

Guia de boas práticas para estudos de dados do mundo real

Guia nº 64/2023 – versão 1



Guia de boas práticas para estudos de dados do mundo real

VIGENTE A PARTIR DE 26/09/2023

Início do período de contribuições: 26/09/2023

Fim do período de contribuições: 26/03/2024

Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pelos marcos legislativo e regulatório da Agência.¹

Trata-se de instrumento regulatório não normativo, de caráter recomendatório e não vinculante, sendo, portanto, possível o uso de abordagens alternativas às proposições aqui dispostas, desde que compatíveis com os requisitos relacionados ao caso concreto. A inobservância ao conteúdo deste documento não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação.

As recomendações contidas neste Guia produzem efeitos a partir da data de sua publicação no Portal da Anvisa e ficam sujeitas ao recebimento de sugestões da sociedade por meio de formulário eletrônico, disponível em <https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/499679?lang=pt-BR>

As contribuições² recebidas serão avaliadas e poderão subsidiar a revisão do Guia e a consequente publicação de uma nova versão do documento. Independentemente da decisão da área, será publicada análise geral das contribuições e racional que justifique a revisão ou não do Guia.

¹[Portaria nº 162, de 12 de março de 2021](#), que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

²A fim de garantir maior transparência ao processo de elaboração dos instrumentos regulatórios editados pela Anvisa, esclarecemos que os nomes dos responsáveis pelas contribuições (pessoas físicas e jurídicas) são considerados informações públicas e serão disponibilizados de forma irrestrita nos relatórios e outros documentos gerados a partir dos resultados deste Guia. Já o e-mail e o CPF dos participantes, considerados informações sigilosas, terão seu acesso restrito aos agentes públicos legalmente autorizados e às pessoas a que se referem tais informações, conforme preconiza o artigo 31, §1º, inciso I da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Outras informações que venham a ser consideradas sigilosas pelos participantes poderão ser apensadas em campo específico no formulário eletrônico.

Copyright©2021. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. A reprodução parcial ou total deste documento por qualquer meio é totalmente livre, desde que citada adequadamente a fonte. A reprodução para qualquer finalidade comercial está proibida.

44 SUMÁRIO

45	1. ESCOPO	4
46	2. INTRODUÇÃO	4
47	3. BASE LEGAL	6
48	4. DADOS E EVIDÊNCIAS DE MUNDO REAL	8
49	4.1. Recomendações para estudos de mundo real.....	8
50	4.2. Desafios na geração de evidências de mundo real.....	10
51	4.3. Tipos de desenhos de estudos	12
52	4.4. Dados de mundo real com padrão regulatório	17
53	4.5. Itens essenciais para o desenvolvimento de estudos de mundo real	20
54	4.6. Informações adicionais.....	30
55	5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
56	6 GLOSSÁRIO	32
57	7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
58	ANEXO I - Modelo de protocolo para estudos de mundo real	42
59	ANEXO II - Referências metodológicas	61
60		
61		

62 1. ESCOPO

63 Este guia traz as orientações da Anvisa para o cumprimento dos requisitos
64 técnicos da regulamentação vigente quanto à comprovação da segurança e da eficácia
65 de um medicamento por meio de estudos com dados de mundo real. A adoção dos
66 procedimentos e itens descritos neste guia é recomendada, sendo que procedimentos
67 diversos podem ser aceitos desde que cumpram os requisitos da regulamentação
68 vigente e sejam técnica e cientificamente embasados.

69 Este guia é um documento orientativo e é de responsabilidade do investigador/
70 patrocinador adaptar seu protocolo para implementar um estudo relevante e de
71 qualidade com dados do mundo real, com vistas à avaliação da segurança e da eficácia
72 de um medicamento pela Anvisa.

73 Este documento é uma versão preliminar, sendo que a partir do desenvolvimento
74 da estrutura de dados e de evidências de mundo real pela Anvisa, esse guia poderá
75 sofrer alterações e documentos novos ou complementares poderão ser publicados sobre
76 o tema.

77 78 2. INTRODUÇÃO

79 A coleta de dados do ciclo de vida de um medicamento em uso no mundo real é
80 um procedimento de rotina associado à segurança, no âmbito da farmacovigilância, e à
81 eficácia, nas avaliações de pós-comercialização (ANVISA, 2023a; PMDA, 2014). A
82 utilização de dados de mundo real (DMR) ou *real-world data* (RWD) e evidências de
83 mundo real (EMR) ou *real-world evidence* (RWE) tornaram-se frequentes em pedidos de
84 aprovação de medicamentos ou indicações para novos grupos de pacientes, em
85 situações nas quais não há possibilidade de conduzir um estudo clínico tradicional devido
86 a questões éticas, logísticas ou particularidades das condições de saúde (FEINBERG et
87 al., 2020; LAU; DRANITSARIS, 2022; POLAK; VAN ROSMALEN; UYL DE GROOT,
88 2020; WANG et al., 2023).

89 Alguns fatores têm contribuído para a discussão global sobre a utilização de
90 RWE em aprovações regulatórias. Tem destaque o aumento no uso de tecnologias em
91 saúde que tem levado ao acúmulo e geração de grandes quantidades de dados. Para
92 auxiliar nesses processos regulatórios, a EMA (*European Medicines Agency*) tem atuado
93 desde 2014 por meio da criação de grupos direcionados à exploração do *big data* e ao
94 desenvolvimento e condução de estudos de mundo real na Europa (EMA, 2021, 2022a;

95 EMA; DARWIN EU, 2023). Outro fator, foi a Lei das Curas do século XXI, promulgada
96 nos EUA em 2016, que incentivou a FDA (*Food Drug Administration*) a estabelecer
97 cenários nos quais as RWE podem atender aos padrões regulatórios para evidências
98 substanciais de segurança e eficácia, apoiando, assim, decisões regulatórias (FDA,
99 2018; GOBLE, 2018).

100 A experiência satisfatória na utilização de evidências de mundo real para
101 monitoramento da segurança e da eficácia das vacinas COVID-19 na fase de pós-
102 autorização, foi um exemplo de como as evidências de mundo real de elevada qualidade
103 podem auxiliar nas tomadas de decisão com celeridade e transparência. Para tanto,
104 todas as etapas do processo precisam ser desenvolvidas com elevado rigor de
105 qualidade, dentro dos padrões regulatórios (ANVISA, 2021c, 2023b; LASKY et al., 2021;
106 PAHO, 2023; SCHAD; THRONICKE, 2022).

107 No ano de 2021, a FDA aprovou o tacrolimus para uma nova indicação de
108 prevenção da rejeição de órgãos em pacientes adultos e pediátricos que recebem
109 transplante de pulmão, com base em dados de mundo real de um estudo observacional
110 (não intervencionista) (FDA, 2021a). No Reino Unido, a agência NICE (*National Institute
111 for Health and Care Excellence*), aprovou o mobocertinibe para tratamento de um tipo
112 raro de câncer de pulmão de não pequenas células. O estudo clínico de um braço único
113 utilizou dados de mundo real como o braço de controle externo (NICE, 2023).

114 Embora as principais partes interessadas concordem com a importância dos
115 dados e das evidências de mundo real, ainda não há um consenso sobre o uso ideal
116 desses elementos no âmbito regulatório, sendo o seu uso aplicável apenas em
117 determinadas situações (DAGENAIS et al., 2022). Sendo assim, para que estudos de
118 mundo real sejam mais utilizados e ganhem credibilidade, é necessário que a estrutura
119 de RWE global seja harmonizada entre as agências, com desenhos de estudos
120 adequados ao propósito, fonte de dados com qualidade regulatória e modelos
121 padronizados para os relatórios de resultados (CADTH, 2023a; EMA, 2023; FDA, 2023a).

122 A Anvisa tem colaborado com instituições internacionais nos processos
123 relacionados ao desenvolvimento e a regulamentação das estruturas de RWE, com
124 ênfase nos desafios e nas oportunidades, dentre as quais, pode-se citar: 1)
125 harmonização das terminologias de dados de mundo real e de evidências de mundo real;
126 e 2) elaboração de documentos com orientações de boas práticas para o planejamento
127 e execução de protocolos de estudos de mundo real. Essas parcerias objetivam que
128 estudos de mundo real sigam padrões rigorosos de qualidade em todo o processo,

129 incluindo os registros dos protocolos e a publicidade dos resultados (ANVISA, 2022a;
130 CIOMS, 2023; ICH, 2022, 2023a, 2023b)

131 A Anvisa também tem desempenhado um papel fundamental na construção de
132 uma estrutura nacional de *Real-World Evidence* (RWE). Para isso, tem buscado
133 participar ativamente no Programa de Desenvolvimento Institucional do Sistema Único
134 de Saúde (Proadi-SUS) e colaborado no desenvolvimento da Rede Nacional de Dados
135 em Saúde (RNDS), uma plataforma de interoperabilidade de dados na área de saúde.
136 Além dessas iniciativas, a Anvisa tem dedicado esforços para expandir e fortalecer a
137 Rede Sentinela, e tem prestado apoio a diversas iniciativas promovidas por partes
138 interessadas (ANVISA, 2022b, 2022c; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; SINDUSFARMA,
139 2022).

140 Considerando a experiência e atuação da Anvisa na farmacovigilância e no
141 combate à pandemia de COVID-19, utilizando dados e evidências de mundo real para
142 aprovação e monitoramento das vacinas anti-Sars-Cov-2 e demais insumos médicos,
143 este guia vem consolidar o entendimento sobre os requisitos mínimos para a condução
144 de estudos de mundo real destinados a avaliar a segurança e eficácia de medicamentos.

145

146 **3. BASE LEGAL**

147 O registro de medicamentos nacionais e importados é previsto pela Lei nº 6360,
148 de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a Vigilância Sanitária de medicamentos,
149 drogas, insumos farmacêuticos ativos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros
150 produtos, e determina que esses produtos só poderão ser industrializados, expostos à
151 venda ou entregues ao consumo se obtiverem registro junto ao Ministério da Saúde.

152 De acordo com a Lei nº 6360, de 1976, o registro de drogas, medicamentos,
153 insumos farmacêuticos ativos (IFAs) e correlatos, por terem características sanitárias,
154 medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de
155 diagnóstico, devem ser reconhecidos como seguros e eficazes para o uso a que se
156 propõe, possuindo identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias;
157 devendo o produto dispor de amplas informações sobre a sua composição e uso, para
158 avaliação e determinação do grau de segurança e eficácia necessários, bem como
159 apresentar, quando necessário, amostras para análises e experiências julgadas como
160 necessárias pelos órgãos competentes do Ministério da Saúde.

161 O órgão competente para a concessão de registro de medicamentos no Brasil é
162 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), conforme definido pela Lei nº 9782,
163 de 26 de janeiro de 1999.

164 A Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 753, de 28 de setembro de
165 2022, dispõe sobre o registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos
166 sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares
167 e a Instrução Normativa (IN) 184, de 28 de setembro de 2022, dispõe sobre a definição
168 dos assuntos disponíveis para o protocolo administrativo das solicitações de registro de
169 medicamentos sintéticos e semissintéticos enquadrados como novos e inovadores.

170 Este marco regulatório traz uma nova abordagem para o registro de
171 medicamentos sintéticos e semissintéticos, novos e inovadores, de acordo com a via de
172 desenvolvimento do medicamento, completa ou abreviada, que já possuem guias
173 específicos, como o “Guia para submissão de registro de medicamento sintético e
174 semissintético novo ou inovador pela via de desenvolvimento completo” ([Guia 59/2023](#))
175 e o “Guia para submissão de registro de medicamento sintético e semissintético novo ou
176 inovador pela via de desenvolvimento abreviado” ([Guia 60/2023](#)).

177 A via de desenvolvimento abreviada permite a utilização de dados técnicos como
178 evidências para a comprovação de segurança e eficácia dos medicamentos. A definição
179 de dados técnicos presente na RDC 753, de 2022 é: protocolos, guias, monografias,
180 autorizações, votos, cartas, certificados, declarações, relatórios, laudos ou pareceres
181 técnicos emitidos por entes nacionais ou internacionais contendo informações quanto a
182 segurança e eficácia do medicamento ou do IFA, **incluindo evidências de vida real**.

183 Sendo assim, esse guia vem preencher a lacuna existente e traz o detalhamento
184 sobre o formato e o conteúdo dos dados e evidências de mundo real que podem ser
185 submetidos pelas empresas para a comprovação da segurança e eficácia de
186 medicamentos na Anvisa.

187 4. DADOS E EVIDÊNCIAS DE MUNDO REAL

188 Para fins desse documento, o dado de mundo real é considerado o dado gerado
189 rotineiramente durante todos os processos relacionados ao estado de saúde do paciente
190 ou da prestação de cuidados em saúde coletados de diversas fontes. Por sua vez, a
191 evidência de mundo real é a evidência sobre o uso e os potenciais benefícios ou riscos
192 de um produto médico derivada da análise dos dados de mundo real (FDA, 2018).

193 Os dados de mundo real podem ser qualitativos ou quantitativos, podendo ser
194 derivados de diversas fontes, como, por exemplo: prontuários médicos eletrônicos,
195 laboratórios clínicos e exames laboratoriais, análise de ômicas, utilização de planos de
196 saúde, consumo em farmácias, registros de reclamações, dados de auditoria em saúde,
197 dados produzidos por sensores e dispositivos (“*wereables*”), dados de qualidade de vida
198 de relatos de pacientes ou de cuidadores, imagens, textos, publicações em redes sociais,
199 dentre outros (CADTH, 2023a; FDA, 2018).

200 Os dados de mundo real podem ser do tipo estruturado, semiestruturado ou não-
201 estruturado. Os dados estruturados apresentam uma estrutura rígida, previamente
202 definida e a representação é homogênea, por exemplo, um banco (tabela) de dados de
203 um estudo. Os dados semiestruturados são aqueles que apresentam uma estrutura
204 flexível, por exemplo: XML, FASTA, JSON, RDF, dentre outros. Dados não-estruturados
205 são aqueles que não apresentam uma estrutura definida, ou apresentam uma estrutura
206 mínima de arquivo, por exemplo, um arquivo em formato pdf de um laudo médico,
207 imagens, textos de redes sociais, vídeos, áudios, dentre outros. Todos esses tipos
208 distintos de dados citados anteriormente compõem os dados de mundo real (CADTH,
209 2023a; FDA, 2018; NICE, 2022).

210

211 4.1. RECOMENDAÇÕES PARA ESTUDOS DE MUNDO REAL

212 O padrão-ouro para avaliação de segurança e de eficácia de medicamentos são
213 os estudos clínicos randomizados. Os estudos de mundo real não substituem os ensaios
214 clínicos randomizados. Portanto, o patrocinador/investigador precisará,
215 necessariamente, apresentar uma justificativa detalhada e fundamentada com dados e
216 evidências científicas, para explicar os motivos e as circunstâncias que o levaram a
217 decidir pelo uso de um estudo de mundo real, em vez de optar por um ensaio clínico
218 tradicional. Será necessário comprovar a necessidade ou as vantagens do uso de

219 estudos de mundo real em substituição ou alternativa aos ensaios clínicos
220 randomizados.

221 Estudos utilizando dados de mundo real podem ser considerados pela Agência
222 desde que apresentem elevada qualidade em todo o processo de desenvolvimento e na
223 geração de evidências robustas. Todos os estudos com dados de mundo real necessitam
224 atender aos requisitos regulamentares da Agência. De acordo com as estruturas de RWE
225 no âmbito internacional, bem como, em relação as recomendações para estudos de
226 mundo real (CADTH, 2023a; CANADA.CA, 2019a, 2019b; EMA; DARWIN EU, 2023;
227 FDA, 2018; MHRA, 2021a, 2021b; NICE, 2022), a inclusão de RWE de elevada qualidade
228 em submissões de avaliações de segurança e de eficácia de medicamentos pode ser
229 considerada para os seguintes casos:

- 230 • Nova indicação ou ampliação de uso de indicações para população
231 desassistida em ensaios clínicos tradicionais, como, por exemplo,
232 crianças, idosos e gestantes;
- 233 • Doenças raras;
- 234 • Situações em que ensaios clínicos tradicionais são considerados
235 antiéticos ou quando não há possibilidade de desenvolvimento; e
- 236 • Suporte aos resultados de ensaios clínicos randomizados, como forma
237 de complemento.

238 Sendo assim, os estudos com dados de mundo real têm como objetivos:

- 239 • Avaliar a segurança e a eficácia de medicamentos em populações nas
240 quais é potencialmente mais difícil realizar ensaios clínicos
241 randomizados;
- 242 • Incluir ou alterar uma indicação, como, por exemplo, uma alteração na
243 dose, no esquema posológico ou na via de administração;
- 244 • Incluir uma indicação para um novo grupo de população; ou
- 245 • Adicionar eficácia comparativa ou informações de segurança.

246 Em todos os pontos supracitados são necessárias a devida comprovação e as
247 justificativas das razões para a não condução de um estudo clínico randomizado.

248 4.2. DESAFIOS NA GERAÇÃO DE EVIDÊNCIAS DE MUNDO REAL

249 Os estudos com dados de mundo real apresentam desafios relacionados ao seu
250 desenvolvimento e à credibilidade dos resultados gerados. Na pirâmide da medicina
251 baseada em evidências, os estudos observacionais encontram-se localizados do meio
252 da pirâmide para a base da pirâmide, o que gera preocupações no meio regulatório
253 relacionadas a aprovações de medicamentos baseadas nesses estudos, uma vez que a
254 evidência gerada é vista como fraca (BAKKER et al., 2023; BRIGHTON et al., 2003).
255 Entretanto, estudos observacionais bem desenhados e com controle de vieses podem
256 gerar evidências confiáveis, mesmo que algumas limitações permaneçam (CROWN et
257 al., 2023; REZIGALLA, 2020; THIESE, 2014).

