaio Clínico  
Randomizados**

Fornecer um alto nível de evidência sobre a eficácia das intervenções de saúde.

Evidência para informar recomendações nos cuidados de saúde.



Nível de Evidência



## Limitações dos ECR

- Alto custo
- Tempo longo
- Pode ser antiético em alguns casos
- Relevante para a prática no mundo real

## Potenciais vantagens do RWE

- Baixo custo
- Potencialmente mais rápido
- Exposição a intervenção reflete o mundo real

Quais desenhos de estudos epidemiológicos são considerados “evidência de mundo real”?





Real-world  
evidence não é  
sinônimo de estudo  
observacional!



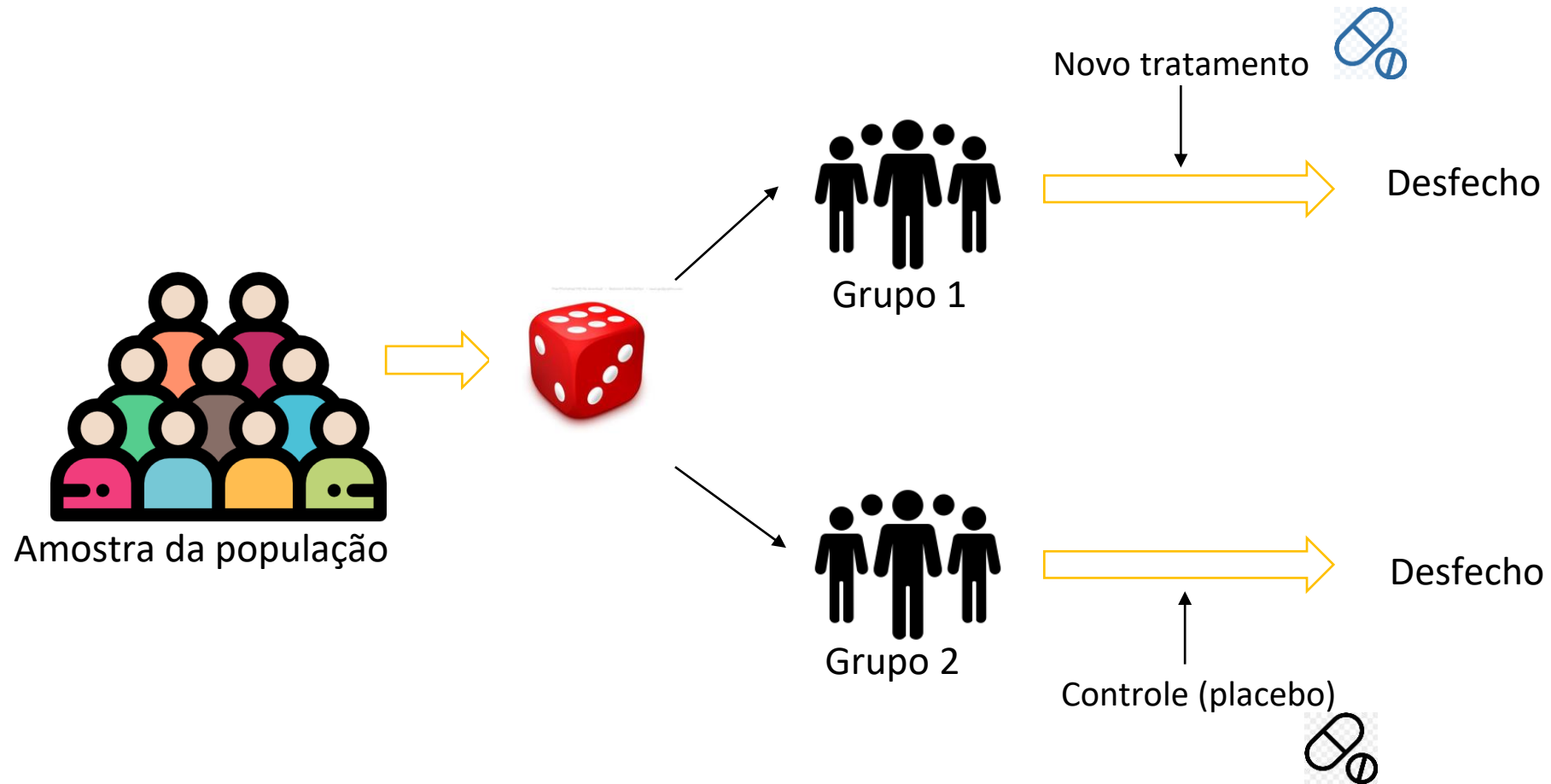
Real-world evidence  
NÃO é um tipo  
NOVO DE ESTUDO





# Ensaio Clínico Randomizado

Estudo experimental  
TESTAR NOVA INTERVENÇÃO



# Ensaio clínico randomizado

Explanatório

Pragmático



# Ensaio clínico randomizado

Explicativo

- Eficácia

- Ambiente ideal  
e controlado

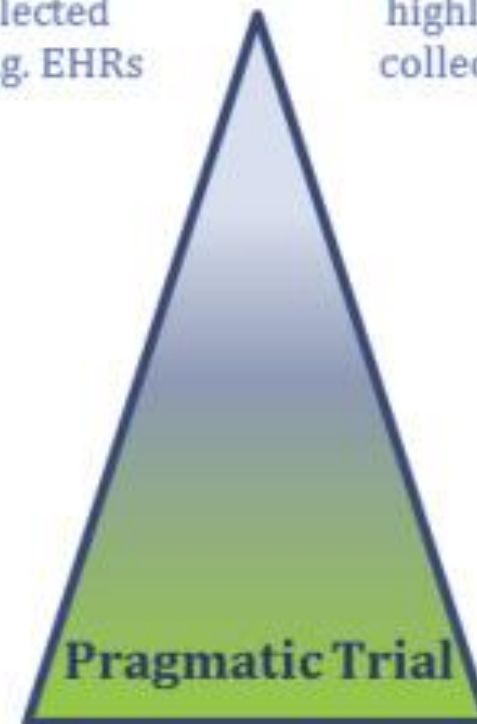
VS

Pragmático

- Efetividade
- Cenário mundo real



**Routine  
Clinical Care**  
routinely collected  
data through e.g. EHRs

**Assured Data  
Quality**  
highly protocolized data  
collection through eCRFs



SERIES: PRAGMATIC TRIALS AND REAL WORLD EVIDENCE | VOLUME 91, P13-22, NOVEMBER 01, 2017

## Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 8. Data collection and management

Anna-Katharina Meinecke   • Paco Welsing • George Kafatos • ... Matthias Egger • Mira Zuidgeest •  
on behalf of work package 3 of the GetReal consortium • [Show all authors](#)

[Open Access](#) • Published: July 14, 2017 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.07.003> •



# O quão pragmático esse ensaio clínico randomizado é?

## Escala Likert

1 = very explanatory

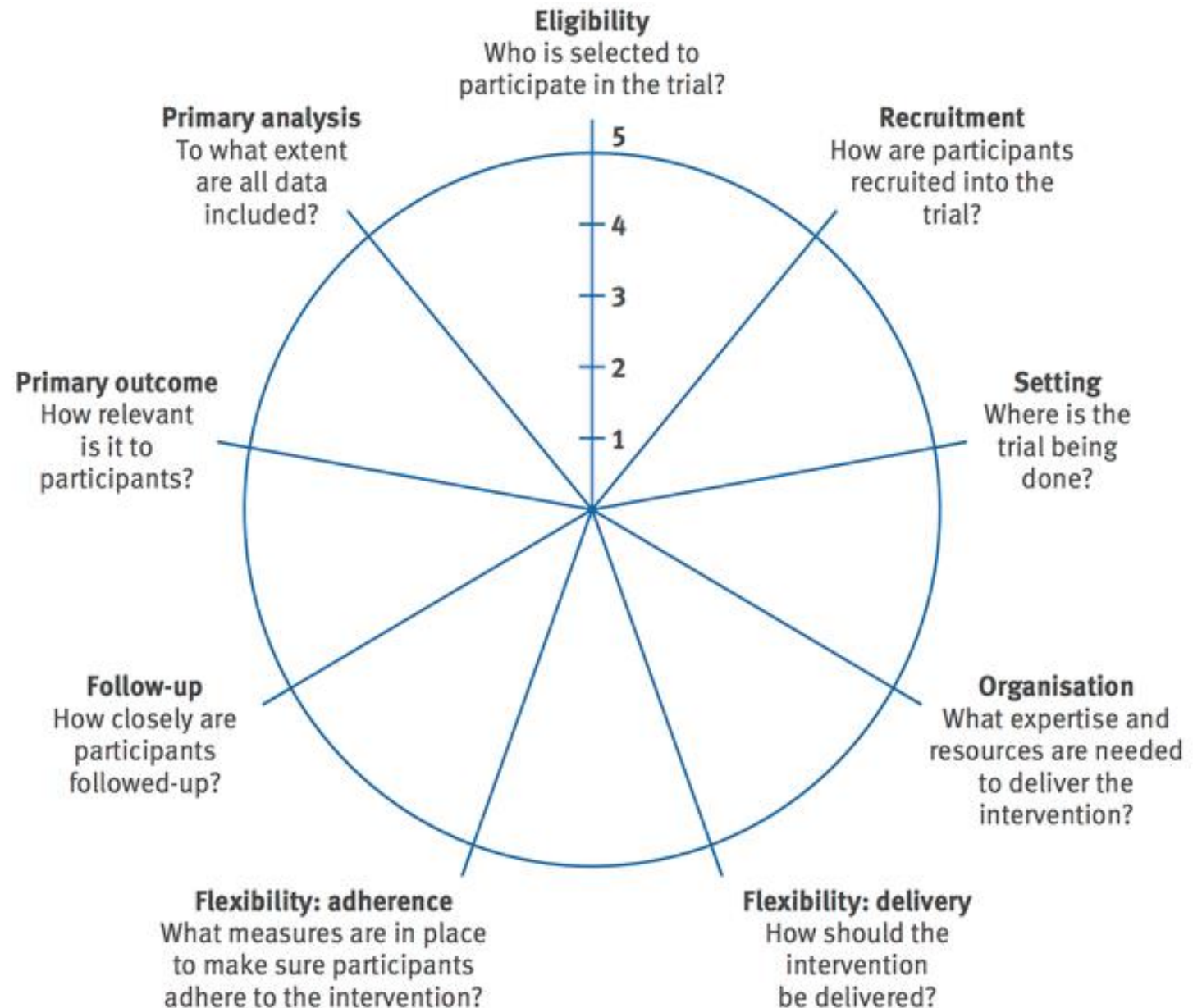
3 = equally pragmatic and explanatory

5 = very pragmatic

## Research Methods & Reporting

The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose

BMJ 2015 ; 350 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h2147> (Published 08 Mar 2015)  
Cite this as: BMJ 2015;350:h2147