258 Os estudos com dados de mundo real necessitam ser conduzidos com o mais
259 elevado rigor e transparência em todas as etapas. Os desafios na geração de evidências
260 de mundo real de elevada qualidade baseiam-se:

- 261 • Na formulação de uma pergunta de pesquisa pertinente;
- 262 • Na priorização de um desenho de estudo prospectivo;
- 263 • No desenho do estudo adequado ao propósito;
- 264 • Na qualidade das fontes dos dados;
- 265 • No adequado tamanho amostral;
- 266 • No adequado controle de confundidores;
- 267 • Na priorização de desenhos comparativos; e
- 268 • Na reprodutibilidade dos resultados gerados.

269 Dessa forma, o investigador/patrocinador necessitará abordar esses elementos
270 no desenvolvimento do estudo para gerar evidências robustas e com padrão regulatório.
271 Para melhorar a qualidade, a transparência e a aceitabilidade dos estudos com dados
272 de mundo real, é recomendado:

- 273 • Que o protocolo seja registrado em bases de dados públicas antes do
274 início do estudo;
- 275 • Uso de ferramentas de relato adequadas para cada tipo de
276 delineamento de estudo epidemiológico. O investigador/patrocinador
277 pode, por exemplo, utilizar as ferramentas padronizadas e divulgadas
278 na EQUATOR Network (EQUATOR NETWORK, 2023).
- 279 • Cálculo amostral plausível;

- 280 • Estratégia adequada para controle de confundidores;
- 281 • Priorização de desenho de estudo prospectivo;
- 282 • Priorização de desenhos de estudos comparativos;
- 283 • Os relatos dos resultados precisam ser sem ambiguidade;
- 284 • A publicação em acesso aberto dos dados e resultados, inclusive
- 285 quando os resultados forem negativos ou inconclusivos; e
- 286 • Garantia do acesso e rastreabilidade segura aos dados para auditorias.

287 As principais características que o pesquisador deve considerar para desenvolver
288 um estudo com dados obtidos em um ambiente de mundo real é (1) se esses dados são
289 adequados para gerar estimativas robustas que sejam pertinentes para a tomada de
290 decisão e (2) se os resultados obtidos das análises desses dados podem ser adaptados
291 e/ou aplicados a uma população específica. A evidência pode ser gerada por métodos
292 qualitativos e quantitativos, ou uma junção de ambos.

293 Estudos de mundo real estão sujeitos ao risco de viés devido à utilização de dados
294 coletados de diversas fontes para uso secundário, o que tende a diminuir ou
295 impossibilitar a validade interna. A diminuição na qualidade de estudos de mundo real
296 está relacionada, mas não somente, a presença de viés de seleção, viés de informação,
297 viés de confusão e viés protopático presente nos bancos de dados, devido a análises
298 estatísticas incorretas dos dados (NICE, 2022).

299 Os dados de mundo real podem ser confusos, incompletos, heterogêneos e
300 sujeitos a diferentes tipos de erros e vieses de medição. A qualidade pode não ser
301 consistente e, como resultado, as avaliações do investigador são desafiadoras devido à
302 natureza complexa e heterogênea desses dados (LIU; DEMOSTHENES, 2022; TAN et
303 al., 2022). Um dado de mundo real com padrão regulatório deve, necessariamente, ser
304 representativo, consistente, de qualidade, verificável, íntegro e relevante. A relevância
305 de um dado de mundo real é determinada se o dado for robusto e representativo,
306 podendo, assim, abordar o problema regulatório no contexto clínico de interesse (SONG
307 et al., 2021).

308 Para submissão de petições de regularização de medicamentos considerando
309 dados de mundo real é recomendável que o investigador/patrocinador realize uma
310 análise de viabilidade da evidência a ser gerada. O estudo de avaliação de viabilidade

311 deve ser realizado após a elaboração da pergunta de pesquisa. O relatório do estudo de
312 viabilidade deve estar presente na submissão do protocolo de pesquisa para a Anvisa.

313 Outro requisito é que o protocolo do estudo seja registrado em bases de dados de
314 estudos clínicos antes do início de sua execução. Essa medida é uma forma de
315 transparência e de confiabilidade da pesquisa. Dentre as bases para registro de estudos,
316 destacam-se: *Clinicaltrials.gov*, *Real-World Evidence Transparency Initiative*,
317 *International Clinical Trials Registration Platform / World Health Organization*
318 *(ICTRP/WHO)*, Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) e outras reconhecidas
319 pelo *International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE)*.

320

321 **4.3. TIPOS DE DESENHOS DE ESTUDOS**

322 O desenho do estudo é determinado pela natureza da pergunta de pesquisa a ser
323 respondida, independentemente da fonte de dados. É elaborado antes da coleta e das
324 análises prévias (ou interinas) dos dados. É importante considerar que os dados do
325 mundo real são gerados durante os procedimentos de rotina clínica-laboratoriais ou de
326 monitoramento e cuidados de saúde, e, portanto, não são gerados com a finalidade de
327 desenvolver uma pesquisa ou de responder a uma hipótese.

328 Assim, ao projetar um estudo que utiliza dados do mundo real para gerar
329 evidências de alta qualidade e aceitáveis, o objetivo principal é eliminar ou minimizar os
330 vieses associados à coleta e análise dos dados. Ao desenvolver o desenho do estudo
331 com o propósito de reduzir os vieses relacionados à utilização de dados do mundo real
332 em um contexto regulatório e aprimorar a qualidade da pesquisa, o investigador
333 necessita levar em consideração:

334 a) A elaboração de uma pergunta clara e o estabelecimento das variáveis que
335 possam responder os objetivos primários e secundários e as hipóteses da
336 pesquisa;

337 b) Que o banco de dados seja confiável;

338 c) O desenvolvimento de um plano de análise de dados antes do início das
339 coletas dos dados, descrevendo as técnicas de como as variáveis serão
340 analisadas e tratadas em relação aos dados faltantes;

- 341 d) A realização do cálculo de efeito do tamanho da amostra (exceto para
342 situações em que não há possibilidade do cálculo para tamanho amostral,
343 como, por exemplo, para alguns desenhos de doenças raras);
- 344 e) Relatórios da qualidade dos bancos e/ou fontes de dados e
345 curadoria/gerenciamento dos dados para avaliar se a veracidade do dado
346 é verificada antes de o dado ser associado ou incluído no banco;
- 347 f) Descrição de quantos indivíduos estão presentes nos bancos e se o banco
348 é cadastrado e possui garantias de rastreabilidade;
- 349 g) Delinear claramente e fundamentar os critérios de seleção, de inclusão e
350 de exclusão, objetivando o propósito da pesquisa;
- 351 h) Avaliar a necessidade de dupla e/ou tripla checagem dos dados,
352 principalmente dos dados de prontuários médicos, que por vezes são
353 preenchidos de maneira incorreta. Deixar documentado se os dados
354 clínicos foram conferidos, e se foram, por quantos avaliadores e se são
355 profissionais qualificados para a função.
- 356 i) Confirmação do diagnóstico e da conduta clínica-terapêutica,
357 principalmente em situações em que ocorram alterações nas técnicas
358 confirmatórias de diagnóstico e tratamentos ao longo do tempo. Equívocos
359 no diagnóstico de doenças, principalmente na área da oncologia, são
360 frequentes, devido às dificuldades no diagnóstico e nos marcadores
361 específicos. Caso o investigador decida trabalhar com dados antigos (ou
362 quando não houver confirmação do diagnóstico) será necessário utilizar
363 técnicas padrão-ouro para confirmação do diagnóstico. Essa etapa deve
364 estar contemplada no desenho do estudo e documentada.

365 A Anvisa não emite recomendações específicas para a condução de estudos
366 destinados à obtenção de evidências do mundo real. É importante ressaltar que, caso a
367 Organização Mundial da Saúde (OMS) ou o *International Council for Harmonisation of*
368 *Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) tenham publicado
369 orientações específicas sobre tipos de estudos do mundo real relacionados a produtos
370 específicos, tais diretrizes devem ser consideradas.

371 Os desenhos de estudos do mundo real podem envolver a coleta de dados de
372 forma retrospectiva, prospectiva ou ambas, conforme detalhado na Tabela 1. Sempre
373 que viável, recomenda-se dar prioridade ao desenho prospectivo. A seleção do tipo e do

374 desenho do estudo necessita ser estritamente adequada ao objetivo da pesquisa. Todos
375 os estudos que fazem uso de dados do mundo real devem ser conduzidos com o mais
376 alto grau de rigor. A execução rigorosa de estudos com dados do mundo real precisa
377 estar em conformidade com as mesmas normas estabelecidas pela Agência para
378 estudos clínicos randomizados.

379 A utilização de dados e evidências do mundo real em solicitações regulatórias
380 pode abranger diversos tipos de estudos, incluindo, mas não se limitando a estudos
381 observacionais, estudos híbridos, ensaios de braço único com controles externos (ou
382 controles históricos) prospectivos e retrospectivos, estudos clínicos randomizados
383 pragmáticos e sequenciais, entre outros.

384 **Tabela 1.** Tipos de desenho de estudos para geração de evidências de mundo real.

Tipo	Definição
Estudos observacionais	<p>Os estudos observacionais são considerados estudos clínicos não intervencionais, ou seja, não são ensaios clínicos. Os estudos observacionais podem ser retrospectivos ou prospectivos:</p> <p>Retrospectivo: nesse tipo de estudo são coletados dados históricos de uma população de interesse e seus respectivos desfechos e variáveis para responder uma pergunta de interesse. Os dados foram gerados antes do início do estudo, portanto, é uma limitação trabalhar apenas com os dados que se tem. São estudos sujeitos a vieses de seleção e de informação. Os dados históricos podem estar incompletos e/ou indisponíveis, dependendo da fonte de origem. Estes estudos podem partir do efeito e avaliar a exposição pregressa (ex. Caso-controle) ou podem envolver seguimento de indivíduos em risco até o aparecimento do efeito (ex. Coorte histórica).</p> <p>Prospectivo: nesse tipo de estudo, a população de interesse, bem como a exposição e as variáveis de interesse são determinados antes do início do estudo para responder à pergunta de pesquisa. Os dados são coletados durante o desenvolvimento do estudo, ou seja, os pacientes são seguidos e tem-se definidas a priori todas as variáveis necessárias. O início do estudo ocorre quando o protocolo de pesquisa é iniciado. Esses estudos também são conhecidos como estudos longitudinais.</p> <p>Exemplos de estudos observacionais que podem gerar evidências de mundo real para avaliar segurança e eficácia incluem, dentre outros, estudos de caso-controle e estudos de coortes.</p>

Tipo	Definição
Ensaio de braço único com controle externo	Um ensaio clínico de braço único apresenta apenas um grupo de intervenção/exposição. Para comparar a segurança e a eficácia pode ser utilizado um grupo de controle externo como comparador. O grupo de controle externo é definido como um grupo de pacientes externos ao estudo, ou seja, que não fazem parte do ensaio clínico. Para utilizar um grupo de controle externo, com dados de mundo real, como comparador em um ensaio de braço de único, ambos os grupos devem apresentar a mesma gravidade da doença e características clínicas, para ocorrer equilíbrio entre os braços com tratamentos diferentes. O grupo de controle externo pode ser de dois tipos: 1) <u>Controle histórico</u> : os pacientes foram tratados antes do início do ensaio de braço único e a coleta dos dados é retrospectiva; 2) <u>Controle contemporâneo ou simultâneo</u> : a intervenção ocorre no mesmo período do desenvolvimento do ensaio de braço único e a coleta dos dados é prospectiva. O controle de braço externo, com dados de mundo real, pode ser de pacientes com intervenções/exposições diferentes, doses diferentes ou de pacientes que apresentam as mesmas características clínicas e que nunca fizeram uso de nenhum tipo de tratamento/intervenção.
Ensaio clínico pragmático	Os ensaios clínicos pragmáticos são desenhados para avaliar a segurança e a eficácia de uma intervenção em condições de vida real, ou mais próximas da prática clínica diária. Os critérios de inclusão de participantes são menos rígidos quando comparado aos estudos clínicos randomizados. São estudos que apresentam um elevado número de participantes e pode ocorrer aleatorização dos participantes ao nível de grupo. Estudos pragmáticos apresentam um potencial elevado de gerar evidências aplicáveis e relevantes.
Ensaio clínico sequenciais	O desenho escalonado envolve a coleta de observações durante uma baseline em que nenhum cluster está exposto à intervenção. Depois disso, em intervalos regulares, ou etapas, um cluster (ou grupo de clusters) é randomizado para receber a intervenção e todos os participantes são medidos novamente. Este processo continua até que todos os clusters tenham recebido a intervenção. Finalmente, é feita mais uma medição depois de todos os clusters terem recebido a intervenção.

385 Adaptado e modificado das publicações CANADA.CA, 2019a; 2019b; ENCEPP, 2023; FDA, 2018; NICE,2022.

386 O estudo observacional prospectivo é preferível em relação a um estudo
387 observacional retrospectivo devido à diminuição do risco de viés(es) no desenho do
388 estudo. Sendo assim, o investigador deve considerar e avaliar se há possibilidade de
389 desenvolver um estudo observacional retrospectivo que possa gerar evidências de
390 elevada qualidade para fins regulatórios. Para tanto, após o desenvolvimento de uma
391 pergunta de pesquisa, deve ser considerado pelo investigador, antes do início do estudo
392 e para a implementação do estudo:

- 393 • A realização de um estudo de avaliação de viabilidade para o
394 desenvolvimento do estudo observacional retrospectivo;
- 395 • Determinação das características dos dados para obtenção de um
396 resultado válido (desfechos relevantes, dados faltantes, documentação
397 consistente);
- 398 • O desenvolvimento de um desenho do estudo e de um plano de análise do
399 estudo para gerar um resultado válido (presença de comparador ativo,

400 fatores de confusão não medidos, variabilidade nas medições, dentre
401 outros);

- 402 • Estabelecimento de análises estatísticas de sensibilidade e de diagnóstico
403 predefinidas no desenho de estudo.

404 O uso de um grupo de controle externo ocorre quando não há possibilidade de
405 desenvolver um estudo clínico randomizado, seja por razões éticas ou de viabilidade
406 (BURCU et al., 2020; WANG et al., 2023). O desenho do estudo necessita contemplar a
407 presença de um braço de controle externo como comparador nos ensaios de eficácia de
408 braço único. Dessa forma, o grupo de pacientes que compõe o controle externo precisa,
409 necessariamente, ser comparável no equilíbrio com o grupo tratado no ensaio clínico.

410 Isso significa que ambos os grupos de pacientes devem apresentar as mesmas
411 características clínicas para que os resultados derivados da comparação entre os grupos
412 sejam válidos. Caso contrário, haverá interpretação equivocada dos resultados obtidos.
413 Para evitar que isso ocorra, possíveis estratégias compreendem a utilização do escore
414 de propensão (*propensity score*) (DAVI et al., 2020), pareamento, ajuste por múltiplas
415 variáveis, restrição, até a inevitável randomização.

416 O escore de propensão é a probabilidade de atribuição de tratamento
417 condicionada às características basais observadas nos grupos de estudos. Ao combinar,
418 estratificar, ponderar ou ajustar para o escore de propensão, a distribuição das
419 covariáveis basais observadas nos participantes do estudo precisam ser semelhantes
420 entre o braço de tratamento e o controle externo, sendo possível comparar o efeito do
421 tratamento (DAVI et al., 2020).

422 Por meio da estratégia descrita anteriormente, os vieses de seleção e de confusão
423 são mitigados, ambos decorrentes da falta de randomização e não reconhecimento das
424 diferenças básicas entre os grupos. Esses vieses surgem em estudos observacionais e
425 em estudos com braços de controle externo quando as populações selecionadas são
426 clinicamente heterogêneas, por exemplo: diferenças na gravidade da doença (estágio
427 avançado ou precoce), tempo de doença, uso de terapias anteriores ou polifarmácia,
428 presença de comorbidades, sexo, etnia, e indicação do tratamento devido ao estado
429 clínico dos pacientes ou avanço da doença (BURCU et al., 2020; SCHNEEWEISS;
430 GLYNN, 2018; WU et al., 2020). Caberá ao investigador mitigar esses vieses no desenho
431 do estudo.

432 No desenvolvimento de um desenho de estudo utilizando controle externo
433 deverão ser asseguradas as características de comparabilidade entre ambos os grupos
434 e a avaliação dos resultados. O braço de controle externo e o braço de um estudo clínico
435 único, devem apresentar: o mesmo padrão de tratamento, mesmos critérios de
436 elegibilidade e avaliação do tratamento iguais; características clínicas comparáveis;
437 segmento, preferencialmente, na mesma instituição/organização e sem fatores de
438 confusão (FDA, 2023b; POCWK, 1976).

439 A análise estatística deve ser robusta com ajustes para os fatores de confusão,
440 reduzindo possíveis vieses. Por exemplo: realizar estimativas duplamente robustas para
441 métodos de escore de propensão, pois a estimativa de escore de propensão pode estar
442 sujeita a especificações incorretas do modelo proposto; utilizar métodos de diferença
443 dupla; desenhos de descontinuidade de regressão; e realizar análises de sensibilidade
444 para validar a qualidade dos dados e os resultados do estudo (HAS, 2021; WANG et al.,
445 2023).

446

447 4.4. DADOS DE MUNDO REAL COM PADRÃO REGULATÓRIO

448 O investigador/patrocinador precisará avaliar a qualidade das fontes e dos dados
449 para uso em um estudo de mundo real (BRYAN, 2018; EMA, 2022b, 2022c; FDA, 2023a).
450 A **tabela 2** apresenta algumas características que um dado de mundo real pode conter
451 para ser incluído em processos regulatórios.

452 **Tabela 2.** Características da qualidade de dados de mundo real para âmbito regulatório.

Característica	Definição
Elevada qualidade	Um dado de elevada qualidade é aquele que apresenta, em cada aspecto da sua origem, clareza e rastreabilidade, bem como que seja auditável. A avaliação da qualidade deve ser realizada de forma sistemática, com estruturas predefinidas e determinadas, como, por exemplo, a confiabilidade entre dois ou mais avaliadores. Além disso, deve ser comparável em relação às referências.

Característica	Definição
Completo	<p>Um dado considerado completo é um dado íntegro e/ou que apresente integridade. A integridade de um dado é alcançada por meio da aplicação de regras predefinidas para a coleta de dados estruturados, semiestruturados e não estruturados, bem como, por meio de técnicas para harmonização dos dados e para o monitoramento da qualidade.</p> <p>O conjunto de dados utilizados em estudos de mundo real, deve ser comparável aos padrões de ouro apropriados do Brasil (por exemplo, em um estudo retrospectivo que será avaliado como desfecho o óbito, a data do óbito pode ser comparada a data presente no Sistema de Informação de Mortalidade).</p> <p>Na falta de dados e perda de seguimento, estratégias adequadas de correção devem ser empregadas, em cada caso (ex.: imputação múltipla, <i>propensity score</i>, análises por intenção de tratar, <i>last observation carried forward</i>, etc).</p>
Transparente	<p>Um estudo robusto de mundo real precisa e deve ser transparente em todas as etapas de execução. Os objetivos específicos e os critérios de seleção da população de estudo devem ser estabelecidos com precisão no desenho do estudo. Também deve ser considerado se a coleta de dados será retrospectiva ou prospectiva e se haverá necessidade de correspondência ou escores de propensão para facilitar comparações e validação de desfecho. Todos esses pontos devem ser elaborados antes do início do estudo e documentados. Essas medidas asseguram maior transparência no desenvolvimento do estudo de mundo real. É recomendado seguir ferramentas de relato para cada desenho de estudo epidemiológico (ex.: CONSORT, STROBE, PRISMA, etc.).</p>
Generalizável	<p>O resultado de um estudo de mundo real considerado generalizável, é aquele em que foi realizado com uma quantidade satisfatória de participantes, sendo possível a generalização para uma determinada população. Nesse aspecto, faz-se necessário o cálculo amostral e tamanho de efeito. Os vieses devem ser identificados e documentados para possibilitar ajustes estatísticos adequados e interpretações clínicas coerentes.</p>
Oportuno	<p>Um dado de mundo real considerado oportuno é aquele que fornece informações atuais, relevantes e adequadas ao propósito. A evidência confiável é derivada de um dado de mundo real recente e oportuno. Informações precisas referentes aos períodos (datas completas) em que o dado foi gerado, atualizado, quantidade de indivíduos, dentre outros, bem como de que período/temporalidade se refere a análise e o resultado apresentado asseguram ao pesquisador e ao avaliador se o dado é oportuno e adequado ao propósito.</p>
Escalonável	<p>Um dado de mundo real considerado escalonável pode ser ampliado ou dimensionado para atender as necessidades de diferentes situações, ou seja, mesmo que ocorra aumento no volume de dados, não há perda de desempenho e de eficiência. Isso pode ser um desafio na área da saúde, principalmente devido ao aumento de variáveis derivadas dos processos de cuidado em saúde e de pacientes. Sendo assim, para trabalhar com dados de mundo real escalonável é necessário equilíbrio entre a interação humana e a automação, um modelo de dados modular e definições claras das variáveis da pesquisa.</p>

453 Fonte: Critérios estabelecidos por Miksad e Abernethy (2018) e adaptados.

454 As fontes e os desenhos de estudos com dados de mundo real apresentam
455 limitações e essas limitações precisam ser documentadas durante o processo de captura
456 e coleta dos dados para fins regulatórios. Pode ser necessária a junção de dados
457 derivados de diferentes fontes (ou bancos) para representar as características clínicas

458 dos pacientes pertencentes à pesquisa (BLACKETER et al., 2021; EMA, 2022b; FDA,
459 2021).

460 Necessitam ser registradas as dificuldades na associação de bancos de dados,
461 da codificação e identificação (criação de chaves de identificação, por exemplo) na
462 mesclagem de bancos de origens diferentes e da anonimidade dos participantes, bem
463 como a quantidade de dados ausentes. Por exemplo, é frequente na utilização de bancos
464 públicos de pacientes e/ou de prontuários de pacientes a ausência de resultados clínicos-
465 laboratoriais e de desfechos e de características demográficas, como a etnia.

466 É importante relatar a quantidade de dados faltantes, inclusive para mapeamento
467 das possíveis lacunas e melhoramento da estrutura de evidências de mundo real. A
468 quantidade elevada de dados faltantes impactará no desenvolvimento do projeto de
469 pesquisa e nos resultados encontrados. A documentação do desenvolvimento do projeto
470 é importante para que o avaliador possa entender a provável implicação na análise e na
471 interpretação dos resultados (GIRMAN et al., 2019; MIKSAD; ABERNETHY, 2018).

472 É necessário realizar a limpeza e a harmonização dos dados para compor o banco
473 final de análise, uma vez que diferentes fontes de dados apresentam formas distintas de
474 armazenamento da informação. Tais medidas são necessárias para integrar fontes
475 heterogêneas como, por exemplo, a presença de massa de Bulky pode estar
476 documentada como um dado estruturado (um código: 0= não; 1= sim), ou como um dado
477 não-estruturado (anotações no prontuário: há presença de massa de Bulky); unidades
478 de medidas também carecem ser padronizadas (por exemplo, o teor de hemoglobina
479 pode estar disponível como g/dL ou mg/L). Portanto, é necessário que o investigador
480 conheça as fontes de dados, como os dados encontram-se disponíveis e as conversões,
481 pois em determinadas situações elas podem ser necessárias (GIRMAN et al., 2019;
482 MIKSAD; ABERNETHY, 2018).

483 Dados de prontuários de pacientes, por exemplo, estão limitados a um único
484 centro de saúde e se o paciente foi transferido para outra unidade, as informações ficam
485 incompletas. É importante que no desenho do estudo, o investigador considere essas
486 características para mitigar essas limitações. Por exemplo, se o objetivo do estudo é
487 verificar a eficácia de determinado tratamento na sobrevida global dos pacientes, com
488 coleta retrospectiva dos dados, e nos prontuários médicos encontra-se registrada a data
489 da última consulta sem descrição do desfecho (evento de interesse), esse paciente pode
490 ser censurado naquela última observação – prática amplamente utilizada em dados de

491 mundo real. No entanto, o motivo da censura do paciente precisa ser devidamente
492 documentado (por exemplo: sem informações ou transferência).

493 A curadoria adequada dos dados de mundo real é necessária, pois garante dados
494 consistentes de uso analítico. A identificação, a coleta e a curadoria eficiente dos dados
495 devem apresentar um conjunto de informações que representem com fidelidade e sem
496 ambiguidade a história clínica do paciente em um estudo de mundo real. Dessa forma,
497 será necessário que o investigador/patrocinador faça uma avaliação da qualidade dos
498 dados gerados para o desenvolvimento da pesquisa (BLACKETER et al., 2021; EMA,
499 2022b; FDA, 2021a; PMDA, 2018).

500

501 **4.5. ITENS ESSENCIAIS PARA O DESENVOLVIMENTO DE ESTUDOS DE MUNDO** 502 **REAL**

503 A estrutura dos protocolos de pesquisa para avaliar a segurança e a eficácia de
504 um medicamento utilizando dados de mundo real precisa contemplar três partes
505 principais:

- 506 • Pergunta pertinente, utilizando os acrônimos apropriados em cada caso
507 (intervenção: PICO; Exposição: PECO; Prognóstico: PICOT; Acurácia
508 diagnóstica: PIRO;
- 509 • Desenho adequado para responder à pergunta, mitigando o viés de
510 seleção, informação e confusão; e
- 511 • Dados adequados para gerar evidências de mundo real de elevada
512 qualidade.

513 O protocolo de estudo de mundo real, seja retrospectivo ou prospectivo, engloba
514 um total de 16 itens principais, cada um com seus respectivos subitens. É relevante que
515 o investigador/patrocinador leve em consideração esses elementos ao desenvolver o
516 protocolo. A seguir, apresentam-se os 16 itens do protocolo e seus respectivos
517 conteúdos.

518 **1) Identificação do estudo e da equipe de pesquisa:**

519 Descrever o título completo do estudo, a versão do protocolo, a pergunta de pesquisa
520 e objetivos, se foi realizado um estudo de avaliação de viabilidade para dados de mundo
521 real com justificativa, a data da última atualização do protocolo, o número do registro e
522 site do estudo e o número do parecer de aprovação ética do protocolo de estudo. Para
523 a identificação da equipe de pesquisa: descrição completa do pesquisador principal e

524 dos pesquisadores envolvidos (nome, títulos, graus, endereços e afiliações);
525 identificação completa das instituições envolvidas (instituição principal, parceira,
526 coparticipante etc.); identificação completa dos patrocinadores do estudo; e declaração
527 de conflito de interesse de cada membro da equipe. Devem ser apresentadas duas
528 tabelas sem numeração.

529 **2) Resumo do estudo:**

530 O resumo necessita ser claro e informativo. É uma síntese da pesquisa. Portanto, deve
531 contemplar os principais pontos abordados pela pesquisa, a apresentação dos critérios
532 da pergunta de pesquisa, com descrição dos objetivos primários e secundários (quando
533 aplicável), hipóteses, justificativa da pesquisa com estimativas apropriadas, fontes e
534 origem dos dados, principais resultados, limitações e conclusões. Recomenda-se que o
535 resumo não ultrapasse 1 (uma) página.

536 **3) Alterações e atualizações:**

537 Descrever todas as alterações e atualizações realizadas ao longo do desenvolvimento
538 do estudo. Para cada alteração e atualização do protocolo, descrever o motivo, quando
539 ocorreu (após o registro/finalização/aprovação do protocolo), data da versão (data da
540 alteração da versão do protocolo), descrição de quais seções do protocolo foram
541 alteradas, descrição de número de versão (identificador de versão) e descrição de
542 emendas. Caso seja necessário, pode-se descrever quaisquer comentários adicionais
543 relacionados as alterações e atualizações no protocolo de pesquisa. Sugere-se
544 apresentar essas informações no formato de tabela com identificador, por exemplo,
545 tabela 1 do Anexo I.

546 **4) Etapas do desenvolvimento da pesquisa:**

547 O protocolo de pesquisa necessita de um cronograma indicando o início de pesquisa, ou
548 seja, o tempo zero (T_0) e o fim da pesquisa. O cronograma contempla todo o
549 desenvolvimento da pesquisa, desde o envio e a aprovação do protocolo de pesquisa no
550 sistema CEP/Conep (Comitês de Ética em Pesquisa/ Comissão Nacional de Ética em
551 Pesquisa em seres humanos), descrevendo o início do processo de coleta de dados,
552 definindo as datas de início e de término da coleta de dados nas fontes de dados,
553 apresentando os relatórios intermediários e registros do desenvolvimento do estudo por
554 etapas e indicando os relatórios finais do estudo. Deve ser apresentada uma descrição
555 dos principais marcos ou etapas da pesquisa. Caso seja necessário, pode-se descrever

556 quaisquer comentários adicionais relacionados aos principais marcos do
557 desenvolvimento do protocolo de pesquisa. Sugere-se apresentar essas informações no
558 formato de tabela com identificador, por exemplo, tabela 2 do Anexo I.

559 **5) Justificativa e antecedentes**

560 Apresentar os principais embasamentos teóricos-científicos com racionalidade para o
561 desenvolvimento do projeto de pesquisa utilizando dados de mundo real. Não deve haver
562 ambiguidades sobre quais são as razões/motivos, circunstâncias e o contexto para a
563 utilização de dados de mundo real e o porquê de utilizar um estudo de mundo real para
564 avaliar a segurança e a eficácia e não um ensaio clínico tradicional, que é considerado
565 o padrão-ouro. Nesta seção espera-se uma revisão da literatura abrangendo os pontos-
566 chave sobre a condição, o que se sabe e o que se espera saber sobre a exposição de
567 interesse, aspectos de farmacocinética e de farmacodinâmica da intervenção/exposição,
568 abordando as lacunas no conhecimento e qual a contribuição do estudo com o uso de
569 dados de mundo real.

570 **6) Questão de pesquisa e objetivos**

571 Apresentar a pergunta da pesquisa detalhada, com os objetivos. Os objetivos primários
572 definem o propósito principal do estudo, enquanto a hipótese se refere à questão central
573 sendo testada. Os objetivos secundários são questões adicionais que podem fornecer
574 informações adicionais sobre os efeitos da intervenção.

575 Os critérios PICO auxiliam o pesquisador no desenvolvimento do projeto de forma clara
576 e sistemática. É sugerido seguir a seguinte ordem: (1) **P** (*População/Participantes*): A
577 população-alvo para este estudo é [descreva a população de interesse, por exemplo, pacientes
578 com determinada condição clínica e os principais critérios de inclusão e exclusão]. (2) **I**
579 (*Intervenção/Exposição*): A exposição de interesse é [descreva o tratamento,
580 medicamento ou a intervenção que está sendo investigada]. (3) **C** (*Comparador*): O
581 comparador utilizado neste estudo é [descreva a opção alternativa à intervenção de
582 interesse]. (4) **O** (*Outcome/Desfecho/Resultado*): O resultado de interesse é [descreva a
583 condição clínica ou outro aspecto específico que está sendo avaliado em relação à
584 exposição e ao comparador]. Em casos particulares, adaptações do acrônimo PICO
585 podem ser necessárias:

- 586 • Exposição: **População**, **Exposição**; **Comparador**; **Desfecho/Outcome**;

- 587 • Diagnóstico: **P**opulação, **T**este **Í**ndice; **C**omparador/**R**eference;
588 Desfecho/**O**utcome;
589 • PICOTS: **P**opulação, **I**ntervenção, **C**omparador, **D**esfecho/**O**utcome,
590 **T**empo, **C**ontexto/**S**etting

591 É necessário descrever o cenário ou contexto do estudo, o ambiente de cuidado, como,
592 por exemplo, se o estudo foi realizado com pacientes internados, de ambulatório, da
593 emergência, dentre outros. É necessário apresentar a principal ou as principais medidas
594 de efeito. A medida de efeito representa como será estimado o efeito de exposição em
595 relação ao comparador no desfecho, como, por exemplo, razão de risco, razão de
596 chances, risco relativo, dentre outros. Sugere-se apresentar essas informações em
597 tabelas e se necessário, quaisquer comentários relevantes pertinentes ao item. Para
598 cada objetivo primário e secundário, o investigador deve apresentar uma tabela
599 separada, por exemplo, tabela 3 A, tabela 3 B do Anexo I.

600 7) **Métodos**

601 7.1 Desenho da Pesquisa

602 O desenho do estudo necessita ser claro e adequado à questão da pesquisa. Deve estar
603 descrito o tipo de desenho de estudo, por exemplo, estudo de coorte, caso-controle,
604 dentre outros, se o estudo é retrospectivo ou prospectivo. Nesse item, deve estar descrita
605 a justificativa da escolha do desenho do estudo.

606 7.2 Diagrama do projeto de estudo

607 É recomendada a criação de um diagrama do estudo, definindo o tempo zero. O
608 diagrama servirá para representar as principais etapas em períodos de tempo, como, por
609 exemplo, seleção e entrada de pacientes nos estudos, critérios de inclusão e exclusão,
610 censura, coleta de covariáveis, períodos de avaliação e de seguimento completo do
611 estudo. Não é recomendado nenhum tipo específico de programa para elaborar o
612 diagrama. Podem ser utilizados exemplos de diagramas previamente descritos e
613 publicados como base (SCHNEEWEISS et al., 2019).

614 7.3 Contexto/ambiente do estudo

615 *7.3.1 Contexto e justificativa para a definição do tempo zero para entrada na população* 616 *de estudo*

617 Apresentar os critérios que definem os pontos principais que determinam como os
618 participantes entram na população de estudo ao longo do tempo. Os intervalos de
619 avaliação do estudo são definidos por períodos/janelas de tempo e devem ser descritos
620 nesse item. Por exemplo, os períodos de avaliação para critérios de inclusão-exclusão
621 ou o período de acompanhamento. O ponto principal ou um ponto de referência no tempo
622 pode ser referido como tempo 0, uma data de referência ou a data de entrada da
623 população no estudo. É recomendada a apresentação desses dados em tabela, por
624 exemplo, Tabela 4 do Anexo I.

625 *7.3.2 Contexto e justificativa para os critérios de inclusão*

626 Apresentar e justificar todos os critérios de inclusão da população de estudo. É
627 recomendada a apresentação desses dados em tabela, por exemplo, Tabela 5 do Anexo.

628 *7.3.3 Contexto e justificativa para os critérios de exclusão*

629 Apresentar e justificar os critérios de inclusão da população de estudo. É recomendada
630 a apresentação desses dados em tabela (ex. Tabela 6 do Anexo I).

631 7.4 Variáveis

632 Apresentar e descrever o contexto, a justificativa e a definição operacional da exposição,
633 dos resultados e de outras variáveis, incluindo, mas não se limitando, aos fatores de risco
634 medidos, comorbidades, polifarmácia, variáveis de confusão e modificadores de efeito,
635 dentre outros. Para cada variável é sugerido apresentar as descrições separadas.

636 *7.4.1 Contexto e justificativa para exposição*

637 Apresentar o conceito, o contexto e as justificativas para a exposição do estudo e o
638 comparador. Deve ser apresentada a definição operacional para a duração do efeito de
639 exposição, como, por exemplo, a duração do efeito biológico ou a última dose disponível.
640 É recomendada a apresentação desses dados em tabela, por exemplo, Tabela 7 do
641 Anexo I.

642 *7.4.2 Contexto e justificativa para o resultado*

643 Descrever os conceitos de resultados/desfechos do estudo, bem como o contexto e/ou
644 justificativa para as escolhas realizadas. É recomendada a apresentação desses dados
645 em tabela, por exemplo, Tabela 8 do Anexo.

646 *7.4.3 Contexto e justificativa para o seguimento*

647 Descrever os conceitos de seguimento do estudo, bem como o contexto e as justificativas
648 das escolhas realizadas. É recomendada a apresentação desses dados em tabela, por
649 exemplo, Tabela 9 do Anexo I.