# 1. Eligibility criteria— Who is selected to participate in the trial?

## Eligibility criteria, example 1: Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy\*

- Inclusion criteria—Patients with confirmed diagnosis:  $\geq 16$  years of age with unilateral facial nerve weakness of no identifiable cause who presented to primary care or an emergency department and could be referred to a collaborating otorhinolaryngologist <72 hours after the onset of symptoms.
- Exclusion criteria—Pregnancy, breast feeding, uncontrolled diabetes, peptic ulcer disease, suppurative otitis media, herpes zoster, multiple sclerosis, systematic infection, sarcoidosis and other rare conditions, and an inability to provide informed consent.
- Extra test—Randomised controlled trial of Bell's palsy treatment required senior otorhinolaryngologist in hospitals to confirm a patient's eligibility to participate. Bell's palsy is usually diagnosed by a general practitioner in primary care.
- Suggested PRECIS score—2, rather explanatory.

\*Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, et al. A randomised controlled trial of the use of aciclovir and/or prednisolone for the early treatment of Bell's palsy: the BELLS study. *Health Technol Assess* 2009;13:iii-iv, ix-xi, 1-130.

## Eligibility criteria, example 2: Practical approach to lung health in South Africa\*

- Inclusion criteria—All patients aged  $\geq 15$  with suspected asthma were included in the study, based on a crude clinical diagnosis of asthma, as the standard respiratory testing machinery was not available in this rural setting in South Africa.
- Suggested PRECIS score—5, very pragmatic.

\*Fairall LR, Zwarenstein M, Bateman ED, et al. Effect of educational outreach to nurses on tuberculosis case detection and primary care of respiratory illness: pragmatic cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2005;331:750-4.

# 3. Setting—Where is the trial being done?

## Research Methods & Reporting

### The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose

*BMJ* 2015 ; 350 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h2147> (Published 08 May 2015)  
Cite this as: *BMJ* 2015;350:h2147

#### Setting, example 1: Manual physical therapy versus corticosteroid injection to treat shoulder impingement\*

- Single centre and specialised centre (Madigan Army Medical Center, USA), unlikely to be the usual setting for most individuals receiving physiotherapy for shoulder impingement.
- *Suggested PRECIS score*—2, rather explanatory, dependent on how different raters think the treatment centre is similar from usual setting in the country they live in.

\*Rhon DI, Boyles RE, Cleland JA, et al. A manual physical therapy approach versus subacromial corticosteroid injection for treatment of shoulder impingement syndrome: a protocol for a randomised clinical trial. *BMJ Open* 2011;1:e000137.

#### Setting, example 2: Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care\*

- Identical setting to usual care setting: primary care, where patients usually go for advice and treatment of the common cold in the UK.
- Multi-centre: 25 practices in UK.
- *Suggested PRECIS score*—5, very pragmatic

\*Little P, Moore M, Kelly J, et al. Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ* 2013;347:f6041.

## 5. Flexibility (delivery)— How should the intervention be delivered?

### Research Methods & Reporting

#### The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose

BMJ 2015 ; 350 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h2147> (Published 08 May 2015)

Cite this as: BMJ 2015;350:h2147

#### Flexibility (delivery), example 1: Cognitive behavioural therapy (CBT) for depression\*

- Measures in place to monitor and improve compliance: In this trial therapy was delivered by selected experts who received regular training and supervision (but were independently assessed as representative of NHS staff). There was also independent assessment to confirm minimum standard of delivery of CBT but no measures in place to improve compliance as this was self regulated by therapists.
- No specific protocol for timing or co-interventions
- Suggested PRECIS score—5, very pragmatic

\*Wiles N, Thomas L, Abel A, et al. Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBaIT randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:375-84.

#### Flexibility (delivery), example 2: Elective caesarean section syntocinon infusion trial\*

- Protocol driven—Much detail given, with protocol violations recorded in self reported case form. Investigators accept this may occur due to clinical needs (such as anaesthesia).
- Co-interventions—Specific direction
- Complications—Specific directions for managing complications or side effects
- Improving adherence—No measures in place
- Suggested PRECIS score—2, rather explanatory

\*Murphy DJ, Carey M, Montgomery AA, et al. Study protocol. ECSSIT—Elective Caesarean Section Syntocinon Infusion Trial. A multi-centre randomised controlled trial of oxytocin (Syntocinon) 5 IU bolus and placebo infusion versus oxytocin 5 IU bolus and 40 IU infusion for the control of blood loss at elective caesarean section. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:36.

Debate | [Open Access](#) | [Published: 03 April 2018](#)

# Real-world evidence: How pragmatic are randomized controlled trials labeled as pragmatic?

[Rafael Dal-Ré](#), [Perrine Janiaud](#) & [John P. A. Ioannidis](#) 

[BMC Medicine](#) **16**, Article number: 49 (2018) | [Cite this article](#)

**24k** Accesses | **96** Citations | **46** Altmetric | [Metrics](#)







# Estudos observacionais

Relato ou  
série de casos

Estudos de  
caso-controle

Estudos de  
coorte

---

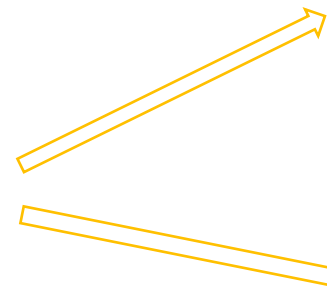
# Estudo de coorte



Paciente com Covid-19 internados na UTI no hospital X



Receberam corticoide

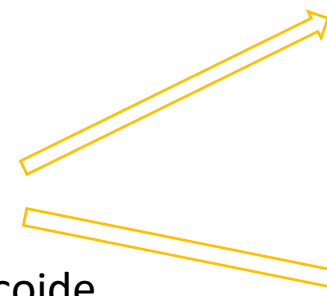


Qnts morreram

Qnts NÃO morreram



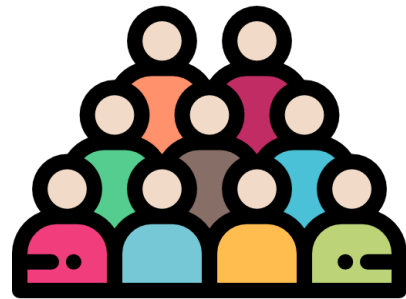
Não Receberam corticoide



Qnts morreram

Qnts NÃO morreram

# Estudo de coorte



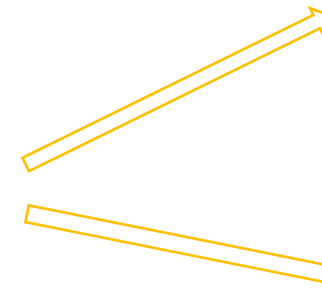
AMOSTRA POPULAÇÃO  
DE INTERESSE



EXPOSTOS

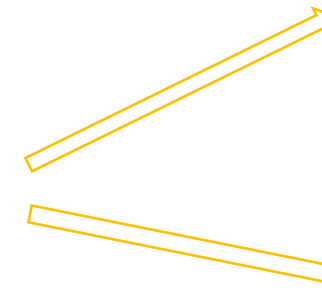


NÃO EXPOSTOS



COM DESFECHO

SEM DESFECHO



COM DESFECHO

SEM DESFECHO



**Estudos observacionais estão mais sujeitos à limitações metodológicas!  
Atenção na avaliação crítica desses estudos!**

Estabelecer uma  
relação causal é muito  
difícil!