650 *7.4.4 Contexto e justificativa para covariáveis*

651 Descrever o conceito das covariáveis do estudo, bem como o contexto e justificativa para
652 as escolhas realizadas. Deve-se dar ênfase em variáveis confundidoras e modificadoras
653 de efeito, como, por exemplo, comorbidades, polifarmácia, fatores de risco, dentre
654 outras. Além disso, pode-se descrever os métodos orientados por dados para selecionar
655 covariáveis por meio de algoritmos de aprendizado de máquina, detalhando as escolhas
656 operacionais e incluindo as configurações de parâmetros para a macro/função utilizada.
657 Deve ser deixado claro se a escolha das covariáveis foi baseada em conhecimento
658 clínico prévio e/ou por métodos orientados por dados. É recomendada a apresentação
659 desses dados em tabela, por exemplo, Tabela 10 do Anexo I.

660 7.5 Análise de dados

661 *7.5.1 Contexto e justificativa para o plano de análise de dados*

662 Descrever detalhadamente o plano de análise de dados. Contemplar os conceitos, o
663 contexto e as justificativas do plano de análise de dados, bem como a escolha de cada
664 método de análise. Deve ser especificada cada categoria de análise e o objetivo, por
665 exemplo, análise primária, análise secundária e análise de subgrupo. Devem ser
666 apresentadas as análises de sensibilidade realizadas, apresentando o objetivo da
667 análise, pontos fortes e limitações. É recomendada a apresentação desses dados em
668 tabela, por exemplo, Tabelas 11 A, 11B e 11C do Anexo I.

669 7.6 Fonte de dados

670 Apresentar os pontos fortes e as limitações da(s) fonte(s) de dados com relação ao
671 objetivo do estudo, da captura e coleta dos dados para os critérios de inclusão e
672 exclusão, exposição, resultado(s), covariáveis e tempo de seguimento, com instruções
673 específicas estruturadas para indicar as razões ou motivos da seleção dos dados e das
674 fontes dos dados.

675 Apresentar de forma clara e transparente o delineamento dos critérios ou razões para a
676 escolha dos dados e das fontes dos dados para a obtenção de resultados válidos e
677 confiáveis. Será necessário incluir e contextualizar, neste item, o potencial impacto dos
678 dados ausentes no resultado da pesquisa. Em relação às informações e contexto acerca
679 da fonte dos dados, deve estar descrita uma avaliação detalhada da adequação à
680 finalidade das opções de fonte de dados e as justificativas da seleção.

681 7.6.1 Contexto e justificativa para a fonte de dados

682 Descrever os fundamentos e as justificativas das fontes de dados, bem como
683 informações sobre metadados. É recomendada a apresentação dos metadados em
684 tabela, por exemplo, Tabela 12 do Anexo I.

685 7.7 Gestão dos dados

686 Descrever os procedimentos de gerenciamento de dados usados no estudo para
687 contemplar, mas não somente, tipos e nomes dos arquivos (extensão do arquivo, por
688 exemplo, csv, txt etc.), as políticas de gestão de dados, a infraestrutura para
689 armazenamento, transferência, *backup* e segurança das informações de dados.

690 7.8 Controle de qualidade dos dados

691 As etapas para garantir a qualidade dos dados necessitam ser descritas, incluindo os
692 procedimentos de verificação de qualidade, programação dupla, verificação da origem
693 dos dados, validações, transformações e vinculações de dados, avaliação da
694 confiabilidade dos dados (por exemplo, dados ausentes ou codificados incorretamente,
695 atrasos na captura de dados, dupla checagem dos dados, dentre outros).

696 Necessitam ser descritas e justificadas se foram validadas/verificadas, as características
697 mínimas da garantia da qualidade dos dados utilizados no estudo, como, por exemplo,
698 mas não se limitando: se o dado apresenta qualidade elevada (é rastreável e auditável);

699 e se o dado é completo, transparente, generalizável, oportuno e escalonável.
700 Recomenda-se a apresentação dessas informações em formato de texto.

701 **7.9 Tamanho do estudo e viabilidade**

702 Fornecer o tamanho projetado do estudo, a precisão desejada para as estimativas do
703 estudo ou o cálculo do tamanho da amostra que pode detectar minimamente um risco
704 pré-especificado com uma precisão estatística pré-especificada. Todas as suposições
705 usadas para calcular o tamanho do estudo ou a precisão do estudo devem ser
706 apresentadas e justificadas (incluindo se foram gerados cálculos de viabilidade). É
707 recomendada a apresentação desses dados em tabela (ex. Tabela 13 do Anexo I).

708 **8) Limitações dos métodos**

709 Apresentar e discutir as limitações do desenho do estudo e dos métodos analíticos,
710 incluindo questões relacionadas a variáveis de confusão, viés, generalização e erro
711 aleatório. Devem ser discutidos e detalhados os procedimentos adotados para reduzir
712 ou mitigar o impacto potencial dessas limitações no estudo como, por exemplo, em
713 termos de desenho, coleta de dados padronizada, utilização de técnicas de ajuste para
714 minimizar o confundimento, ou análises de sensibilidade, dentre outras.

715 **9) Proteção dos seres humanos**

716 Descrever as medidas adotadas para proteger os participantes do estudo, incluindo
717 termos de confidencialidade, salvaguardas de informações pessoais, envolvimento e
718 resultado dos Conselhos de Ética em Pesquisa das Instituições envolvidas, garantia da
719 proteção de dados, bem como se é um estudo isento de aprovação ética.

720 A Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD), regulamentada pela Lei nº
721 13.709/2018, foi promulgada para salvaguardar os direitos fundamentais de liberdade,
722 privacidade e formação individual (BRASIL, 2018). Portanto, no contexto do
723 desenvolvimento de um estudo com dados de mundo real, é essencial que ele esteja em
724 conformidade com a LGPD e com as normas estabelecidas pelo sistema CEP/Conep. É
725 indispensável que essas informações sejam contempladas tanto no projeto quanto na
726 documentação submetida à Anvisa.

727 **10) Notificação de eventos adversos**

728 Descrever os procedimentos para a coleta, gerenciamento e notificação de casos
729 individuais de eventos adversos/reações adversas conforme descrito na RDC 406, de
730 2020, e demais documentos de farmacovigilância publicados pela Anvisa. Deve ser
731 mencionada qualquer nova informação que possa influenciar a avaliação da relação
732 benefício-risco do produto durante o estudo conduzido e serem especificados os acordos
733 estabelecidos entre os titulares de autorizações de introdução no mercado para a gestão
734 e notificação de eventos ou reações adversas em estudos conjuntos de segurança pós-
735 autorização. Caso o estudo não exija um relatório específico, essa informação deve ser
736 declarada.

737 É importante que todas as informações estejam conformes com as regulamentações e
738 diretrizes nacionais e internacionais aplicáveis à farmacovigilância e segurança dos
739 produtos farmacêuticos.

740 **11) Benefícios e riscos**

741 Descrever os riscos e os benefícios para os participantes do estudo, bem como para a
742 população.

743 **12) Divulgação dos resultados do estudo**

744 Os planos para comunicação dos resultados do estudo e divulgação externa dos
745 resultados devem ser discutidos. Os requisitos regulamentares da Anvisa promovem a
746 transparência da pesquisa e devem ser seguidos.

747 **13) Experiência da equipe de pesquisa com estudos de mundo real**

748 Descrever a experiência da equipe e de cada membro da equipe de pesquisa no desenho
749 e na condução de estudos clínicos e/ou análises de dados de mundo real. Podem ser
750 descritos todos os cursos e treinamentos realizados para a qualificação dos membros da
751 equipe, bem como certificações recebidas, publicações relacionadas ao tema, dentre
752 outros.

753 **14) Considerações finais**

754 Descrever as facilidades e dificuldades do desenvolvimento do estudo com dados de
755 mundo real, bem como as conclusões dos referentes aos resultados encontrados na
756 pesquisa.

757 **15) Referências**

758 Listar as referências utilizadas para o desenvolvimento da pesquisa.

759 **16) Anexos e apêndices**

760 **16.1. Anexo I- Dicionário de dados**

761 Adicionar ao protocolo do estudo, um anexo contendo um dicionário dos dados e dos
762 termos utilizados (DDI, 2023; OSF, 2023; USGS, 2023; USP, 2023).

763 **16.2 Anexo II- Lista de Abreviaturas**

764 Adicionar ao protocolo de estudo, uma lista com as principais abreviaturas.

765

766 Por fim, cabe enfatizar algumas considerações no desenvolvimento do protocolo
767 de estudo: (a) caso algum dos itens não esteja presente no protocolo de estudo, é
768 fundamental fornecer explicações claras e justificativas para sua ausência; (b) Quando
769 um item ou subitem não se aplicar ao estudo, como no caso dos objetivos secundários,
770 deve ser claramente indicado como "não aplicável"; (c): em relação a cada item
771 mencionado anteriormente, é possível adicionar comentários adicionais, informações
772 relevantes e relatar ocorrências significativas que ocorram durante o desenvolvimento
773 da pesquisa em cada seção; (d) embora não haja uma ordem específica para a
774 apresentação dos itens, é essencial que o protocolo seja descrito de forma coesa e
775 organizada para facilitar a compreensão; (e) recomenda-se fortemente criar um glossário
776 e um dicionário de dados contendo definições claras para todos os elementos de dados
777 utilizados no projeto; (f) sempre que solicitado, todas as informações clínicas e os dados
778 brutos do estudo devem estar prontamente disponíveis para consulta; (g) como uma
779 maneira de reforçar a transparência na pesquisa, é fortemente aconselhável
780 disponibilizar publicamente os dados e resultados obtidos, sempre que isso for viável,
781 proporcionando assim uma camada adicional de confiabilidade.

782 4.6. INFORMAÇÕES ADICIONAIS

783 O modelo de protocolo para estudos de mundo real proposto encontra-se descrito
784 no **ANEXO I**. É um modelo baseado em tabelas, separadas por seções, com espaço
785 para texto livre e comentários adicionais, quando necessário. É recomendado o uso
786 desse modelo para o desenvolvimento e apresentação dos resultados do protocolo de
787 pesquisa. Caberá ao pesquisador adaptar o modelo ao seu desenho de estudo. O
788 pesquisador pode optar por utilizar outros modelos, desde que os itens descritos na
789 seção 4.7 sejam contemplados.

790 O modelo de protocolo proposto é baseado na estrutura HARPER (*HARmonized*
791 *Protocol Template to Enhance Reproducibility*) (WANG et al., 2022) com adaptações. O
792 modelo de protocolo HARPER foi construído tendo como base as Diretrizes da Agência
793 Europeia de Medicamentos sobre Boas Práticas de Farmacovigilância-Módulo VIII -
794 modelo de estudos de segurança pós-autorizações, nas diretrizes do *ISPE (International*
795 *Society for Pharmacoepidemiology)* para desenvolvimento de protocolo de boas práticas
796 de farmacoepidemiologia, na orientação de protocolo do *NEST (National Evaluation*
797 *System for Health Technology)*, e no Modelo *STaRT-RWE (Structured Template and*
798 *Reporting Tool for Real World Evidence)*. Atualmente esse modelo de relatório é
799 recomendado por outras Agências e instituições, como a Healthy Canada e CADTH
800 (CADTH, 2023b), pelo ENCePP, na última revisão do Guia ENCePP sobre Normas
801 Metodológicas em Farmacoepidemiologia (ENCEPP, 2023) e é utilizado nos estudos
802 conduzidos pelo DARWIN EU (EMA, 2023).

803 No **ANEXO II** encontram-se descritas sugestões de referências metodológicas
804 que podem ser consideradas pelo pesquisador no desenvolvimento do estudo de mundo
805 real.

806 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

807 O objetivo principal deste guia foi estabelecer diretrizes abrangentes para a
808 condução de estudos que utilizem dados do mundo real. O foco central se concentrou
809 na formulação de perguntas relevantes, na seleção de um desenho apropriado, no
810 manuseio de dados que atendam aos padrões regulatórios e nos elementos essenciais
811 que devem estar presentes em um protocolo de estudo do mundo real para avaliar a
812 segurança e eficácia de medicamentos.

813 Embora os estudos clínicos randomizados sejam considerados o padrão de
814 excelência para avaliar a segurança e eficácia de medicamentos, existem circunstâncias
815 em que não é viável realizar um estudo clínico convencional.

816 Nesse contexto, é fundamental que o investigador ou patrocinador esteja ciente
817 das limitações relacionadas aos bancos de dados, como atualizações de dados, a
818 presença de informações incorretas, incompletas, a falta de qualidade, integridade e
819 confiabilidade, possíveis vieses, variáveis confundidoras não controladas, entre outras
820 considerações.

821 A escolha dos dados e das fontes de dados deve ser baseada em critérios
822 predefinidos e fundamentados em princípios metodológicos sólidos. Além disso, o
823 investigador ou patrocinador deve conduzir uma análise de viabilidade para garantir que
824 o estudo do mundo real seja realizado de maneira transparente. É responsabilidade do
825 investigador ou patrocinador garantir a rastreabilidade de todo o processo de execução
826 do estudo para fins de auditoria.

827 A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) pode, quando necessário,
828 solicitar estudos adicionais e esclarecimentos para validar as evidências apresentadas.
829 Portanto, os estudos que envolvem dados do mundo real devem ser conduzidos com
830 rigor científico, ética e legal, e justificados tecnicamente quanto à sua relevância.

831 6 GLOSSÁRIO

832 ALGORITMO: um conjunto de passos ou procedimentos lógicos e sistemáticos utilizados
833 para resolver um problema específico. Por exemplo, um conjunto de etapas ou instruções
834 que ajudam a determinar a duração do efeito de exposição em um determinado cenário
835 de pesquisa.

836 CARACTERÍSTICAS DE MEDIÇÃO: são indicadores usados para avaliar a qualidade e
837 precisão de um algoritmo de resultado, como, por exemplo, valor preditivo positivo (VPP),
838 sensibilidade e especificidade. Essas medidas são geralmente obtidas a partir de
839 estudos que validam o algoritmo em relação a um padrão de referência, como revisão
840 de prontuário médico ou comparação com um conjunto de dados estabelecido e bem
841 caracterizado.

842 COVARIÁVEL: é uma variável adicional que é medida e levada em consideração durante
843 a análise estatística para avaliar seu efeito em relação à variável de interesse, também
844 conhecida como variável dependente. As covariáveis são características individuais dos
845 participantes ou fatores que podem influenciar os resultados do estudo.

846 CURADORIA DE DADOS: É o processo de gerenciamento ou gestão de dados durante
847 todo o ciclo de vida de um dado para disponibilidade e uso. A curadoria de dados envolve
848 etapas de coleta, organização, limpeza, validação, armazenamento, preservação e
849 compartilhamento de dados. Em estudos de mundo real a curadoria de dados é
850 importante pois possibilita a transparência e replicabilidade dos resultados.

851 DADO COM PADRÃO REGULATÓRIO: É um dado derivado de uma fonte confiável, que
852 apresenta elevada qualidade, como, por exemplo, é completo, transparente, rastreável,
853 consistente, íntegro, relevante e oportuno.

854 DADOS FALTANTES: dados ausentes nos bancos e nas planilhas de análise de dados
855 e que seriam significativos para a análise de dados. A falta desses dados pode ser devido
856 a diversas razões, desde a não realização e/ou avaliação de determinado fator ou pela
857 não inclusão do sistema eletrônico e/ou prontuário.

858 DEFINIÇÃO OPERACIONAL: é uma descrição precisa e clara de como uma variável ou
859 conceito será mensurado, observado ou manipulado. Na definição operacional, o
860 investigador especifica os procedimentos e critérios que serão utilizados para medir ou
861 identificar uma determinada variável. Isso é importante para a precisão e
862 reprodutibilidade do estudo, uma vez que evita a ambiguidade e interpretações
863 subjetivas.

864 DESENHO DO ESTUDO: é uma abordagem metodológica para responder à pergunta
865 do estudo. O desenho do estudo pode ser do tipo: caso-controle, coorte, transversal,
866 caso-controle aninhado, autocontrolado, ensaios randomizados, estudos híbridos, dentre
867 outros.

868 DESFECHO: também pode ser referido como resultado ou *outcome*. O desfecho é
869 utilizado para se referir às variáveis ou eventos que são avaliados para determinar os
870 efeitos de uma intervenção/exposição ou condição de saúde. Exemplos de desfecho em

871 um estudo; sobrevida, óbito, progressão, recaída, taxa de resposta, melhora dos
872 sintomas, redução de risco, dentre outros.

873 **ESTUDOS DE CASO-CONTROLE:** estudos que comparam o histórico de exposição de
874 indivíduos que têm uma doença (casos) com o histórico de exposição de indivíduos que
875 não têm a doença (controles). Os estudos de caso-controle aninhados são uma variação
876 desses estudos, em que os controles são selecionados a partir da mesma população da
877 coorte dos casos. Em estudos de caso-controle baseados na população, tanto casos
878 quanto controles são escolhidos na mesma população em risco.

879 **ESTUDOS DE COORTE:** são estudos que envolvem a observação de um grupo de
880 indivíduos ao longo do tempo para analisar a relação entre uma exposição específica e
881 o desenvolvimento de uma determinada doença/evento de interesse. Estudos de coorte
882 prospectivos acompanham esses indivíduos ao longo do tempo, coletando novos dados
883 à medida que o estudo avança. Por outro lado, estudos de coorte retrospectivos utilizam
884 dados existentes no momento em que o estudo é iniciado.

885 **ESTUDOS DE SÉRIES DE CASOS AUTOCONTROLE:** são estudos que comparam a
886 ocorrência de um evento em um indivíduo durante um período em que estão expostos a
887 um fator de risco específico com a ocorrência do mesmo evento durante períodos em
888 que o indivíduo não está exposto. Esse tipo de estudo inclui apenas indivíduos que
889 experimentaram o desfecho em questão e pode ser utilizado, como por exemplo, para
890 investigar os efeitos de curto prazo de uma exposição em um desfecho raro.