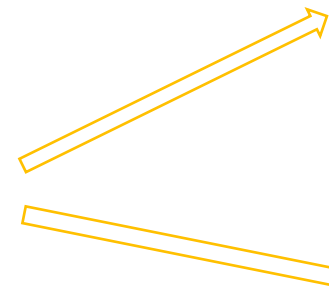
# Estudo de coorte



Paciente com Covid-19  
internados  
na UTI no hospital X



Receberam corticoide

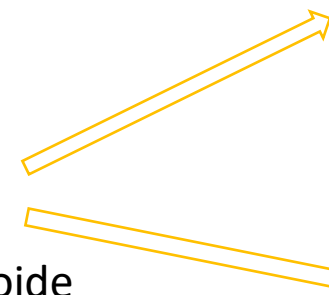


Qnts morreram

Qnts NÃO morreram



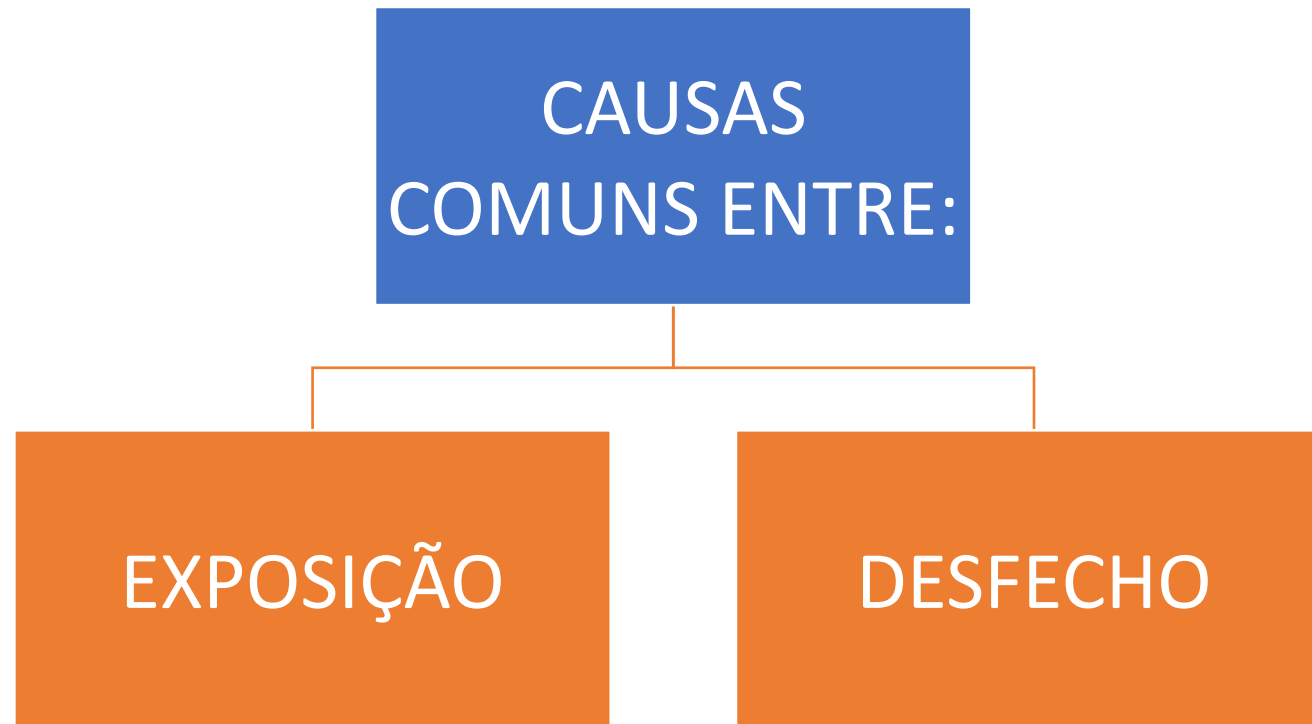
Não Receberam corticoide



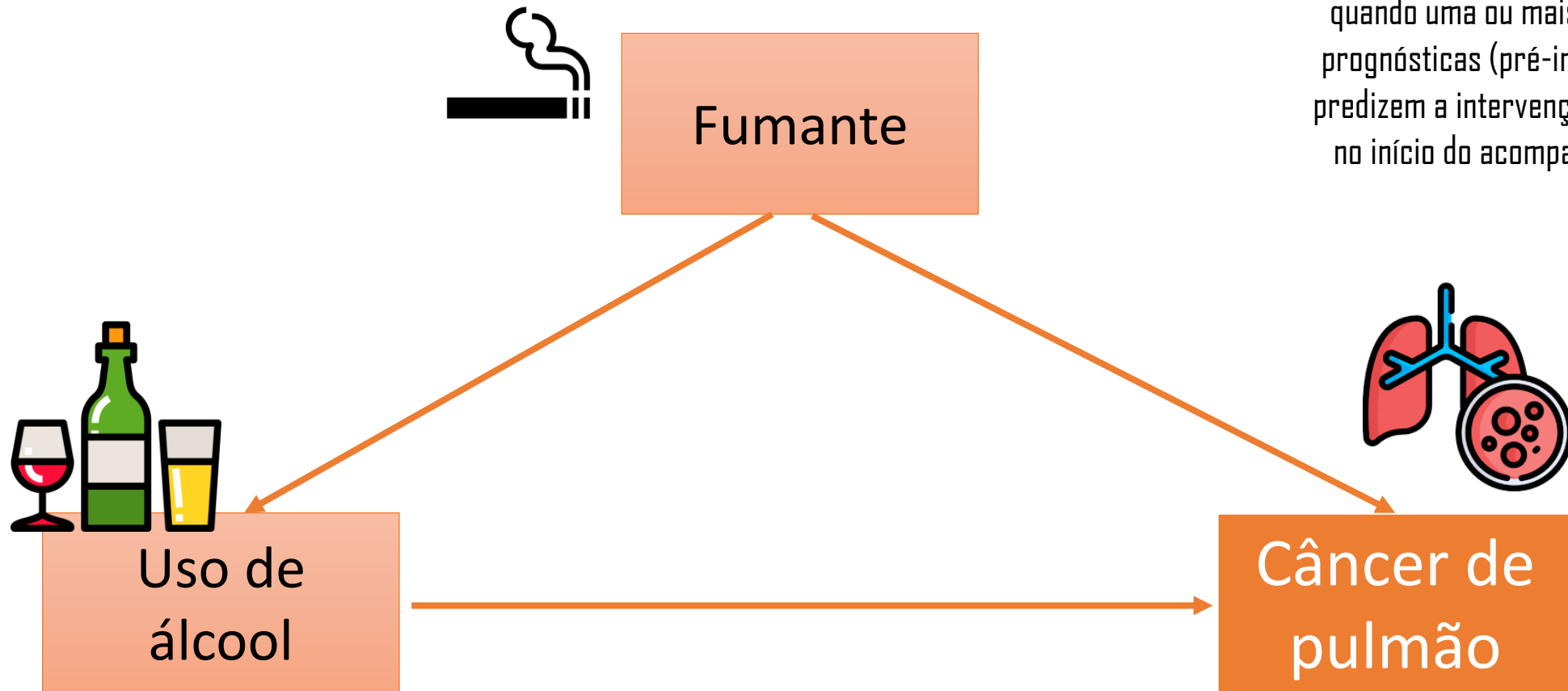
Qnts morreram

Qnts NÃO morreram

# Fatores de confusão



# Fatores de confusão



A confusão na linha de base ocorre quando uma ou mais variáveis prognósticas (pré-intervenção) predizem a intervenção recebida no início do acompanhamento



# Controle da confusão

---

Estratificação

Regressão

Pareamento

# Viés de seleção

---

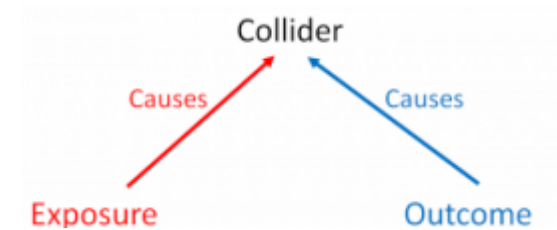
*Este viés ocorre quando a população selecionada não é representativa da população-alvo para a qual a inferência deve ser desenhada*



Exclusão de alguns participantes elegíveis



Tempo inicial de acompanhamento é diferente entre os grupos



Se alguns eventos acontecem posteriormente (e são consequência) da intervenção e do desfecho

# Qualidade do dado

---

## **Os dados coletados rotineiramente não são destinados a fins de pesquisa**

- Como o foco principal desses dados é o apoio aos cuidados clínicos e não à pesquisa, os dados podem carecer de informações detalhadas sobre indicações, características do paciente, tratamentos e eventos e podem ser menos estruturados, por exemplo, fornecidos apenas como texto livre
- Os bancos de dados administrativos são organizados por seguradoras ou outros pagadores para fins de reembolso e podem conter informações sobre os diagnósticos, procedimentos, códigos nacionais de medicamentos, prestadores de serviços, médicos prescritores ou planos de saúde. Essas informações são geralmente inseridas em um formato estruturado e codificado, mas podem não ser muito detalhadas.

# Qualidade do dado

---

## **A geração de dados válidos, precisos e completos pode ser um desafio**

- Como a coleta de dados acontece em condições reais, a medição pode ser variável e podem ser esperados níveis mais altos de dados faltantes e erros de entrada, possivelmente resultando em parcialidade, especialmente, mas não apenas, quando o erro de medição não é aleatório.
- O treinamento do pessoal no uso de um sistema de coleta de dados de rotina pode resolver ou aliviar o problema da entrada de dados incorretos ou incompletos. Entretanto, o pessoal de treinamento pode mudar mais do que apenas a entrada de dados: o treinamento causa interferência, o que pode ter um impacto no comportamento em geral (efeito Hawthorne)
- Outra opção que poderia interferir menos na rotina clínica seria implementar verificações de qualidade de dados no sistema que detectassem dados incorretos ou ausentes durante a entrada de dados, e especificar procedimentos para correção.


# Qualidade do dado

---

## **A qualidade e integridade dos dados varia dentro e entre bancos de dados**

Geralmente, a "completude" dos dados em bancos de dados de saúde depende de quais dados exatamente são coletados rotineiramente nos registros de saúde e das necessidades exatas de dados para um estudo

É preciso entender muito bem o processo de entrada e gestão de dados no banco de dados individual, bem como do cenário do banco de dados dentro e entre os ambientes e países



# Privacidade e acesso ao dado

Meinecke, Anna-Katharina, et al. "Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 8. Data collection and management." *Journal of clinical epidemiology* 91 (2017): 13-22.