891 **ESTUDOS DE SÉRIES DE CASOS:** são estudos que descrevem as características
892 clínicas de um grupo de pacientes com uma doença específica. Esses estudos são
893 valiosos para compreender a história natural da doença e podem gerar hipóteses para
894 investigações posteriores.

895 **ESTUDOS TRANSVERSAIS:** são estudos que medem a prevalência de uma doença e
896 os fatores de risco associados em um ponto específico no tempo. Esses estudos
897 fornecem informações sobre a carga da doença em uma população e ajudam a identificar
898 os fatores de risco. No entanto, como esses estudos não determinam se a exposição
899 ocorreu antes do desfecho ou vice-versa, as associações identificadas geralmente
900 oferecem evidências limitadas de causalidade.

901 **ERRO TIPO I:** ocorre quando é observada diferença estatística entre os grupos, no
902 entanto ela não é real. É um resultado falso-positivo decorrente da rejeição errônea da
903 hipótese nula e quando o investigador aceita a hipótese alternativa.

904 **METADADOS:** são informações que descrevem e fornecem contexto sobre dados. Eles
905 são dados sobre os dados. Os metadados auxiliam a compreender, interpretar e
906 gerenciar os dados, fornecendo informações importantes sobre sua origem, descrição
907 de conteúdo, estrutura, contexto, uso, formato, metodologia de coleta, significado, data
908 de coleta, data de atualização dos dados, dentre outras características.

909 **MÉTODOS ORIENTADOS POR DADOS:** são abordagens de análise de dados que se
910 baseiam na utilização de dados empíricos para obter informações, realizar inferências
911 ou tomar decisões. Existem diferentes métodos orientados por dados para a escolha de
912 covariáveis e que podem ser aplicados, dependendo do objetivo da análise e das

913 características dos dados. Por exemplo, análise de regressão univariada e multivariada,
914 árvores de decisão, análises de *clustering*, *random forest*, análise de séries temporais,
915 redes neurais, dentre outras.

916 PERÍODO/JANELA DE ELIMINAÇÃO OU "WASHOUT WINDOW": o período ou janela
917 de eliminação ou *Washout window* é utilizado em estudos que avaliam os efeitos de um
918 tratamento ou de uma intervenção. É um período pré-definido de tempo antes do início
919 do estudo ou do início de um novo tratamento, no qual se espera que os efeitos de
920 tratamentos anteriores ou de exposições anteriores sejam eliminados do organismo. O
921 período de eliminação é utilizado para garantir que a população do estudo esteja livre da
922 influência de tratamentos ou exposições anteriores, permitindo uma avaliação mais clara
923 dos efeitos da intervenção específica em investigação no estudo, minimizando fatores
924 de confusão que possam alterar os resultados do estudo.

925 POPULAÇÃO DO ESTUDO: é a população utilizada para o desenho de estudo e para
926 responder à pergunta da pesquisa. A população é definida em termos de pessoas, local,
927 período de tempo e critérios de elegibilidade.

928 POSIÇÃO DO DIAGNÓSTICO: refere-se à localização em que um código de diagnóstico
929 é registrado na documentação clínica de um paciente. Em um contexto de algoritmo para
930 definição operacional, a posição do diagnóstico pode ser usada para determinar se um
931 código de diagnóstico é primário, secundário ou de qualquer posição. O código de
932 diagnóstico primário é considerado a principal condição tratada do paciente durante uma
933 consulta médica ou internação hospitalar. O código de diagnóstico secundário é aquele
934 que registra as condições adicionais relevantes, mas que não são a principal condição
935 de atendimento ao paciente. O código de qualquer posição permite que sejam
936 considerados os códigos de diagnóstico independentemente da sua ordem de registro.
937 Ao especificar a posição do diagnóstico em um algoritmo para uma determinada
938 definição operacional em um estudo de mundo real, o investigador garantirá que as
939 análises sejam realizadas conforme os critérios estabelecidos e os resultados sejam
940 interpretados corretamente.

941 TEMPO DE SEGUIMENTO: também pode ser chamado de tempo de acompanhamento,
942 é o período após a exposição/intervenção em que os participantes de um estudo são
943 monitorados e avaliados para coletar informações sobre o desfecho, eficácia e
944 segurança de um determinado tratamento ou qualquer outro objetivo específico do
945 estudo. Nesse período, os participantes são acompanhados para avaliar a progressão e
946 os resultados do estudo. O período de seguimento em um estudo tem, necessariamente,
947 um tempo definido com uma data de início e uma data de fim.

948 USO SECUNDÁRIO DE DADOS: É a utilização de dados coletados presentes em
949 bancos para outros fins.

950 VALIDADE INTERNA: É a precisão e a confiabilidade dos resultados observados dentro
951 da população em estudo, sem a influência de erros metodológicos ou vieses
952 sistemáticos. Fatores que influenciam a validade interna em estudos observacionais
953 estão relacionados, principalmente, a qualidade dos dados e do desenho de estudo,
954 dentre outros.

955 VIÉS DE CONFUSÃO: Também denominado de viés de canalização ou de
956 confundimento, ocorre quando há variáveis ou fatores de confusão no estudo. Os fatores
957 de confusão estão associados tanto a variável dependente quanto a variável
958 independente, gerando uma associação falsa (ou um resultado falso), ou seja, está
959 associado tanto ao desfecho quanto à exposição. Esses fatores são frequentes em
960 bancos de dados de mundo real e em estudos observacionais. A identificação desses
961 fatores é difícil e requer um analista experiente para identificá-los.

962 VIÉS DE INFORMAÇÃO: Ocorre quando há falta de informações, principalmente em
963 situações em que há dados faltantes no banco. Em estudos observacionais, por exemplo,
964 a falta de dados pode impactar diretamente nos critérios de elegibilidade e no período
965 de seguimento de um paciente.

966 VIÉS DE SELEÇÃO: Ocorre quando não há randomização no estudo, ou seja, a seleção
967 dos participantes não é feita de forma aleatória, tornando a população do estudo não
968 representativa.

969 VIÉS PROTOPÁTICO: Também denominado de causalidade reversa, ocorre quando a
970 exposição muda como resultado da doença.

971 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 972 ANVISA. **Declaração do ICMRA sobre colaboração internacional para viabilizar evidências de mundo**
973 **real (EMR) no processo decisório da regulação.** [s.l.: s.n.]. Disponível em:
974 <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/icmra-real-world-evidence-port.pdf>>.
975 Acesso em: 16 set. 2023a.
- 976 ANVISA. **Proadi — Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Disponível em:
977 <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/educacaoepesquisa/proadi>>. Acesso em: 16 set. 2023b.
- 978 ANVISA. **Rede Sentinela — Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Disponível em:
979 <[https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/rede-sentinela/rede-](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/rede-sentinela/rede-sentinela-1)
980 [sentinela-1](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/rede-sentinela/rede-sentinela-1)>. Acesso em: 17 set. 2023c.
- 981 ANVISA. **Farmacovigilância — Agência Nacional de Vigilância Sanitária -.** Disponível em:
982 <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia>>. Acesso
983 em: 17 set. 2023a.
- 984 ANVISA. **Nota Anvisa: vacinas contra Covid-19 — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa.**
985 Disponível em: <[https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/nota-anvisa-vacinas-](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/nota-anvisa-vacinas-contra-covid-19)
986 [contra-covid-19](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/nota-anvisa-vacinas-contra-covid-19)>. Acesso em: 17 set. 2023b.
- 987 ANVISA. **Farmacovigilância de vacinas — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa.** Disponível
988 em: <[https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia/copy_of_vacinas)
989 [monitoramento/farmacovigilancia/copy_of_vacinas](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia/copy_of_vacinas)>. Acesso em: 17 set. 2023c.
- 990 BAKKER, E. et al. Contribution of Real-World Evidence in European Medicines Agency’s Regulatory
991 Decision Making. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 113, n. 1, p. 135–151, 1 jan. 2023.
- 992 BLACKETER, C. et al. Increasing trust in real-world evidence through evaluation of observational data
993 quality. **Journal of the American Medical Informatics Association**, v. 28, n. 10, p. 2251–2257, 1 out.
994 2021.
- 995 BRASIL. **Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD). LEI Nº 13.709, DE 14 DE AGOSTO DE 2018.**
996 Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2018/lei/l13709.htm>. Acesso
997 em: 6 maio. 2023.
- 998 BRINGTON, B. et al. **Hierarchy of Evidence: From Case Reports to Randomized Controlled Trials.** Clinical
999 Orthopaedics and Related Research. **Anais...**Lippincott Williams and Wilkins, 2003.
- 1000 BRYAN, J. **Characterizing RWD Quality and Relevancy for Regulatory Purposes.** [s.l.: s.n.].
- 1001 BURCU, M. et al. Real-world evidence to support regulatory decision-making for medicines:
1002 Considerations for external control arms. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 29, n. 10, p. 1228–
1003 1235, 1 out. 2020.
- 1004 CADTH. **Real-World Evidence for Decision-Making | CADTH.** Disponível em:
1005 <<https://www.cadth.ca/real-world-evidence-decision-making>>. Acesso em: 2 maio. 2023a.
- 1006 CADTH. **Guidance for Reporting Real-World Evidence.** p. 1–69, 2023b.
- 1007 CANADA.CA. **Elements of real world data/evidence quality throughout the prescription drug product**
1008 **life cycle - Canada.ca.** Disponível em: <[https://www.canada.ca/en/services/health/publications/drugs-](https://www.canada.ca/en/services/health/publications/drugs-health-products/real-world-data-evidence-drug-lifecycle-report.html)
1009 [health-products/real-world-data-evidence-drug-lifecycle-report.html](https://www.canada.ca/en/services/health/publications/drugs-health-products/real-world-data-evidence-drug-lifecycle-report.html)>. Acesso em: 6 maio. 2023a.
- 1010 CANADA.CA. **Optimizing the Use of Real World Evidence to Inform Regulatory Decision-Making -**
1011 **Canada.ca.** Disponível em: <[36](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-</p></div><div data-bbox=)

1012 products/drug-products/announcements/optimizing-real-world-evidence-regulatory-decisions.html>.
1013 Acesso em: 6 maio. 2023b.

1014 CHAN, A.-W. et al. **SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials**
1015 **DEVELOPMENT OF THE SPIRIT 2013 STATEMENT** *Ann Intern Med.* [s.l: s.n.]. Disponível em:
1016 <www.annals.org>.

1017 CIOMS. **Real-world data and real-world evidence in regulatory decision making.** [s.l: s.n.]. Disponível
1018 em: <https://cioms.ch/publications/.>.

1019 CROWN, W. et al. Can Observational Analyses of Routinely Collected Data Emulate Randomized Trials?
1020 Design and Feasibility of the Observational Patient Evidence for Regulatory Approval Science and
1021 Understanding Disease Project. **VALUE HEALTH**, v. 26, n. 2, p. 176–184, 2023.

1022 DAGENAIS, S. et al. **Use of Real-World Evidence to Drive Drug Development Strategy and Inform**
1023 **Clinical Trial Design. Clinical Pharmacology and Therapeutics** John Wiley and Sons Inc, , 1 jan. 2022.

1024 DAVI, R. et al. Informing single-arm clinical trials with external controls. **Nature reviews. Drug discovery**,
1025 v. 19, n. 12, p. 821–822, 1 dez. 2020.

1026 DDI. **Welcome to the Data Documentation Initiative | Data Documentation Initiative.** Disponível em:
1027 <https://ddialliance.org/>. Acesso em: 15 set. 2023.

1028 EMA. **Big data | European Medicines Agency.** Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/about-
1029 us/how-we-work/big-data>. Acesso em: 4 maio. 2023.

1030 EMA. Priority Recommendations of the HMA-EMA joint Big Data Task Force. 2022a.

1031 EMA. **Data Quality Framework for EU medicines regulation.** [s.l: s.n.]. Disponível em:
1032 <www.ema.europa.eu/contact>.

1033 EMA. Good practice guide use metadata catalogue real world data sources. p. 1–27, 2022c.

1034 EMA. Good Practice Guide for the use of the Metadata 5 Catalogue of Real-World Data Sources. v. 1.0,
1035 p. 1–27, 2022d.

1036 EMA. **Real-world evidence framework to support EU regulatory decision-making.** [s.l: s.n.]. Disponível
1037 em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/real-world-evidence-framework-support-eu-
1038 regulatory-decision-making-report-experience-gained_en.pdf>. Acesso em: 16 set. 2023.

1039 EMA; DARWIN EU. **Data Analysis and Real World Interrogation Network (DARWIN EU) | European**
1040 **Medicines Agency.** Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-
1041 data/data-analysis-real-world-interrogation-network-darwin-eu>. Acesso em: 2 maio. 2023.

1042 ENCEPP. **The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance**
1043 **(ENCePP) Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology - Revision 11.** [s.l: s.n.].
1044 Disponível em: <http://www.encepp.eu/standards_and_guidance>.

1045 EQUATOR NETWORK. **EQUATOR Network | Enhancing the QUALity and Transparency Of Health**
1046 **Research.** Disponível em: <https://www.equator-network.org/>. Acesso em: 14 set. 2023.

1047 EUNETHTA. **The Registry Evaluation and Quality Standards Tool (REQueST).** Disponível em:
1048 <https://www.eunethta.eu/request-tool-and-its-vision-paper/>. Acesso em: 14 set. 2023.

1049 FDA. **Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices.** [s.l:
1050 s.n.]. Disponível em:
1051 <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guida>.

- 1052 FDA. **Framework for FDA’s Real-World Evidence Program**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.fda.gov>.
- 1053 FDA et al. **Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations Guidance for Industry**. [s.l:
1054 s.n.]. Disponível em:
1055 <<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>&/o
1056 r<[https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/
1057 default.htm](https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm)&/or>.
- 1058 FDA. **FDA approves new use of transplant drug based on real-world evidence | FDA**. Disponível em:
1059 <[https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-new-use-transplant-drug-based-
1060 real-world-evidence](https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-new-use-transplant-drug-based-real-world-evidence)>. Acesso em: 4 maio. 2023a.
- 1061 FDA. **Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data
1062 Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <[https://www.fda.gov/vaccines-
1063 blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances)>.
- 1064 FDA. **Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data To Support
1065 Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE**.
1066 [s.l: s.n.]. Disponível em: <[https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-
1067 regulatory-information-biologics/biologics-guidances](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances)>.
- 1068 FDA. **Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence to Support Regulatory
1069 Decision-Making for Drug and Biological Products Guidance for Industry**. [s.l: s.n.]. Disponível em:
1070 <[https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-
1071 biologics/biologics->](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances)>.
- 1072 FDA. **Considerations for the Design and Conduct of Externally Controlled Trials for Drug and Biological
1073 Products Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE**. [s.l: s.n.]. Disponível em:
1074 <[https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-
1075 biologics/biologics-guidances](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances)>.
- 1076 FEINBERG, B. A. et al. Health Policy Analysis Use of Real-World Evidence to Support FDA Approval of
1077 Oncology Drugs. **VALUE HEALTH**, v. 23, n. 10, p. 1358–1365, 2020.
- 1078 FIELD, N. et al. **Strengthening the Reporting of Molecular Epidemiology for Infectious Diseases
1079 (STROME-ID): An extension of the STROBE statement**. **The Lancet Infectious Diseases**Lancet Publishing
1080 Group, , 2014.
- 1081 GALLO, V. et al. STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology - Molecular
1082 Epidemiology (STROBE-ME): An extension of the STROBE statement. **European Journal of Clinical
1083 Investigation**, v. 42, n. 1, p. 1–16, jan. 2012.
- 1084 GIRMAN, C. J. et al. **Considerations in characterizing real-world data relevance and quality for
1085 regulatory purposes: A commentary**. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**John Wiley and Sons Ltd,
1086 , 1 abr. 2019.
- 1087 GOBLE, J. A. **The Potential Effect of the 21st Century Cures Act on Drug Development**. [s.l: s.n.].
1088 Disponível em: <www.jmcp.org>.
- 1089 GRADEPRO. **GRADE handbook**. Disponível em:
1090 <<https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html>>. Acesso em: 14 set. 2023.
- 1091 HAS. **Real-world studies for the assessment of medicinal products and medical devices-Haute Autorité
1092 de santé (HAS)**. [s.l: s.n.]. v. 1