Processo de  
estimação em  
pesquisas

---

delineamento

---

condução do estudo

---

análise dos dados

# Erros sistemáticos e aleatórios

---

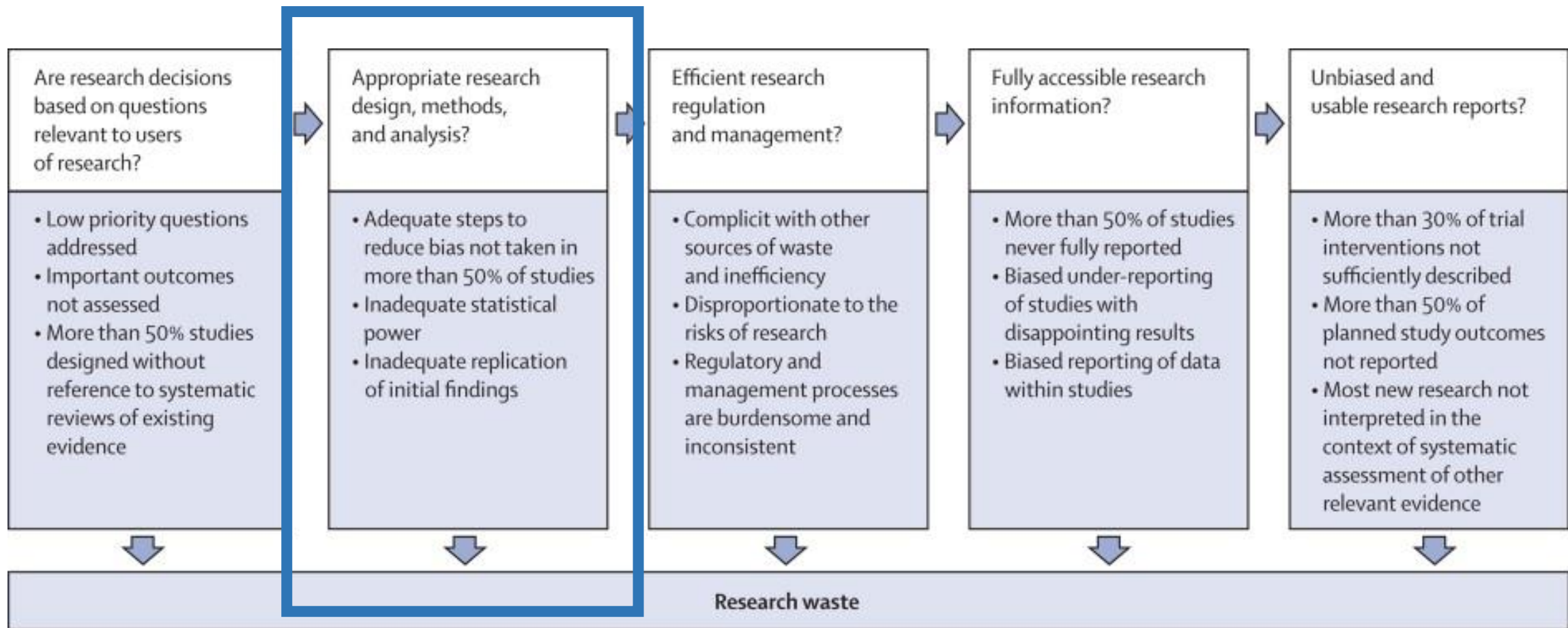
Os erros aleatórios se relacionam a amostragem (Precisão)



Os erros sistemáticos se relacionam com os vieses (Validade)



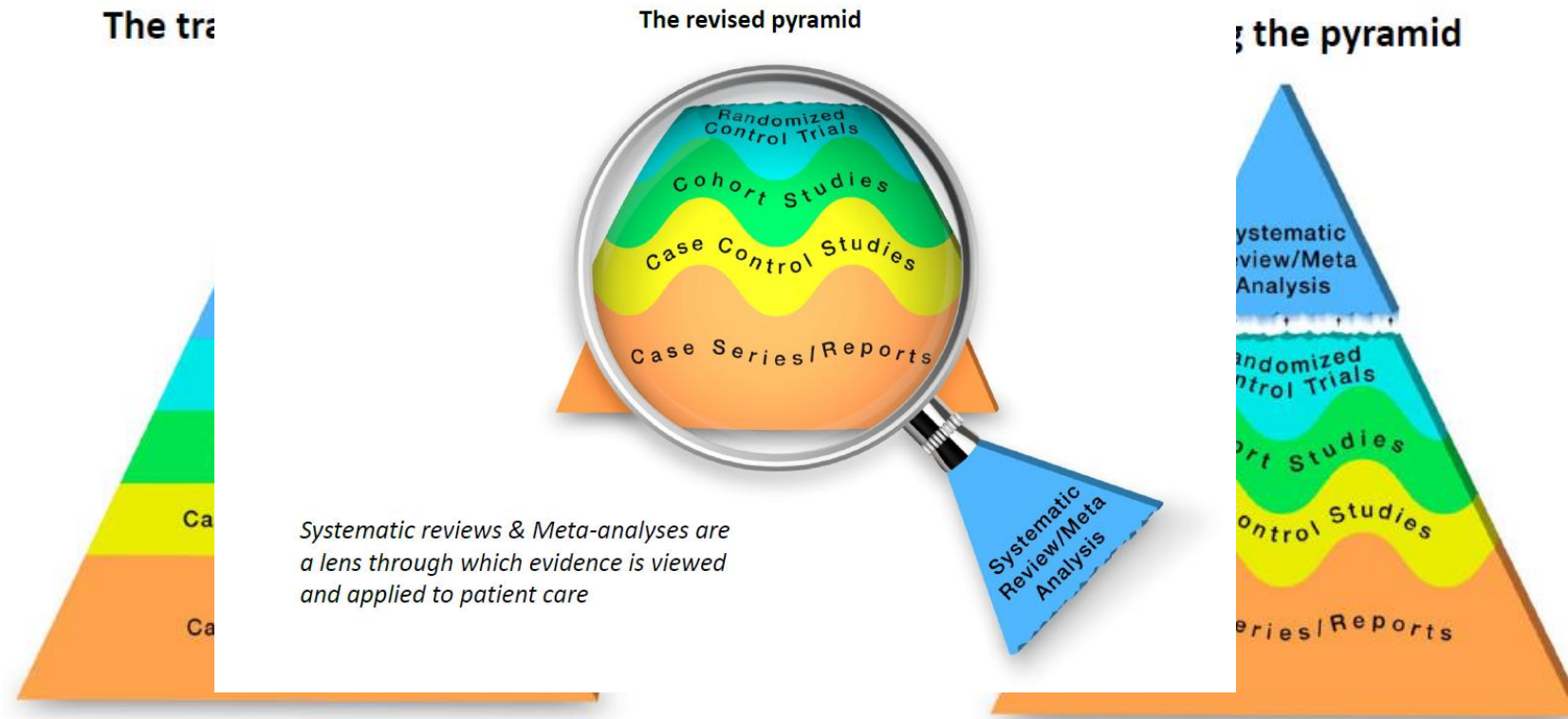




Waste in research. <https://www.thelancet.com/series/research>

# The New Evidence Pyramid

(The Evidence Trapezoid)



<b>Delineamento do estudo</b>	<b>Ferramenta qualidade metodológica</b>
Ensaio Clínico Randomizado	<ul style="list-style-type: none"><li>• RoB 2 ou RoB</li></ul>
Coorte	<ul style="list-style-type: none"><li>• ROBINS-I</li></ul> New-Castle Ottawa (extensão estudos de coorte)
Caso-Controle	<ul style="list-style-type: none"><li>• ROBINS-I</li></ul> New-Castle Ottawa (extensão estudos caso-controle)
Transversal	<ul style="list-style-type: none"><li>• New- Castle Ottawa (adaptação para estudo transversal, não validada)</li></ul>
Série de casos	<ul style="list-style-type: none"><li>• JBI ferramenta para avaliação de série de casos</li></ul>
Relato de caso	<ul style="list-style-type: none"><li>• JBI ferramenta para avaliação de relato de caso</li></ul>

ECR controlado explanatório

@ILUSTRAGABS



*O dado de mundo real  
traz um mundo de  
possibilidades, fora do  
ambiente controlado*

*Mas trás incertezas  
devido às  
“contaminações” desse  
“oceano de  
possibilidade”*



“Causal Inference is an admittedly pretentious title for a book.

A complex scientific task, **causal inference** relies on triangulating evidence from multiple sources and on the application of a variety Of methodological approaches.”

<https://www.hsph.harvard.edu/miguel-hernan/causal-inference-book/>



# Tatiane Ribeiro

Farmacêutica, graduada pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista – UNESP

Especialista em Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP

Mestra em Saúde Coletiva pela Faculdade de Medicina da USP

Doutoranda em Epidemiologia na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - USP, Programa de Epidemiologia.

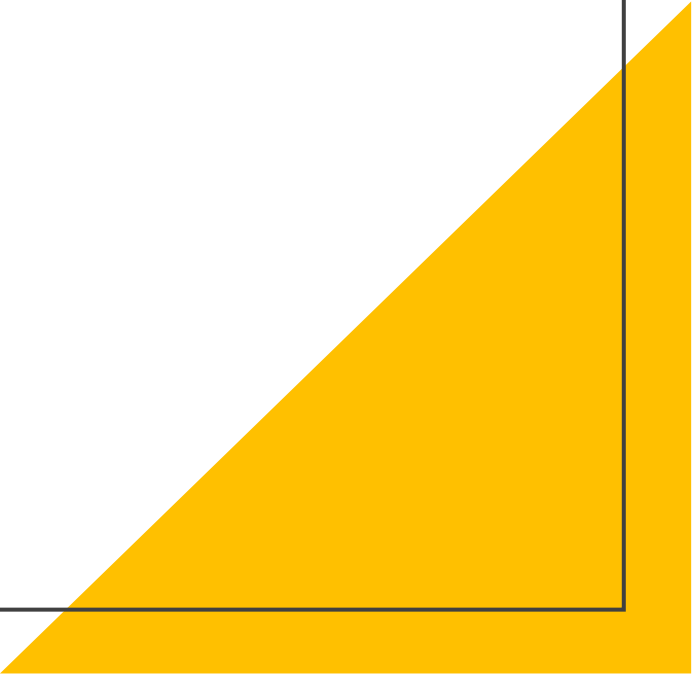
Consultora/Pesquisadora em Avaliações de Tecnologias em Saúde (ATS) e Revisão sistemática

Coordenadora de cursos Economia da Saúde e ATS da FIPE

Professora convidada na Faculdade Oswaldo Cruz (FOC) e Instituto Racine

Monitora Disciplina Farmacoepidemiologia FSP/FCF USP (2022-1)

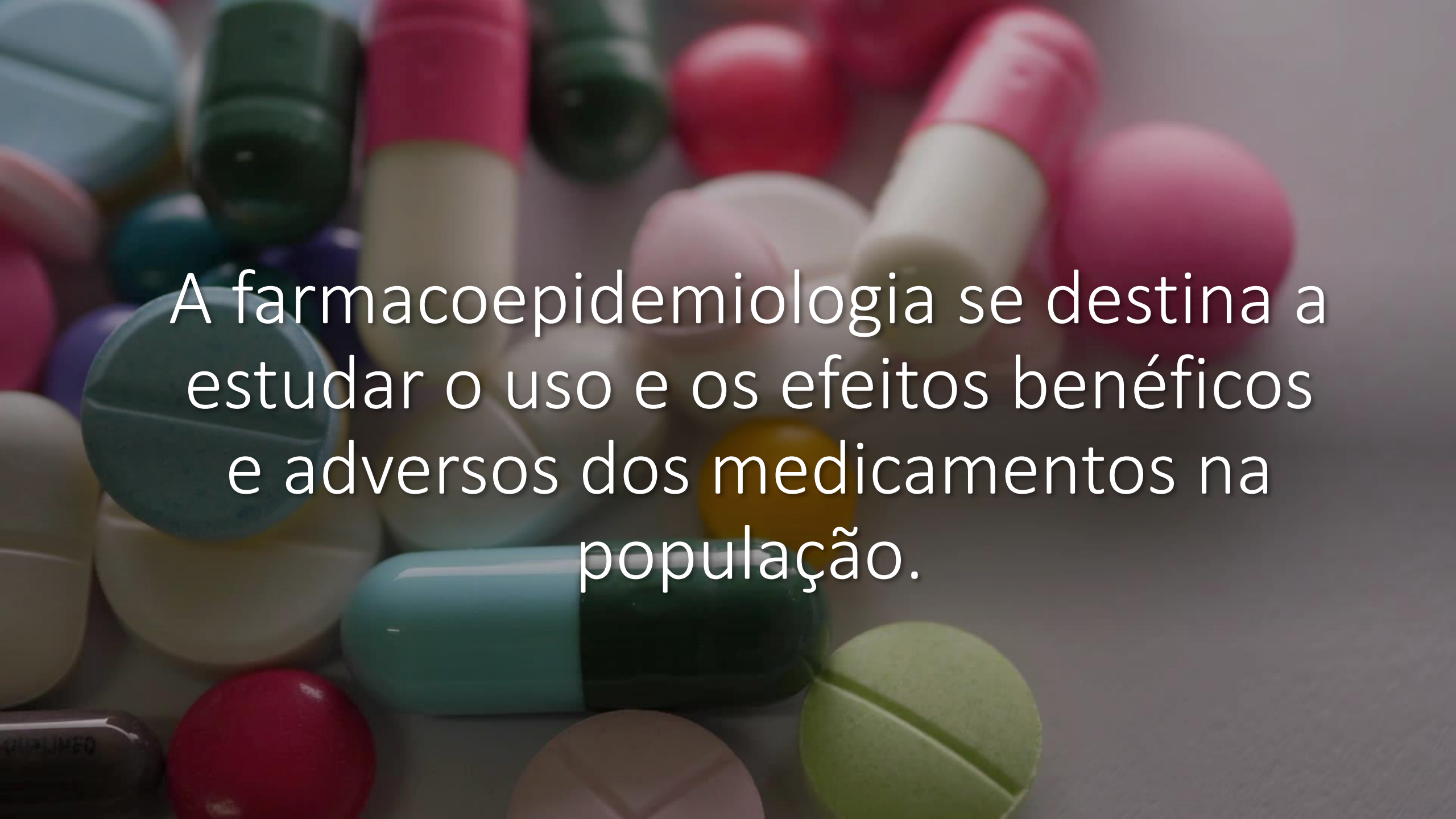
# Agenda

- Definição de real-world evidence e real-world data
  - Fontes de dados de mundo real
  - Tipos de estudos com dados de mundo real
  - Ensaio clínico randomizado pragmático
  - Estudos observacionais
  - Vieses em estudos observacionais
  - Qualidade do dado
  - Aplicabilidade da evidência de mundo real na área de medicamentos
- 



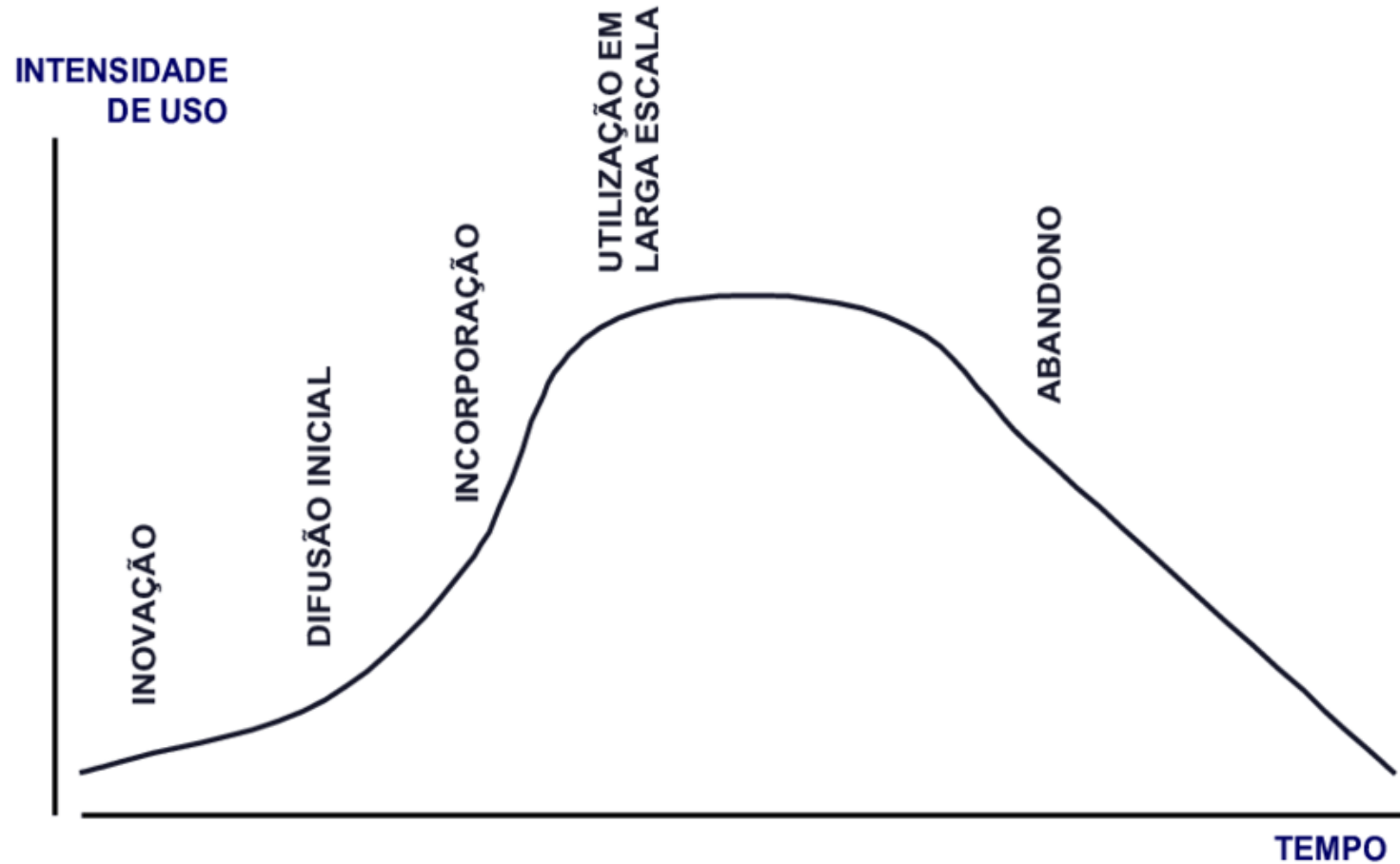
Em que contexto a  
evidência de mundo real  
pode ser utilizada no  
contexto do uso de  
medicamentos?



A collection of various colorful pills and capsules scattered on a light surface. The pills include round tablets in shades of blue, green, pink, and white, some with a score line. There are also capsules in teal, yellow, and pink. The background is a soft, out-of-focus grey.