- 1093 ICH. **Establishment of a new ICH guideline on “General principles on plan, design, and analysis of**
 1094 **pharmacoepidemiological studies that utilize real-world data for safety assessment of medicines”-**
 1095 **International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human**
 1096 **Use.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.ich.org>>.
- 1097 ICH. **International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for**
 1098 **Human Use:FINAL MINUTES ICH Management Committee Meeting in Vancouver, Canada 10, 11 and**
 1099 **13 June 2023.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <[https://admin.ich.org/sites/default/files/2023-](https://admin.ich.org/sites/default/files/2023-07/ICH46_MC_Minutes_VancouverMeeting_Final_2023_0725.pdf)
 1100 [07/ICH46_MC_Minutes_VancouverMeeting_Final_2023_0725.pdf](https://admin.ich.org/sites/default/files/2023-07/ICH46_MC_Minutes_VancouverMeeting_Final_2023_0725.pdf)>. Acesso em: 16 set. 2023a.
- 1101 ICH. **ICH Reflection Paper 1 2 International Harmonisation of Real-World Evidence Terminology and**
 1102 **Convergence of 3 General Principles Regarding Planning and Reporting of Studies Using Real-World**
 1103 **Data, with 4 a Focus on Effectiveness of Medicines 5.** [s.l: s.n.]. Disponível em:
 1104 <[https://admin.ich.org/sites/default/files/2023-](https://admin.ich.org/sites/default/files/2023-06/ICH_ReflectionPaper_Harmonisation_RWE_Terminology_Endorsed-ForConsultation_2023_0613.pdf)
 1105 [06/ICH_ReflectionPaper_Harmonisation_RWE_Terminology_Endorsed-](https://admin.ich.org/sites/default/files/2023-06/ICH_ReflectionPaper_Harmonisation_RWE_Terminology_Endorsed-ForConsultation_2023_0613.pdf)
 1106 [ForConsultation_2023_0613.pdf](https://admin.ich.org/sites/default/files/2023-06/ICH_ReflectionPaper_Harmonisation_RWE_Terminology_Endorsed-ForConsultation_2023_0613.pdf)>. Acesso em: 16 set. 2023b.
- 1107 ISPE. **Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP) - International Society for**
 1108 **Pharmacoepidemiology.** Disponível em: <[https://www.pharmacoepi.org/resources/policies/guidelines-](https://www.pharmacoepi.org/resources/policies/guidelines-08027/)
 1109 [08027/](https://www.pharmacoepi.org/resources/policies/guidelines-08027/)>. Acesso em: 14 set. 2023.
- 1110 LANGAN, S. M. et al. **The reporting of studies conducted using observational routinely collected health**
 1111 **data statement for pharmacoepidemiology (RECORD-PE).** The BMJBMJ Publishing Group, , 2018.
- 1112 LASKY, T. et al. **Methodologic approaches in studies using real-world data (RWD) to measure pediatric**
 1113 **safety and effectiveness of vaccines administered to pregnant women: A scoping review.**
 1114 **Vaccine**Elsevier Ltd, , 29 jun. 2021.
- 1115 LAU, C.; DRANITSARIS, G. **Impact of Regulatory Approval Status on CADTH Reimbursement of Oncology**
 1116 **Drugs and Role of Real-World Evidence on Conditional Approvals from 2019 to 2021.** **Current**
 1117 **Oncology**MDPI, , 1 nov. 2022.
- 1118 LIU, F.; DEMOSTHENES, P. Real-world data: a brief review of the methods, applications, challenges and
 1119 opportunities. **BMC Medical Research Methodology**, v. 22, n. 1, p. 287, 5 nov. 2022.
- 1120 MHRA. **MHRA guideline on randomised controlled trials using real-world data to support regulatory**
 1121 **decisions - GOV.UK.** Disponível em: <[https://www.gov.uk/government/publications/mhra-guidance-on-](https://www.gov.uk/government/publications/mhra-guidance-on-the-use-of-real-world-data-in-clinical-studies-to-support-regulatory-decisions/mhra-guideline-on-randomised-controlled-trials-using-real-world-data-to-support-regulatory-decisions)
 1122 [the-use-of-real-world-data-in-clinical-studies-to-support-regulatory-decisions/mhra-guideline-on-](https://www.gov.uk/government/publications/mhra-guidance-on-the-use-of-real-world-data-in-clinical-studies-to-support-regulatory-decisions/mhra-guideline-on-randomised-controlled-trials-using-real-world-data-to-support-regulatory-decisions)
 1123 [randomised-controlled-trials-using-real-world-data-to-support-regulatory-decisions](https://www.gov.uk/government/publications/mhra-guidance-on-the-use-of-real-world-data-in-clinical-studies-to-support-regulatory-decisions/mhra-guideline-on-randomised-controlled-trials-using-real-world-data-to-support-regulatory-decisions)>. Acesso em: 3
 1124 maio. 2023a.
- 1125 MHRA. **MHRA guidance on the use of real-world data in clinical studies to support regulatory decisions**
 1126 **- GOV.UK.** Disponível em: <[https://www.gov.uk/government/publications/mhra-guidance-on-the-use-](https://www.gov.uk/government/publications/mhra-guidance-on-the-use-of-real-world-data-in-clinical-studies-to-support-regulatory-decisions/mhra-guidance-on-the-use-of-real-world-data-in-clinical-studies-to-support-regulatory-decisions)
 1127 [of-real-world-data-in-clinical-studies-to-support-regulatory-decisions/mhra-guidance-on-the-use-of-](https://www.gov.uk/government/publications/mhra-guidance-on-the-use-of-real-world-data-in-clinical-studies-to-support-regulatory-decisions/mhra-guidance-on-the-use-of-real-world-data-in-clinical-studies-to-support-regulatory-decisions)
 1128 [real-world-data-in-clinical-studies-to-support-regulatory-decisions](https://www.gov.uk/government/publications/mhra-guidance-on-the-use-of-real-world-data-in-clinical-studies-to-support-regulatory-decisions/mhra-guidance-on-the-use-of-real-world-data-in-clinical-studies-to-support-regulatory-decisions)>. Acesso em: 3 maio. 2023b.
- 1129 MIKSAD, R. A.; ABERNETHY, A. P. Harnessing the Power of Real-World Evidence (RWE): A Checklist to
 1130 Ensure Regulatory-Grade Data Quality. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 103, n. 2, p. 202–
 1131 205, 1 fev. 2018.
- 1132 MINISTÉRIO DA SAÚDE. **A RNDS —Rede Nacional de Dados em Saúde.** Disponível em:
 1133 <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/seidigi/rnds>>. Acesso em: 16 set. 2023.
- 1134 NICE. **Conduct of quantitative real-world evidence studies | NICE real-world evidence framework |**
 1135 **Guidance | NICE.** Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/corporate/eecd9/chapter/conduct-of->

- 1136 quantitative-real-world-evidence-studies#considerations-for-the-quality-and-acceptability-of-real-
1137 world-evidence>. Acesso em: 3 maio. 2023.
- 1138 NICE. **Use of a real-world data external control arm**. Disponível em: <[https://indepth.nice.org.uk/use-](https://indepth.nice.org.uk/use-of-a-real-world-data-external-control-arm/index.html)
1139 [of-a-real-world-data-external-control-arm/index.html](https://indepth.nice.org.uk/use-of-a-real-world-data-external-control-arm/index.html)>. Acesso em: 17 set. 2023.
- 1140 OSF. **How to Make a Data Dictionary - OSF Support**. Disponível em: <[https://help.osf.io/article/217-](https://help.osf.io/article/217-how-to-make-a-data-dictionary)
1141 [how-to-make-a-data-dictionary](https://help.osf.io/article/217-how-to-make-a-data-dictionary)>. Acesso em: 15 set. 2023.
- 1142 PAHO. **Pharmacovigilance for COVID-19 vaccines-Pan American Health Organization**. Disponível em:
1143 <<https://covid-19pharmacovigilance.paho.org/index.php>>. Acesso em: 17 set. 2023.
- 1144 PMDA. **Guidelines for the Conduct of Pharmacoepidemiological Studies in Drug Safety Assessment**
1145 **with Medical Information Databases Pharmaceuticals and Medical Devices Agency**. [s.l: s.n.].
- 1146 PMDA. **Points to Consider for Ensuring the Reliability of Post-marketing Database Study for Drugs**. [s.l:
1147 s.n.].
- 1148 POCWK, S. J. **THE COMBINATION OF RANDOMIZED AND HISTORICAL CONTROLS IN CLINICAL TRIALSJ**
1149 **Chron Dis**. [s.l.] Pergamon Press, 1976.
- 1150 POLAK, T. B.; VAN ROSMALEN, J.; UYL DE GROOT, C. A. Expanded Access as a source of real-world data:
1151 An overview of FDA and EMA approvals. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 86, n. 9, p. 1819–
1152 1826, 1 set. 2020.
- 1153 REZIGALLA, A. A. Observational Study Designs: Synopsis for Selecting an Appropriate Study Design.
1154 **Cureus**, 18 jan. 2020.
- 1155 SCHAD, F.; THRONICKE, A. **Real-World Evidence—Current Developments and Perspectives**.
1156 **International Journal of Environmental Research and Public Health**MDPI, , 1 ago. 2022.
- 1157 SCHNEEWEISS, S. et al. Graphical depiction of longitudinal study designs in health care databases.
1158 **Annals of Internal Medicine**, v. 170, n. 6, p. 398–406, 2019.
- 1159 SCHNEEWEISS, S.; GLYNN, R. J. Real-world data analytics fit for regulatory decision-making. **American**
1160 **Journal of Law and Medicine**, v. 44, n. 2–3, p. 197–216, 1 maio 2018.
- 1161 SCHULZ, K. F.; ALTMAN, D. G.; MOHER, D. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting
1162 parallel group randomised trials. **BMJ (Online)**, v. 340, n. 7748, p. 698–702, 27 mar. 2010.
- 1163 SINDUSFARMA. **Review Guidance to Support Regulatory Decision**. [s.l: s.n.]. Disponível em:
1164 <[https://sindusfarma.org.br/uploads/files/229d-gerson-](https://sindusfarma.org.br/uploads/files/229d-gerson-almeida/Publicacoes_PPTs/Ebook_Guideline_RWD_RWE_Dez22.pdf)
1165 [almeida/Publicacoes_PPTs/Ebook_Guideline_RWD_RWE_Dez22.pdf](https://sindusfarma.org.br/uploads/files/229d-gerson-almeida/Publicacoes_PPTs/Ebook_Guideline_RWD_RWE_Dez22.pdf)>. Acesso em: 16 set. 2023.
- 1166 SONG, F. et al. The use of real-world data/evidence in regulatory submissions. **Contemporary Clinical**
1167 **Trials**, v. 109, 1 out. 2021.
- 1168 STERNE, J. A. et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions.
1169 **BMJ (Online)**, v. 355, 2016.
- 1170 TAN, G. S. Q. et al. Drug repurposing using real-world data. **Drug Discovery Today**, p. 103422, out. 2022.
- 1171 THIESE, M. S. Observational and interventional study design types; an overview. **Biochemia Medica**, v.
1172 24, n. 2, p. 199–210, 2014.
- 1173 USGS. **Data Dictionaries**. Disponível em: <<https://www.usgs.gov/data-management/data-dictionaries>>.
1174 Acesso em: 15 set. 2023.

1175 USP. **Dados Científicos: como construir metadados, descrição, readme, dicionário-de-dados e mais -**
1176 **ABCD - Agência de Bibliotecas e Coleções Digitais**. Disponível em:
1177 <[https://www.abcd.usp.br/noticias/dados-cientificos-como-construir-metadados-descricao-readme-](https://www.abcd.usp.br/noticias/dados-cientificos-como-construir-metadados-descricao-readme-dicionario-de-dados/)
1178 [dicionario-de-dados/](https://www.abcd.usp.br/noticias/dados-cientificos-como-construir-metadados-descricao-readme-dicionario-de-dados/)>. Acesso em: 15 set. 2023.

1179 VON ELM, E. et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)
1180 statement: guidelines for reporting observational studies. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 61, n. 4, p.
1181 344–349, abr. 2008.

1182 WANG, S. V. et al. Reporting to Improve Reproducibility and Facilitate Validity Assessment for
1183 Healthcare Database Studies V1.0. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 26, n. 9, p. 1018–1032, 1
1184 set. 2017.

1185 WANG, S. V. et al. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of
1186 real world evidence studies. **The BMJ**, v. 372, 12 jan. 2021.

1187 WANG, S. V et al. **HARmonized Protocol Template to Enhance Reproducibility of Hypothesis Evaluating**
1188 **Real-World Evidence Studies on Treatment Effects: A Good Practices Report of a Joint ISPE/ISPOR Task**
1189 **Force**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.elsevier.com/locate/jval>.

1190 WANG, X. et al. **Current perspectives for external control arms in oncology clinical trials: Analysis of**
1191 **EMA approvals 2016–2021**. **Journal of Cancer Policy** Elsevier Ltd, , 1 mar. 2023.

1192 WU, J. et al. **Use of real-world evidence in regulatory decisions for rare diseases in the United States—**
1193 **Current status and future directions**. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety** John Wiley and Sons Ltd,
1194 , 1 out. 2020.

1195

1196 **ANEXO I - Modelo de protocolo para estudos de mundo real**

1197 **1. Identificação do estudo e da equipe de pesquisa**

Identificação do estudo
Título do estudo e versão do protocolo:
Pergunta de pesquisa e objetivos:
Avaliação de viabilidade (<i>sim ou não; e descrição/justificativa</i>):
Data da última atualização:
Número e site do registro do estudo:
Número da aprovação ética do estudo (CAAE):

1198

Identificação da equipe de pesquisa
Pesquisador Principal (<i>nome, títulos, graus, endereços e afiliações</i>):
Pesquisadores envolvidos (<i>nome, títulos, graus, endereços e afiliações</i>):
Instituições envolvidas (<i>nome e endereço</i>):
Patrocinador(es) (<i>nome e endereço</i>):
Conflito de interesse:

1199

1200 **2. Resumo**

1201 *Descreva aqui o resumo.*

1202 **3. Alterações e atualizações**

1203 *Descreva aqui as alterações e atualizações com as justificativas do protocolo de pesquisa.*

1204 **Tabela 1.** Alterações e atualizações do protocolo de pesquisa

Data da versão	Número da versão	Seção do protocolo	Alterações ou atualizações	Motivos	Comentários adicionais

1205

1206 **4. Etapas do desenvolvimento da pesquisa**

1207 *Descreva aqui os principais marcos e/ou etapas planejadas para o desenvolvimento da pesquisa,*
1208 *ou seja, o cronograma completo.*

1209 *A tabela 2 deve conter as seguintes informações:*

1210 *Marco/etapa: nome do marco ou da etapa.*

1211 *Descrição: descrição detalhada dos marcos e/ou entregas.*

1212 *Data: Data prevista de conclusão.*

1213 *Comentários adicionais: comentários ou esclarecimentos pertinentes.*

1214

1215 **Tabela 2.** Etapas do desenvolvimento da pesquisa

Marco/Etapa	Descrição	Data	Comentários adicionais

1216

1217 **5.0 Justificativa e antecedentes**

1218 *Descreva aqui a justificativa da proposta e os antecedentes.*

1219 **6.0 Questão de pesquisa e objetivos**

1220 *Descreva aqui a questão de pesquisa e os objetivos.*

1221 *Para cada objetivo faça uma tabela separada.*

1222 **Tabela 3.** Questões da pesquisa e objetivos primários e secundários.

1223 A. Questão e objetivo primário

Elementos	Descrição
<i>Objetivo:</i>	
<i>Hipótese:</i>	
<i>População:</i>	
<i>Intervenção:</i>	
<i>Comparador:</i>	
<i>Desfecho:</i>	
<i>Tempo:</i>	

Elementos	Descrição
Contexto:	
Principal medida de efeito:	
Comentários adicionais	

1224

1225 B. Questão e objetivo secundário

Elementos	Descrição
Objetivo:	
Hipótese:	
População:	
Intervenção:	
Comparador:	
Desfecho:	
Tempo:	
Contexto:	
Principal medida de efeito:	
Comentários adicionais	

1226

1227 **7. Métodos**

1228 **7.1 Desenho do estudo**

1229 *Descreva aqui qual foi o tipo de desenho de estudo (por exemplo, coorte, caso-controle) e a*
 1230 *justificativa da escolha.*

1231 **7.2 Diagrama do projeto de estudo**

1232 *Crie e apresente aqui um diagrama do projeto para descrever o tempo 0 (T0) e as principais*
 1233 *fases ou etapas do projeto.*

1234 **7.3 Contexto**

1235 **7.3.1 Contexto e justificativa para a definição do tempo 0 para a entrada da população no** 1236 **estudo**

1237 *Descreva aqui os critérios e as justificativas para a definição de tempo 0 e/ou outros marcos*
 1238 *iniciais para a entrada da população no estudo.*

1239 *Utilize quantas colunas necessárias para descrever as populações do estudo. Cada população*
1240 *presente no estudo deve estar em uma coluna separada, por exemplo, uma coluna para o grupo*
1241 *intervenção e outra para o grupo comparador.*

1242 *A tabela 4, para informar a definição de tempo zero e de outros pontos principais do estudo, deve*
1243 *conter:*

1244 *Nome(s) da população de estudo: Descrição nomeando a população de estudo identificada para*
1245 *análise primária ou secundária (por exemplo, intervenção, comparador, pacientes com diabetes).*

1246 *Descrição do ponto principal no tempo: Explicação do critério utilizado para definir o ponto*
1247 *principal no tempo, incluindo, uma entrada para definir o tempo 0, que é o momento em que o*
1248 *paciente entra na coorte de estudo (por exemplo, data do diagnóstico).*

1249 *Número de entradas: Indique e especifique se os pacientes podem entrar na população de*
1250 *estudo apenas uma vez ou várias vezes (múltiplas ocasiões).*

1251 *Tipo de entrada: Indique se o critério de entrada na população de estudo reflete uma condição*
1252 *de incidência, prevalência ou outra.*

1253 *Período/Janela de eliminação (Período Washout): Se a entrada na população de estudo for*
1254 *definida como incidente, utilize números entre colchetes representando intervalos de tempo*
1255 *ancorados em um ponto principal (geralmente tempo 0) para especificar a janela de eliminação.*
1256 *Por exemplo, [-180, -1] indicaria uma janela de eliminação de 180 dias antes do tempo 0, onde*
1257 *os colchetes indicam que a janela inclui os pontos finais.*

1258 *Ambiente de atendimento: Especifique o(s) ambiente(s) de atendimento médico utilizados no*
1259 *algoritmo para definir o tempo 0 (ou outro marco inicial). Por exemplo, IH = internação hospitalar,*
1260 *PS = pronto-socorro, dentre outros.*

1261 *Tipo de código: Especifique o(s) tipo(s) de códigos clínicos usados para definir o tempo 0 (ou*
1262 *outro marco inicial) do critério. Por exemplo, CID10 = Classificação Internacional de Doenças,*
1263 *10ª edição.*

1264 *Posição do diagnóstico: Se os critérios para definir o tempo 0 (ou outro marco inicial) usarem*
1265 *códigos de internação, especifique se o critério se restringe a códigos de diagnóstico primários*
1266 *(indicando que o código é o motivo principal do atendimento) ou permite códigos em posição*
1267 *secundária ou qualquer posição (por exemplo, primário, secundário, qualquer, n/a).*

1268 *Incidente em relação a: refere-se a um critério que define se um paciente é considerado*
1269 *"incidente" em relação a uma determinada exposição. Essa definição é usada para identificar os*
1270 *pacientes que não têm registros de exposição prévia àquela condição ou fator em estudo durante*
1271 *um período específico, geralmente chamado de período de washout. Por exemplo, se o estudo*
1272 *for sobre o medicamento chamado "Medicamento X" em sua formulação oral, e o investigador*
1273 *quer identificar pacientes que são incidentes em relação a essa exposição, significa que serão*
1274 *incluídos apenas aqueles pacientes que não têm registros de exposição prévia ao Medicamento*
1275 *X (em qualquer forma, seja oral ou intravenosa) e, também, não têm registros de exposição ao*
1276 *Medicamento Y durante o período de washout especificado. Dessa forma, a definição de*
1277 *"incidente em relação a" estabelece o critério para selecionar pacientes que são considerados*
1278 *"incidentes" em relação à exposição em estudo, excluindo aqueles que já foram expostos ao*
1279 *fator de interesse ou a outros fatores relevantes durante o período washout determinado.*

1280 *Características de medição/validação: Se houver características de medição para o algoritmo de*
1281 *tempo zero (por exemplo, sensibilidade, especificidade) provenientes de publicações ou de*

1282 *validação de resultado dentro da população de estudo (por exemplo, revisão de prontuário*
1283 *médico), forneça essas informações.*

1284 *Fonte do algoritmo: Especifique a fonte dos algoritmos para definir o tempo 0.*

1285 **Tabela 4.** Definição Operacional do tempo zero e outros pontos principais no tempo

Variáveis	Definições e critérios
População do estudo	
Descrição do ponto principal de tempo (por exemplo, tempo 0)	
Número de entradas	
Tipo de entrada	
Período/Janela de eliminação	
Ambiente de atendimento	
Tipo de código	
Posição de diagnóstico	
Incidente com relação a...	
Características de medição/validação	
Fonte do algoritmo	

1286

1287 **7.3.2 Contexto e justificativa para os critérios de inclusão**

1288 *Descrever aqui e justificar com clareza todos os critérios de inclusão utilizados no estudo.*

1289 *Acrescente e utilize quantas colunas necessárias para descrever e apresentar cada critério de*
1290 *inclusão.*

1291
1292 *A tabela 5, para informar os critérios de inclusão da população no estudo, deve conter:*

1293
1294 *Critério: Descrição nomeando o critério de inclusão (por exemplo, tempo observável inicial, idade,*
1295 *sexo, hipertensão).*

1296
1297 *Detalhes: Fornecer detalhes sobre as informações do critério de inclusão, ou seja, como o critério*
1298 *é definido operacionalmente (por exemplo, idade em anos definida por (tempo 0 - ano de*
1299 *nascimento) / 365)).*

1300
1301 *Ordem de aplicação: Especifique se o critério de inclusão é aplicado antes ou depois da seleção*
1302 *da data de entrada no estudo. Por exemplo, digite "antes" se você irá identificar todas as*
1303 *possíveis datas de entrada no estudo e aplicar o critério de inclusão a cada uma dessas datas*
1304 *antes de escolher uma ou mais datas de entrada no estudo que atendam ao critério de inclusão.*
1305 *Digite "depois" se você selecionar a primeira data possível de entrada no estudo e, em seguida,*
1306 *aplicar o critério de inclusão. Se o paciente não atender ao critério de inclusão, ele não será*
1307 *incluído. Essas decisões podem impactar quais amostras de tempo de pessoa são incluídas no*
1308 *estudo.*

- 1309
- 1310 *Período/janela de avaliação: Use números entre colchetes representando intervalos de tempo*
- 1311 *ancorados em um ponto referencial (geralmente tempo 0) para especificar a janela ou período*
- 1312 *em que serão avaliados os dados relevantes do paciente para o critério de inclusão. Por exemplo,*
- 1313 *[-180, 0] refletiria uma janela ou período de avaliação de 180 dias antes e incluindo o tempo 0,*
- 1314 *onde os colchetes indicam que o período é inclusivo dos pontos finais.*
- 1315
- 1316 *Ambiente de atendimento: Especifique o(s) ambiente(s) de atendimento médico utilizados no*
- 1317 *algoritmo para definir o tempo 0 (ou outro marco inicial). Por exemplo, IH = internação hospitalar,*
- 1318 *PS = pronto-socorro etc.*
- 1319
- 1320 *Tipo de código: Especifique o(s) tipo(s) de códigos clínicos usados para definir o tempo 0 (ou*
- 1321 *outro marco inicial) do critério. Por exemplo, CID10 = Classificação Internacional de Doenças,*
- 1322 *10ª edição.*
- 1323
- 1324 *Posição do diagnóstico: Se o algoritmo para definir o critério de inclusão usar códigos de*
- 1325 *internação, especifique se o algoritmo se restringe a códigos de diagnóstico primários (indicando*
- 1326 *que o código é o motivo principal do atendimento médico) ou se permite códigos em posição*
- 1327 *secundária ou qualquer posição (por exemplo, primário, secundário, qualquer, n/a).*
- 1328
- 1329 *Aplicado às populações de estudo: Indique a(s) população(ões) do estudo às quais o critério de*
- 1330 *inclusão é aplicado.*
- 1331
- 1332 *Características de medição/validação: Se houver características de medição para o algoritmo de*
- 1333 *inclusão (por exemplo, sensibilidade, especificidade) derivadas de publicações ou de validação*
- 1334 *de resultado dentro da população de estudo (por exemplo, revisão de prontuário médico), forneça*
- 1335 *essas informações.*
- 1336
- 1337 *Fonte do algoritmo: Indique a fonte ou origem dos algoritmos utilizados para definir os critérios*
- 1338 *de inclusão. Isso pode incluir referências de estudos publicados, diretrizes clínicas, protocolos*
- 1339 *de pesquisa específicos ou outras fontes relevantes.*
- Tabela 5.** Definições operacionais dos critérios de inclusão

Variáveis	Definições/justificativas
Critério	
Detalhes	
Ordem de aplicação	
Período/janela de avaliação	
Ambiente de atendimento	
Código	
Posição de diagnóstico	
Aplicado para a população	
Características de medição/validação	
Fonte do algoritmo	

1340

1341 **7.3.3 Contexto e justificativa para os critérios de exclusão**

1342 *Descrever e justificar com clareza todos os critérios de exclusão utilizados no estudo.*

1343 *Acrescente e utilize quantas colunas necessárias para descrever e apresentar cada critério de*
1344 *exclusão.*

1345 *A tabela 6, para informar os critérios de exclusão dos participantes do estudo, deve conter:*

1346 *Critério: Descrição do critério de exclusão (por exemplo, tempo observável inicial, idade, sexo,*
1347 *hipertensão).*

1348 *Detalhes: Fornecer detalhes sobre as informações do critério de exclusão, ou seja, como o*
1349 *critério é definido operacionalmente (por exemplo, idade em anos definida por (tempo 0 - ano de*
1350 *nascimento) / 365)).*

1351 *Ordem de aplicação: Especifique se o critério de exclusão é aplicado antes ou depois da seleção*
1352 *da data de entrada no estudo. Por exemplo, digite "antes" se você pretende aplicar o critério,*
1353 *identificar todas as possíveis datas de entrada no estudo e, em seguida, escolher uma ou mais*
1354 *datas. Digite "depois" se você selecionar a primeira data possível de entrada no estudo e, em*
1355 *seguida, aplicar o critério de exclusão. Se o paciente não atender ao critério, ele será excluído.*
1356 *Essas decisões podem impactar quais amostras de tempo pessoal são incluídas no estudo.*

1357 *Período/janela de avaliação: Use números entre colchetes representando intervalos de tempo*
1358 *ancorados em um ponto de referência (geralmente tempo 0) para especificar a janela ou período*
1359 *em que serão avaliados os dados relevantes do paciente para o critério de exclusão. Por*
1360 *exemplo, [-180, 0] refletiria uma janela ou período de avaliação de 180 dias antes e incluindo o*
1361 *tempo 0, onde os colchetes indicam que o período é inclusivo dos pontos finais.*

1362 *Ambiente de atendimento: Especifique o(s) ambiente(s) de atendimento médico utilizados no*
1363 *algoritmo para definir o critério de exclusão. Por exemplo, IH = internação hospitalar, PS = pronto-*
1364 *socorro, etc.*

1365 *Tipo de código: Especifique o(s) tipo(s) de códigos clínicos usados para definir o critério de*
1366 *exclusão. Por exemplo, CID10 = Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição.*

1367 *Posição do diagnóstico: Se o algoritmo para definir o critério de exclusão usar códigos de*
1368 *internação, especifique se o algoritmo se restringe a códigos de diagnóstico primários (indicando*
1369 *que o código é o motivo principal do atendimento) ou permite códigos em posição secundária ou*
1370 *qualquer posição (por exemplo, primário, secundário, qualquer, n/a).*

1371 *Aplicado às populações de estudo: Indique a(s) população(ões) do estudo às quais o critério de*
1372 *exclusão é aplicado.*

1373 *Características de medição/validação: Se houver características de medição para o algoritmo de*
1374 *exclusão (por exemplo, sensibilidade, especificidade) derivadas de publicações ou de validação*
1375 *de resultado dentro da população de estudo (por exemplo, revisão de prontuário médico), forneça*
1376 *essas informações.*

1377 *Fonte do algoritmo: Indique a fonte ou origem dos algoritmos utilizados para definir os critérios*
1378 *de exclusão. Isso pode incluir referências de estudos publicados, diretrizes clínicas, protocolos*
1379 *de pesquisa específicos ou outras fontes relevantes.*

1389 **Tabela 6.** Definições operacionais dos critérios de exclusão

Variáveis	Definições/justificativas
Critério	
Detalhes	
Ordem de aplicação	
Período/janela de avaliação	
Ambiente de cuidado	
Código	
Posição de diagnóstico	
Aplicado à população...	
Características de medição/validação	
Fonte do algoritmo	

1390

1391 **7.4 Variáveis**

1392 *Neste item, devem ser descritos o contexto, a justificativa e a definição operacional da exposição,*
 1393 *resultados e outras variáveis, incluindo, mas não se limitando, aos fatores de risco medidos,*
 1394 *comorbidades, polifarmácia, potenciais variáveis de confusão e modificadores de efeito, dentre*
 1395 *outras.*

1396 **7.4.1 Contexto e justificativa para exposição**

1397 *Neste item, a exposição do estudo e o comparador são descritos conceitualmente, bem como o*
 1398 *contexto e a justificativa para as escolhas realizadas.*

1399 *Algoritmo para definir a duração do efeito de exposição:* *descreva como a duração da exposição*
 1400 *será definida operacionalmente (por exemplo, duração hipotética do efeito biológico além da*
 1401 *última dose disponível).*

1402 *Para cada exposição crie/acrescente uma coluna.*

1403 *Na tabela 7, para informar a definição operacional de exposição do estudo, deve conter:*

1404 *Nomes dos grupos de exposição:* *Descrição dos grupos de exposição (por exemplo,*
 1405 *Medicamento X, Medicamento Y).*

1406 *Detalhes:* *Descrição de informações sobre a exposição (por exemplo, formulação oral do*
 1407 *Medicamento X).*

1408 *Período/janela de avaliação:* *Use números entre colchetes representando intervalos de tempo*
 1409 *fixados em um ponto de referência (geralmente tempo 0) para especificar a janela ou período em*
 1410 *que serão avaliados os dados relevantes do paciente para definir o status de exposição. Por*
 1411 *exemplo, [-180, 0] refletiria uma janela de avaliação de 180 dias antes e incluindo o tempo 0,*
 1412 *onde os colchetes indicam que a janela inclui os pontos finais.*

1413 *Período/janela de eliminação:* *Se o resultado precisa ser incidente, use números entre colchetes*
 1414 *representando os intervalos de tempo fixados em um ponto principal (geralmente tempo 0) para*
 1415 *especificar o período de eliminação. Por exemplo, [-180, -1] refletiria um período de eliminação*
 1416 *de 180 dias antes do tempo 0. Os colchetes indicam que os pontos finais (180 dias antes do*
 1417 *tempo 0 e o dia anterior ao tempo 0) fazem parte do período de eliminação.*

1418 Ambiente de cuidado: Especifique os ambientes de cuidados que são utilizados no algoritmo
1419 para definir a exposição. Por exemplo, PI = paciente internado, PE = paciente da emergência,
1420 dentre outros.

1421 Tipo de código: Especifique o(s) tipo(s) de códigos clínicos usados para definir a exposição. Por
1422 exemplo, CID10 = Classificação Internacional de Doenças 10ª edição.

1423 Posição de diagnóstico: Se o algoritmo para definir a exposição usou códigos de internação,
1424 especifique se o algoritmo se restringe a códigos de diagnóstico primários (indicando que o
1425 código é o principal motivo do encontro) ou permite códigos secundários ou em qualquer posição
1426 (por exemplo, primário, secundário, qualquer, n/a)

1427 Aplicado a populações de estudo: Indique para quais populações de estudo a definição de
1428 exposição deve ser aplicada.

1429 Incidente com relação a: refere-se a um critério que define se um paciente é considerado
1430 "incidente" em relação a uma determinada exposição. Essa definição é usada para identificar os
1431 pacientes que não têm registros de exposição prévia àquela condição ou fator em estudo durante
1432 um período específico, geralmente chamado de período de washout. Por exemplo, se o estudo
1433 for sobre o medicamento chamado "Medicamento X" em sua formulação oral, e o investigador
1434 quer identificar pacientes que são incidentes em relação a essa exposição, significa que serão
1435 incluídos apenas aqueles pacientes que não têm registros de exposição prévia ao Medicamento
1436 X (em qualquer forma, seja oral ou intravenosa) e também não têm registros de exposição ao
1437 Medicamento Y durante o período de washout especificado. Dessa forma, a definição de
1438 "incidente em relação a" estabelece o critério para selecionar pacientes que são considerados
1439 "incidentes" em relação à exposição em estudo, excluindo aqueles que já foram expostos ao
1440 fator de interesse ou a outros fatores relevantes durante o período washout determinado.

1441 Características/validação de medição: Se houver características de medição para o algoritmo de
1442 exposição (por exemplo, valor preditivo positivo, sensibilidade, especificidade) de publicações ou
1443 de validação de resultado dentro da população do estudo (por exemplo, revisão de prontuários),
1444 forneça esta informação.

1445 Fonte do algoritmo: Especifique a origem dos algoritmos para definir a exposição.

1446

1447 **Tabela 7. Definição operacional da exposição da população no estudo**

Variáveis	Definições e característica
Nome do grupo de exposição	
Detalhes	
Período/janela de avaliação	
Período/janela de eliminação	
Ambiente de cuidado	
Tipo de código	
Posição de diagnóstico	
Aplicado para a população...	
Incidente com relação a...	
Características de medição/validação	

Variáveis	Definições e característica
Fonte do algoritmo	

1448

1449 **7.4.2 Contexto e justificativa para o resultado**

1450 Neste item, os resultados ou desfechos do estudo são descritos conceitualmente, e o contexto
1451 ou justificativa para as escolhas realizadas.

1452 A tabela 8, para a definição operacional de resultado, deve conter:

1453 Nome do resultado: Descrição do nome do resultado (por exemplo, progressão da doença, óbito,
1454 infarto agudo do miocárdio).

1455 Detalhes: Descrever as informações sobre o resultado (por exemplo, a progressão da doença foi
1456 definida como tempo desde o diagnóstico até a progressão do paciente).

1457 Resultado primário? Indique se o resultado é um resultado primário ou secundário (por exemplo,
1458 Sim, se primário; não, se secundário).

1459 Tipo de resultado: Especifique o tipo de variável para o resultado (por exemplo, tempo até o
1460 evento, variável binária, dado de contagem, variável contínua).

1461 Período/janela de eliminação: Se o resultado precisa ser incidente, use números entre colchetes
1462 representando os intervalos de tempo fixados em um ponto principal (geralmente tempo 0) para
1463 especificar o período de eliminação. Por exemplo, [-180, -1] refletiria um período de eliminação
1464 de 180 dias antes do tempo 0. Os colchetes indicam que os pontos finais (180 dias antes do
1465 tempo 0 e o dia anterior ao tempo 0) fazem parte do período de eliminação.

1466 Ambiente de cuidado: Especifique o ambiente de cuidado que é usado no algoritmo para definir
1467 o resultado. Por exemplo, PI = paciente internado, PE = paciente da emergência, dentre outros.

1468 Tipo de código: Especifique o(s) tipo(s) de códigos clínicos usados para definir o resultado. Por
1469 exemplo, CID10 = Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição.

1470 Posição de diagnóstico: Se o algoritmo usado para definir o resultado utiliza códigos de
1471 internação, é importante especificar se o algoritmo se restringe a códigos de diagnóstico
1472 primários (indicando que o código é o motivo principal do encontro médico) ou se permite códigos
1473 em posição secundária ou qualquer posição.

1474 Aplicado às populações de estudo: Indique para quais populações de estudo o resultado deve
1475 ser avaliado.

1476 Características/validação de medição: Se houver características de medição para o algoritmo de
1477 resultado (por exemplo, sensibilidade, especificidade) de publicações ou de validação de
1478 resultado dentro da população do estudo (por exemplo, revisão de prontuários), forneça esta
1479 informação.

1480 Origem do algoritmo: Especifique a origem dos algoritmos para definir os desfechos.

1481 **Tabela 8. Definição operacional de resultado**

Variáveis	Definições e características
Nome do resultado	
Detalhes	
Resultado primário ou secundário?	
Tipo do resultado	
Período/janela de eliminação	
Ambiente de cuidado	
Tipo de código	
Posição de diagnóstico	
Aplicado à população...	
Características de medição/validação	
Fonte do algoritmo	

1482

1483 **7.4.3 Contexto e justificativa para o seguimento**

1484 *Neste item, deve ser descrito o conceito de seguimento, bem como o contexto e as*
 1485 *justificativas da escolha realizada.*

1486 *Na tabela 9, para a descrição operacional do período de seguimento, deve conter:*

1487 *Início do seguimento: Especifique quando o acompanhamento começa em relação ao tempo 0*
 1488 *(por exemplo, dia 1). Considere se uma janela de indução/latência é relevante para o início*
 1489 *hipotético do efeito da exposição no resultado (operacionalmente, isso significaria atrasar o início*
 1490 *do acompanhamento (por exemplo, início do acompanhamento no dia 30).*

1491 *Fim do seguimento: Indique “Sim” ou “Não” para cada uma das opções apresentadas na tabela*
 1492 *9; e detalhe e especifique cada opção marcada, conforme relevante. Se necessário, acrescente*
 1493 *mais linhas para os critérios de encerramento do seguimento do participante, justificando-as.*

1494 **Tabela 9.** Definição operacional do seguimento.