A farmacoepidemiologia se destina a estudar o uso e os efeitos benéficos e adversos dos medicamentos na população.

# Uso da evidência de mundo real em todo o ciclo de vida de uma tecnologia



# Onde usar evidência de mundo real?



Aprovação  
medicamento

.....

Pós  
comercialização

# Aprovação de novos medicamentos



Fase pré-clínica

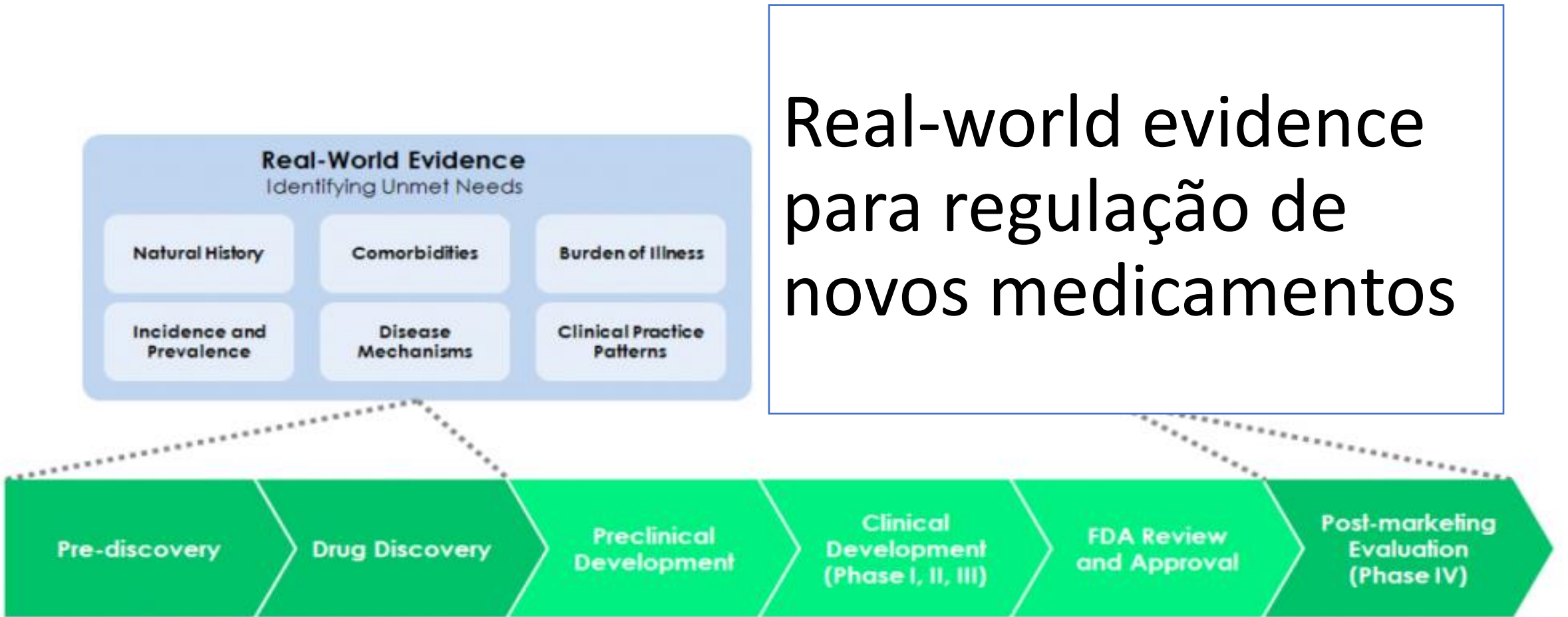


Pesquisa clínica

- Fase I
- Fase II
- Fase III

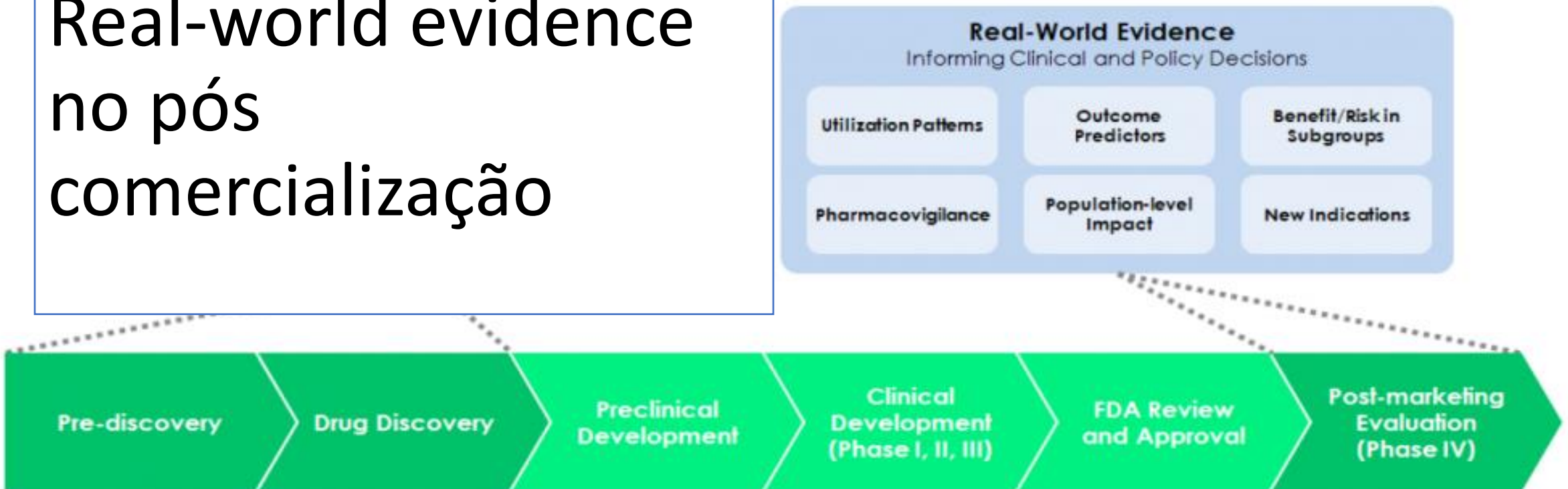


Aprovação  
regulatório  
para registro



National Academy of Medicine. Real-World Evidence to Guide the Approval and Use of New Treatments. Disponível em: <https://nam.edu/real-world-evidence-to-guide-the-approval-and-use-of-new-treatments/>

# Real-world evidence no pós comercialização



National Academy of Medicine. Real-World Evidence to Guide the Approval and Use of New Treatments. Disponível em: <https://nam.edu/real-world-evidence-to-guide-the-approval-and-use-of-new-treatments/>

> [Front Pharmacol.](#) 2022 Feb 10;13:837302. doi: 10.3389/fphar.2022.837302. eCollection 2022.

## Real World Data in Health Technology Assessment of Complex Health Technologies

Milou A Hogervorst<sup>1 2</sup>, Johan Pontén<sup>3</sup>, Rick A Vreman<sup>1 2</sup>, Aukje K Mantel-Teeuwisse<sup>1</sup>, Wim G Goettsch<sup>1 2</sup>

Affiliations + expand

PMID: 35222045 PMID: [PMC8866967](#) DOI: [10.3389/fphar.2022.837302](#)

[Free PMC article](#)

---

“This study assessed which challenges, related to the increasingly complex nature of new health technologies, make the acceptance of RWD most likely. A questionnaire was disseminated among 33 EUnetHTA member HTA organizations”

“Twenty-two HTA organizations completed the questionnaire (67%)”



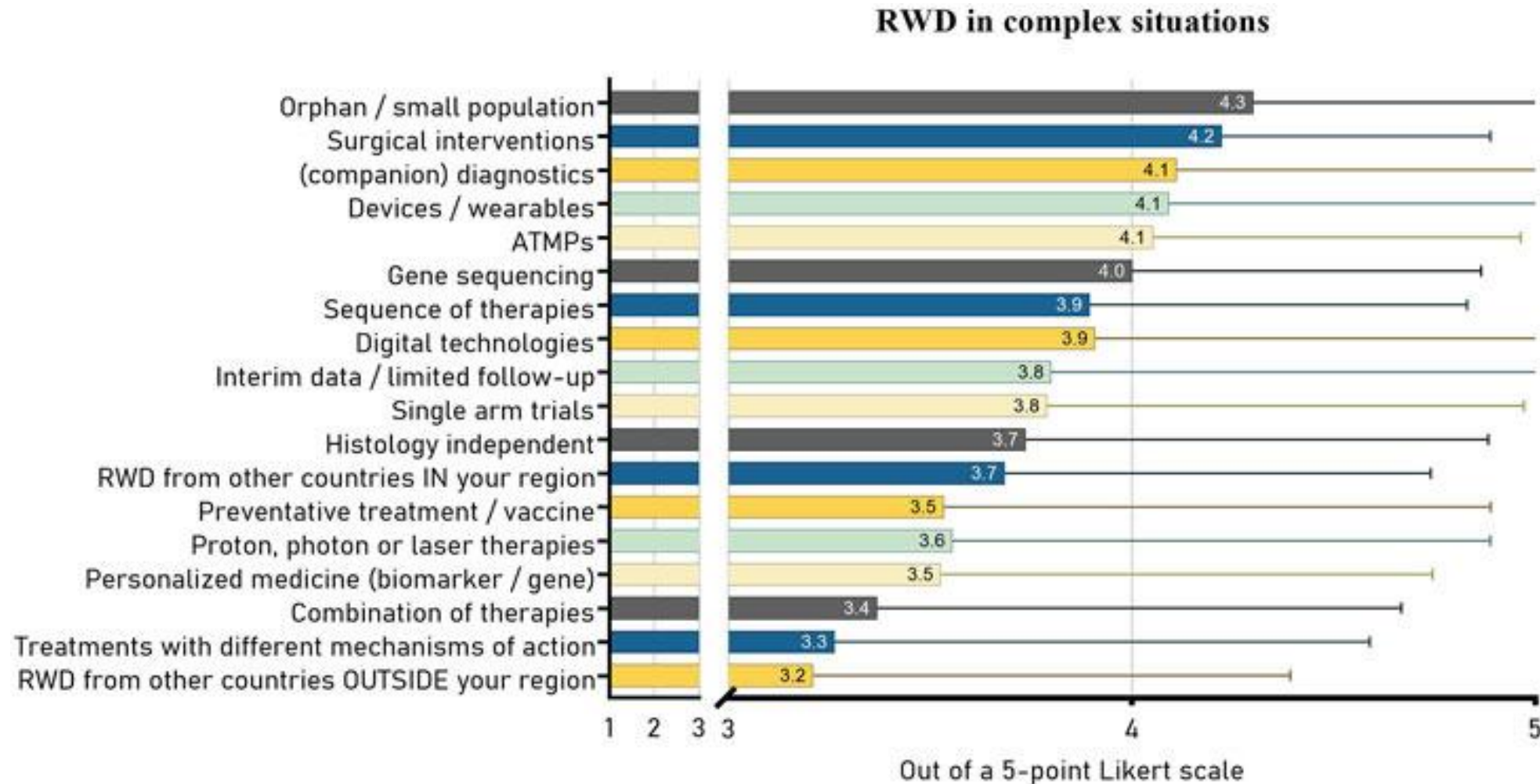
# Acesso a novos medicamentos

- Avaliação de tecnologias em saúde

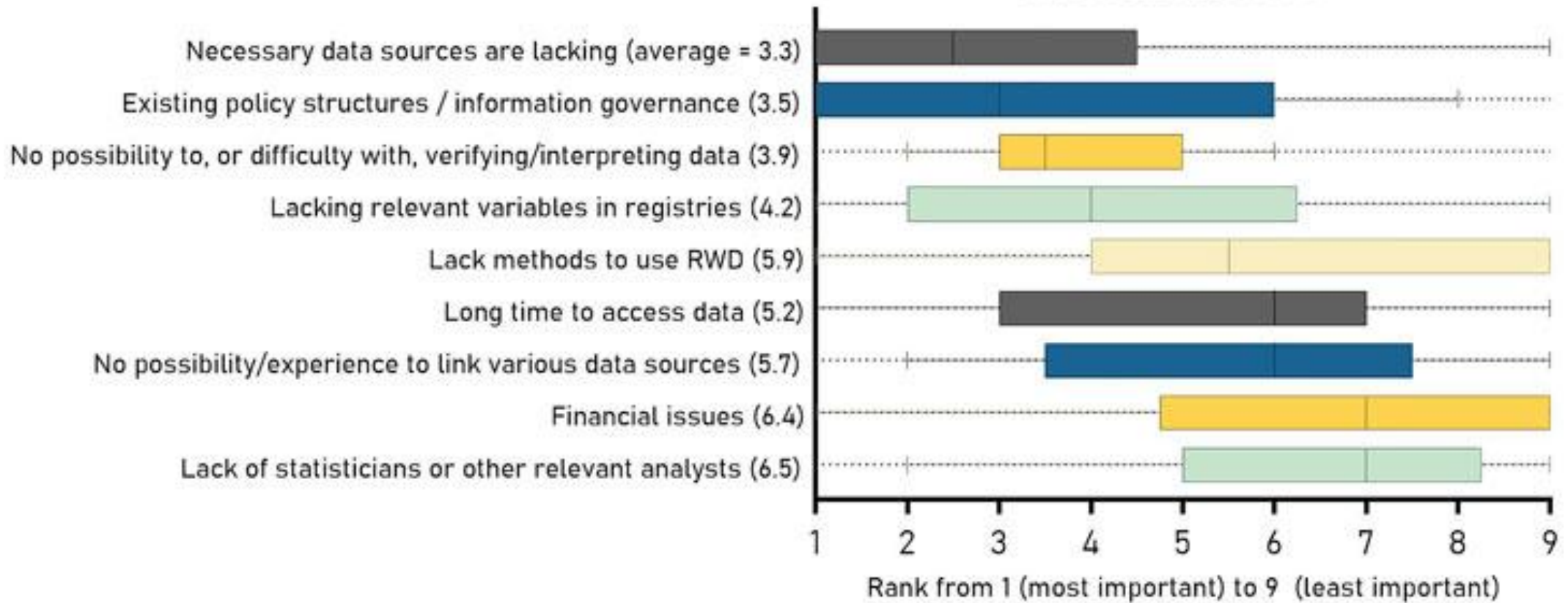
CATEGORY AREA	DESCRIPTION	INDICATION
POPULATION	RWD em caso de grande carga de doença. Se indicação de tratamento para doença grave ou mesmo fatal	RWD em modelos econômicos – para endereçar incertezas
INTERVENTION		
COMPARATOR		
OUTCOME		
CEA POLICY	RWE usado em caso de ausência de evidência robusto, no caso do tratamento sugerir resultados promissores	RWD se os dados do ECR estiverem desatualizados, ou no caso de considerações contraditórias dos ECR disponíveis
PRACTICE		

<sup>1</sup>Well-established use of a pharmaceutical has been used for more than 10 years and the efficacy and safety are thus "well-established". WEU product dossiers need to fulfil legislative requirements of Directive 2001/83/EC by showing that the product applying for market access is safe and efficacious and of high quality

# Likelihood to Accept RWD in Challenging Circumstances



## Barriers to RWD



Hogervorst, Milou A., et al. "Real World Data in Health Technology Assessment of Complex Health Technologies." *Frontiers in pharmacology* (2022): 297.

Health economics  
Communication

# Developing a framework to incorporate real-world evidence in cancer drug funding decisions: the Canadian Real-world Evidence for Value of Cancer Drugs (CanREValue) collaboration

Kelvin Chan<sup>1, 2, 3, 4</sup>,  Seungree Nam<sup>2, 3</sup>, Bill Evans<sup>5</sup>, Claire de Oliveira<sup>6</sup>, Alexandra Chambers<sup>7</sup>, Scott Gavura<sup>4</sup>, Jeffrey Hoch<sup>8</sup>, Rebecca E Mercer<sup>3, 4</sup>, Wei Fang Dai<sup>3, 4</sup>, Jaclyn Beca<sup>3, 4</sup>, Mina Tadrous<sup>9</sup>, Wanrudee Isaranuwatthai<sup>10, 11</sup>

Correspondence to Dr Kelvin Chan; [kelvin.chan@sunnybrook.ca](mailto:kelvin.chan@sunnybrook.ca)



Experiência com  
revisão de estudos  
com dados de  
mundo real na  
reavaliação de  
tecnologia na  
Conitec

---

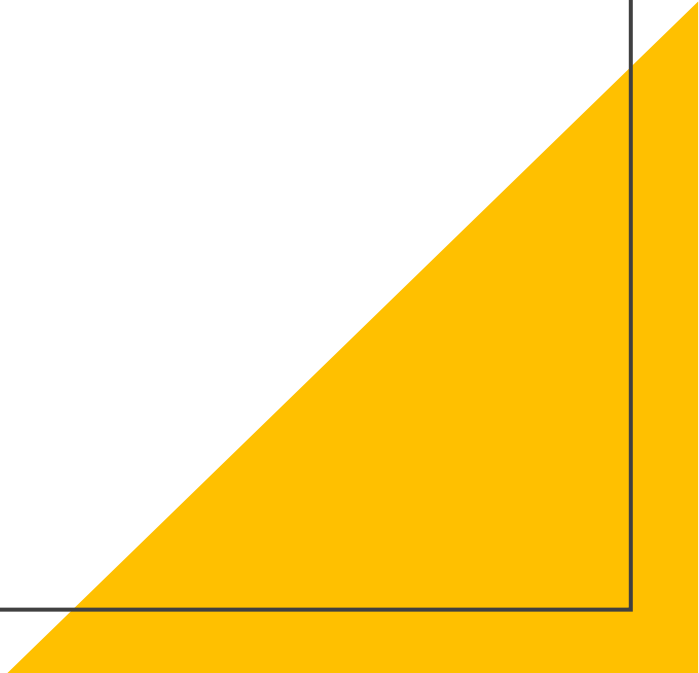
RELATÓRIO DE  
**REAVALIAÇÃO DE  
TECNOLOGIAS**

Alfaelosulfase no tratamento da  
mucopolissacaridose tipo IV A

Nº 02

Fevereiro de 2022





## I – SAÚDE PÚBLICA



# Vacinas de covid-19 no mundo real e a importância desses dados no controle da pandemia

Por Tatiane Bomfim Ribeiro

*Pesquisadora em Avaliação de Tecnologias em Saúde e Farmacoepidemiologia, Doutoranda em Epidemiologia PPG Faculdade de Saúde Pública USP e pesquisadora no Cepid/ia.*

Em 2020, o mundo vivia o assombro do desconhecido advindo da pandemia de covid-19 que causou milhões de mortes. A esperança para o fim da pandemia veio com a descoberta de um marco na ciência, as vacinas contra o novo coronavírus. Desde a aprovação da vacina, dados de mundo real estão surgindo para mostrar a efetividade populacional e nos subgrupos não avaliados nos estudos clínicos, como aqueles expostos às novas variantes.

vacinação, milhões e bilhões de pessoas se expuseram ao imunizante, populações que muitas vezes não foram estudadas nos ensaios clínicos. É na expectativa de avaliar o que verdadeiramente aconteceu no “mundo real” que surgem os estudos (em geral observacionais) com dados de mundo real.

Os dados de mundo real são definidos como informações do estado de saúde do paciente, comumente coletados

No início de dezembro de 2020, a vacina da BioNTech-Pfizer (BNT162b2, Comirnaty) recebeu autorização temporária para uso emergencial pela Agência de Saúde do Reino Unido; e, posteriormente, no Bahrain, Canadá, México, Arábia Saudita e nos EUA1.

Poucas semanas depois, os imunizantes da AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19), Moderna (mRNA-1273) e Instituto Gamaleya (Sputnik V) recebiam aprovação em alguns países, aumentando, assim, as opções preventivas contra o vírus SARS-CoV-2.





# Abril 2021 – Dados de mundo real de Israel

O primeiro estudo populacional foi publicado em 15 de abril de 2021, e avaliou 596 mil vacinados em Israel com as duas doses da Comirnaty.

Os registros médicos do serviço de saúde do *Clalit Health Services* (cobertura de 4,7 milhões de pessoas, ou seja, mais da metade dos israelenses) mostraram que a vacina tinha efetividade de 72% (IC 95%: 19 a 100) para evitar mortes, 87% (IC 95%: 55 a 100) na prevenção de hospitalização e 92% (IC 95%: 88 a 95) na prevenção de infecção, considerando que, naquela época, a variante circulante era a alfa.

# Julho 2021 – Variante delta (UK)

Uma publicação com dados do sistema de saúde britânico com 19.109 pacientes avaliou que a efetividade da variante delta é menor após primeira dose (30,7% [IC 95%: 25,2 a 35,7]), comparada a segunda dose, com efetividade de 67% (IC 95%: 61,3 a 71,8) para AstraZeneca/ChAdOx1 e de 88% (IC 95%: 85,3 a 90,1) para a Pfizer/BioNTech/BNT162b24.

Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. N Engl J Med. 2021;385(7):585-9

# Agosto 2021 – RWE Brasil (Idosos)

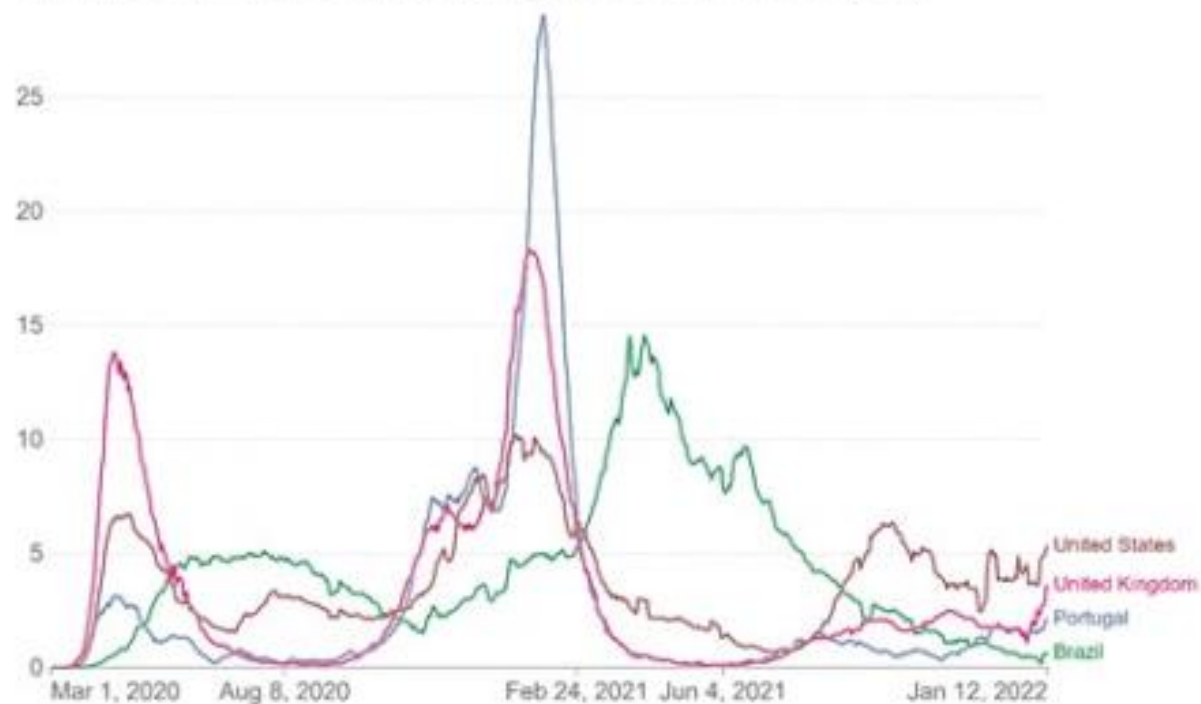
- O estudo em meio à exposição à variante gamma do SARS-CoV-2 incluiu mais de 43 mil participantes vacinados com a CoronaVac com idade superior a 70 anos, sugerindo uma efetividade reduzida à medida que aumentava a idade<sup>5</sup>. Apoiado por essa e outras evidências, o Ministério da Saúde aprovou a dose de reforço inicialmente em idosos. Mais recentemente, as recomendações de terceira dose se estenderam para todos os vacinados, após quatro meses da segunda dose.

Ranzani OT, Hitchings M, Dorion Neto M, D'Agostini TL, Paula RC, Paula OFP, et al. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of covid-19 in Brazil: test negative case-control study. *BMJ*. 2021;374:n2015

## Figura 2. Número diário de mortes por covid-19 por milhão de habitantes

### Daily new confirmed COVID-19 deaths per million people

7-day rolling average. For some countries the number of confirmed deaths is much lower than the true number of deaths. This is because of limited testing and challenges in the attribution of the cause of death.

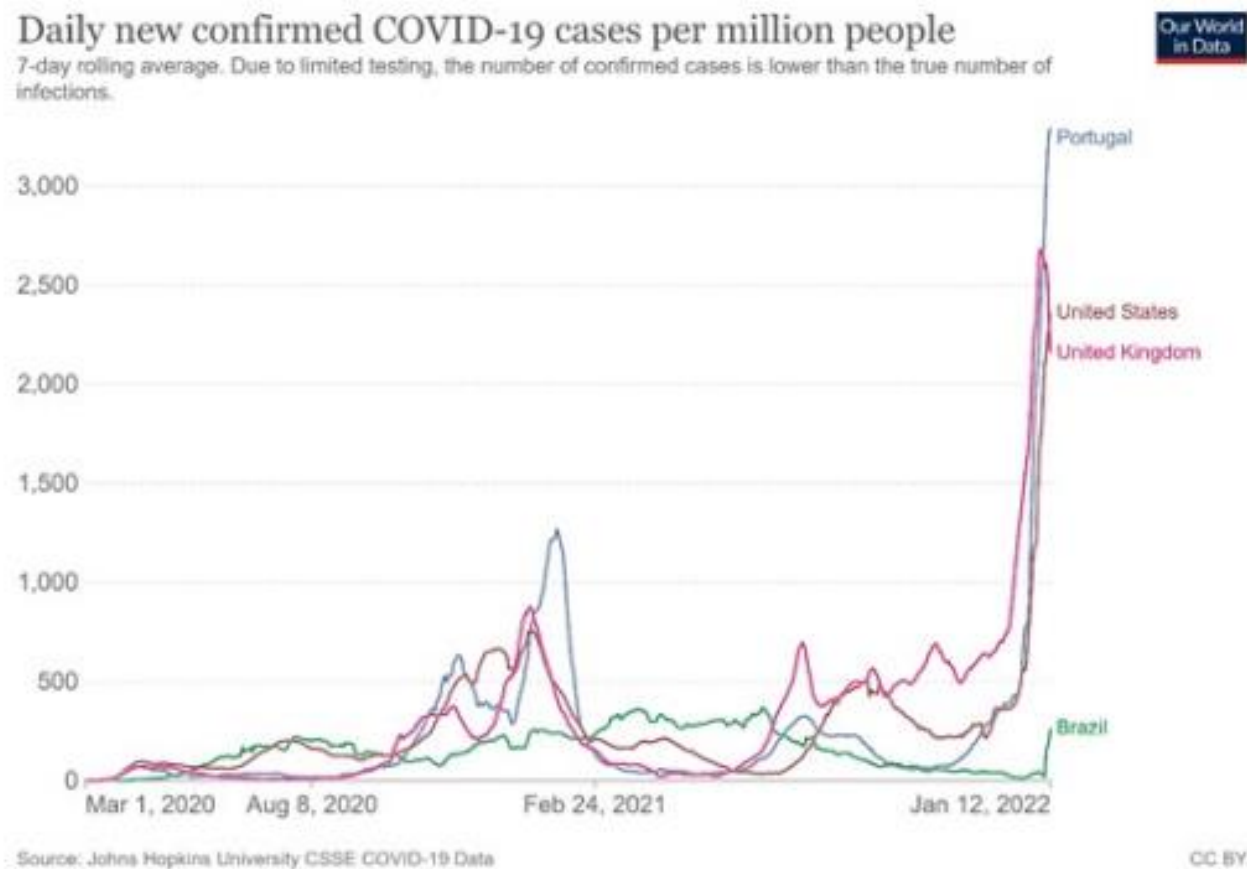


Source: Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data

CC BY

Fonte: Our World in Data<sup>6</sup>.

**Figura 3. Número diário de novos casos confirmador por Covid-19 por milhão de habitantes**



Fonte: Our World in Data<sup>6</sup>.

Obrigada!