Início de seguimento	<input type="text"/>	
Fim do seguimento#	<i>Selecione o que é aplicável</i>	Descrição/Detalhes
Data do resultado/desfecho	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Data do óbito	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Fim das observações nos dados	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Dia X após a data do índice <i>(especifique o dia)</i>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Fim do período do estudo <i>(especifique a data)</i>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Fim da exposição/intervenção <i>(especificar detalhes operacionais, por exemplo, período de carência)</i>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Data da adição ou mudança de exposição <i>(especifique o algoritmo))</i>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Outra data <i>(especificar)</i>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

1495 **#Nota:** O tempo de seguimento é encerrado na primeira ocorrência de qualquer um dos critérios selecionados que
 1496 determinam o fim do acompanhamento do paciente, ou seja, até o evento de interesse, como, por exemplo, data do
 1497 óbito, data do desfecho ou qualquer outro critério escolhido.
 1498

1499 **7.4.4 Contexto e justificativa para as covariáveis**

1500 *Neste item, descreva o conceito das covariáveis do estudo, bem como, o contexto e as*
 1501 *justificativas para as escolhas realizadas (variáveis de confusão e modificadores de efeito, por*
 1502 *exemplo, fatores de risco, comorbidades, polifarmácia).*

1503 *Descreva os métodos detalhadamente para as escolhas das variáveis, por exemplo, por meio de*
 1504 *algoritmos de aprendizado de máquina.*

1505 *Para cada covariável apresente uma coluna separada.*

1506 *A tabela 10, para apresentar a definição operacional das covariáveis, deve conter:*

1507 **Nome da covariável:** *Descrição do nome da covariável (por exemplo, idade, sexo, obesidade).*

1508 **Detalhes:** *Descrição das informações sobre a covariável (por exemplo, idade em anos definida*
 1509 *por (tempo 0 – ano de nascimento) /365)*

1510 **Tipo de variável:** *Especifique o tipo de variável para a covariável (por exemplo, binário, contagem,*
 1511 *contínuo).*

1512 **Período/janela de avaliação:** *Use números entre colchetes representando intervalos de tempo*
 1513 *fixados em um ponto de referência (geralmente o tempo 0) para especificar o período ao longo*
 1514 *do qual serão avaliados os dados relevantes do paciente para a covariável. Por exemplo, [-180,*

1515 *O] refletiria uma janela de avaliação de 180 dias antes e incluindo o tempo 0, em que os colchetes*
1516 *indicam que o período inclui os pontos de início e fim.*

1517 *Ambiente de cuidado: Especifique o ambiente de cuidado usado no algoritmo para definir a*
1518 *covariável. Por exemplo, PI= paciente internado, PE= paciente da emergência.*

1519 *Tipo de código: Especifique o(s) tipo(s) de códigos clínicos usados para definir a covariável. Por*
1520 *exemplo, CID10 = Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição.*

1521 *Posição de diagnóstico: Se o algoritmo para definir a covariável usou códigos de internação,*
1522 *especifique se o algoritmo se restringe a códigos de diagnóstico primários (indicando que o*
1523 *código é o principal motivo do encontro com o médico) ou permite códigos secundários ou em*
1524 *qualquer posição (por exemplo, primário, secundário, qualquer, n/a)*

1525 *Aplicado às populações de estudo: Indique em quais populações de estudo a covariável é*
1526 *medida.*

1527 *Características/validação de medição: Se houver características de medição para o algoritmo de*
1528 *covariável (por exemplo, sensibilidade, especificidade) de publicações ou de validação dentro da*
1529 *população do estudo (por exemplo, revisão de prontuários), forneça esta informação.*

1530 *Fonte do algoritmo: Especifique a fonte dos algoritmos para definir as covariáveis.*

1531

1532 **Tabela 10.** Definição operacional das covariáveis

Variáveis	Definições e características
Nome da covariável	
Detalhes	
Tipo da variável	
Período/janela de avaliação	
Ambiente de cuidado	
Tipo de código	
Posição de diagnóstico	
Aplicado à população...	
Características de medição/validação	
Fonte do algoritmo	

1533

1534 **7.5 Análise de dados**

1535 **7.5.1 Contexto e justificativa para o plano de análise**

1536 *Neste item, deve ser descrito o conceito do plano de análise de dados, bem como o contexto e*
1537 *as justificativas para as escolhas realizadas.*

1538 *Deve ser apresentado as análises de sensibilidade realizadas (tabela 11 C.)*

1539 *Para cada análise é necessário apresentar uma tabela, por exemplo, uma tabela descrevendo*
1540 *os elementos operacionais da análise primária, outra tabela para análise secundária, outras para*
1541 *as análises de subgrupos.*

1542 *Crie quantas tabelas necessárias para apresentar todas as análises realizadas no estudo.*

1543 *As tabelas 11 A e 11 B, para a definição operacional da análise primária e da análise secundária,*
1544 *deve conter:*

1545 *Hipótese: Descreva a hipótese testada.*

1546 *Contraste de exposição: Descreva o contraste de exposição avaliado.*

1547 *Resultado: Descreva o resultado avaliado.*

1548 *Software analítico: Descreva o software usado (inclua pacotes, números de versão, dentre*
1549 *outros).*

1550 *Modelo(s): Descreva e detalhe os modelos das análises inferenciais (por exemplo, modelo de*
1551 *resultado de riscos proporcionais de Cox: tempo de acompanhamento*status (0) = exposição;*
1552 *Modelo de escore de propensão de regressão logística: exposição = COV1 + COV2).*

1553 *Métodos de ajuste para confundimento: apresente os métodos e os detalhes conforme solicitado*
1554 *na tabela.*

1555 *Métodos de dados ausentes: apresente os métodos e os detalhes conforme solicitado na tabela.*

1556 *Análise de subgrupo: liste as análises de subgrupo que foram realizadas com base nos*
1557 *parâmetros de análise primárias.*

1558 **Tabela 11A.** Definição operacional das análises primárias

Análises primárias	Definições e características
Hipóteses	
Contraste de exposição:	
Resultado:	
Software analítico:	
Métodos e/ou modelos utilizados (detalhes e códigos)	

Análises primárias	Definições e características
	Método de ajuste para confundimento: (Nomeie o método e forneça detalhes, por exemplo, análise bivariada, multivariável, correspondência de escore de propensão (especificar proporção e pareamento por calibração de correspondência), ponderação de escore de propensão (especificar fórmula de ponderação, corte, truncamento), estratificação de escore de propensão (especificar definição de estratos), outro.).
	Métodos para dados faltantes: (Nomeie o método e forneça detalhes, por exemplos indicadores ausentes, caso completo, último valor transportado, imputação múltipla (especificar modelo/variáveis), outro).
	Análises de subgrupos (listar todos os subgrupos e as especificações de cada tipo de análise).

1559

1560 **Tabela 11B.** Definição operacional das análises secundárias

Análises secundárias	Definições e características
Hipóteses	
Contraste de exposição:	
Resultado:	
Software analítico:	
Métodos e/ou modelos utilizados (detalhes e códigos)	
	Método de ajuste para confundimento: (Nomeie o método e forneça detalhes, por exemplo, análise bivariada, multivariável, correspondência de escore de propensão (especificar proporção e pareamento por calibração de correspondência), ponderação de escore de propensão (especificar fórmula de ponderação, corte, truncamento), estratificação de escore de propensão (especificar definição de estratos), outro.).
	Métodos para dados faltantes: (Nomeie o método e forneça detalhes, por exemplos indicadores ausentes, caso completo, último valor transportado, imputação múltipla (especificar modelo/variáveis), outro).
	Análises de subgrupos (listar todos os subgrupos).

1561

1562 Análises de sensibilidade – justificativa, pontos fortes e limitações

1563 A tabela 11C é utilizada para detalhar as análises de sensibilidade, a justificativa para realizá-las
 1564 (ou seja, indicar o que o investigador pretende aprender/aprendeu com a análise de
 1565 sensibilidade) e quaisquer pontos fortes ou limitações da análise de sensibilidade em relação à
 1566 análise primária.

1567 Tabela 11C. Definição operacional das análises secundárias

O que está sendo variado? Como?
Por quê? (O que você espera aprender ou aprendeu?)
Pontos fortes da análise de sensibilidade em comparação com a análise primária.
Limitações da análise de sensibilidade em comparação com a análise primária.

1568

1569 7.6 Fontes de dados

1570 Este item apresenta orientações estruturadas para o investigador apresentar as razões para a
1571 seleção dos dados, pontos fortes e limitações da(s) fonte(s) de dados em relação ao objetivo do
1572 estudo e à captura dos critérios de inclusão-exclusão, exposição, desfecho/ resultado,
1573 covariáveis e tempo de seguimento. Inclua o contexto sobre o impacto potencial de dados
1574 faltantes e informações sobre a fonte dos dados/procedência/curadoria. Apresente uma
1575 avaliação detalhada da adequação das opções de fonte de dados para o propósito do estudo.

1576

1577 7.6.1 Contexto e justificativa para fontes de dados

1578 *Descreva e detalhe os seguintes elementos:*

- 1579 • *Motivo/razão da seleção:*
- 1580 • *Pontos fortes da(s) fonte(s) de dados:*
- 1581 • *Limitações da(s) fonte(s) de dados:*
- 1582 • *Proveniência/seleção da fonte de dados:*

1583 *Na tabela 12, é necessário apresentar as seguintes informações sobre metadados:*

1584 **Fonte(s) de dados:** *Forneça o nome da fonte de dados.*

1585 **Período do estudo:** *Forneça os limites temporais do calendário para os dados utilizados na*
1586 *criação do conjunto de dados do estudo analisado, incluindo exposição, critérios de inclusão e*
1587 *exclusão, covariáveis, resultado e seguimento.*

1588 **Período de entrada de população elegível:** *Forneça os limites temporais durante os quais os*
1589 *pacientes entraram na população do estudo.*

1590 **Versão dos dados (ou data da última atualização):** *Informe a versão dos dados de origem. Pode*
1591 *ser um número de versão, data da última extração-transformação-carregamento (ETL) ou outros*
1592 *metadados para identificar qual versão dos dados foi (ou será) usada para a pesquisa.*

1593 **Crítérios de amostragem/extração de dados:** *Indique e justifique quais foram os critérios de*
1594 *amostragem ou de extração de dados das fontes, por exemplo, amostragem aleatória, por*
1595 *conveniência, dentre outros.*

1596 **Tipo(s) de dados:** *Indique qual o tipo de dado extraído da fonte, por exemplo, dados textuais,*
1597 *numéricos, categóricos.*

1598 **Vinculação de dados:** *Indique e justifique se os dados foram vinculados a outra fonte de dados*
1599 *(e, em caso afirmativo, como foi realizado e forneça as características de desempenho da*
1600 *vinculação). Os detalhes podem ser fornecidos em um apêndice referenciado na tabela.*

1601 Conversão para modelo de dados comum: Indique e justifique se os dados foram convertidos
1602 para um modelo de dados comum e qual versão.

1603 Software para gerenciamento de dados: Nomeie o software usado para gerenciar ou manter os
1604 dados.

1605
1606 **Tabela 12. Metadados sobre fontes de dados e software**

	Dado 1	Dado 2	Dado 3
Fonte do dado:			
Período do estudo:			
Período de entrada de coorte elegível:			
Versão dos dados (ou data da última atualização):			
Critérios de amostragem/extração de dados:			
Tipo(s) de dados:			
Vinculação de dados:			
Conversão para modelo de dados comum:			
Software para gerenciamento de dados:			

1607

1608 **7.7 Gestão de dados**

1609 *Descreva os procedimentos de gerenciamento de dados usados no estudo, por exemplo, tipos e*
1610 *nomes dos arquivos (extensão do arquivo, por exemplo, csv, txt etc), as políticas de gestão de*
1611 *dados, curadoria dos dados, a infraestrutura para armazenamento, transferência, backup e*
1612 *segurança das informações de dados.*

1613

1614 **7.8 Controle de Qualidade**

1615 *Descreva as etapas para garantir a qualidade dos dados, incluindo garantia de qualidade e*
1616 *procedimentos de verificação de qualidade, programação dupla, verificação de dados de origem,*
1617 *validação de terminais, transformação e vinculações de dados, avaliação da confiabilidade dos*
1618 *dados (por exemplo, dados ausentes ou codificados incorretamente, atrasos na captura de*
1619 *dados).*

1620 *Descreva e justifique as características mínimas, e se foi validado/verificado, a garantia da*
1621 *qualidade dos dados utilizados no estudo, como por exemplo, mas não se limitando as seguintes*
1622 *características:*

- 1623 • O dado tem elevada qualidade? É rastreável e auditável?
- 1624 • O dado é completo?
- 1625 • O dado é transparente?
- 1626 • O dado é generalizável?
- 1627 • O dado é oportuno?
- 1628 • O dado é escalonável?

1629

1630 **7.9 Tamanho do estudo e viabilidade**

1631 *Descreva o tamanho projetado do estudo, a precisão desejada para as estimativas do estudo ou*
1632 *o cálculo do tamanho da amostra que pode detectar minimamente um risco pré-especificado com*
1633 *uma precisão estatística pré-especificada. Todas as suposições usadas para calcular o tamanho*
1634 *do estudo ou a precisão do estudo devem ser apresentadas e justificadas (incluindo se foram*
1635 *gerados cálculos de viabilidade).*

1636 *Adapte a tabela 13 de acordo com as especificações do estudo.*

1637

1638 **Tabela 13.** *Tamanho da amostra e viabilidade*

	Definições e características
<i>Tamanho projetado do estudo</i>	
<i>Precisão</i>	
<i>Cálculo do tamanho da amostra</i>	
<i>Justificativa</i>	
<i>Viabilidade</i>	

1639

1640 **8. Limitação dos métodos**

1641 *Descreva e especifique as potenciais limitações do desenho do estudo e dos métodos analíticos,*
1642 *incluindo questões relacionadas ao confundimento, viés, generalização e erro aleatório.*

1643 *Detalhe as medidas que serão adotadas para reduzir o impacto potencial dessas limitações, por*
1644 *exemplo, em termos de desenho do estudo, coleta de dados padronizada, utilização de técnicas*
1645 *de ajuste para minimizar o confundimento, ou análises de sensibilidade, dentre outras.*

1646 **9. Proteção de seres humanos**

1647 *Descreva as medidas adotadas para proteger os participantes do estudo, incluindo termos de*
1648 *confidencialidade, salvaguardas de informações pessoais, envolvimento e resultado dos*
1649 *Conselhos de Ética em Pesquisa das Instituições envolvidas, garantia da proteção de dados,*
1650 *bem como se é um estudo isento de aprovação ética.*

1651 **10. Notificação de eventos adversos**

1652 *Descreva os procedimentos para a coleta, gerenciamento e notificação de casos individuais de*
1653 *eventos adversos/reações adversas conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 406,*
1654 *de 22 de julho de 2020, ou outro documento relevante, como o Módulo VI das Diretrizes de*
1655 *Farmacovigilância da União Europeia (GVP - Good Pharmacovigilance Practices).*

1656 *Mencione qualquer nova informação que possa influenciar na avaliação da relação benefício-*
1657 *risco do produto durante o estudo conduzido e especifique os acordos estabelecidos entre os*
1658 *titulares de autorizações de introdução no mercado para a gestão e notificação de eventos ou*
1659 *reações adversas em estudos conjuntos de segurança pós-autorização. Caso o estudo não exija*
1660 *um relatório específico, essa informação deve ser declarada.*

1661 **11. Benefício e riscos**

1662 *Descreva os riscos e benefícios para os participantes do estudo.*

1663 **12. Plano para divulgação dos dados do estudo**

1664 *Descreva quais são as iniciativas relacionadas a publicidade dos dados e/ou publicação dos*
1665 *resultados. Os requisitos regulamentares da Anvisa promovem a transparência da pesquisa e*
1666 *devem ser seguidos.*

1667 **13. Experiência da equipe de pesquisa com estudos de mundo real**

1668 *Descreva a experiência da equipe e de cada membro da equipe de pesquisa no desenho e na*
1669 *condução de estudos clínicos e/ou análises de dados de mundo real. Podem ser descritos todos*
1670 *os cursos e treinamentos realizados para a qualificação dos membros da equipe, bem como*
1671 *certificações recebidas, publicações relacionadas ao tema, dentre outros.*

1672 **14. Considerações finais**

1673 *Descreva as conclusões do estudo e considerações pertinentes.*

1674 **15. Referências**

1675 *Descreva conforme norma padrão as referências utilizadas no desenvolvimento do estudo.*

1676 **16. Anexos**

1677 **Anexo I - Dicionários de dados**

1678 *É recomendado adicionar ao protocolo de estudo, um anexo contendo um dicionário dos dados*
1679 *e dos termos utilizados.*

1680 **Anexo II- Lista de Abreviaturas**

1681 *É recomendado adicionar ao protocolo de estudo, um anexo contendo uma lista das principais*
1682 *abreviaturas.*

1683 **Apêndices**

1684

ANEXO II - REFERÊNCIAS METODOLÓGICAS

1685

Quadro 1. Referências metodológicas que podem ser levadas em consideração na condução de um estudo no mundo real.

Assunto	Título	Resumo	Referência
Condução de estudos em farmacoepidemiologia	<i>The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 11)</i>	Diretrizes atualizadas pelo ENCePP sobre a condução de estudos em farmacoepidemiologia e estudos de mundo real.	(ENCEEPP, 2023)
Condução de estudos em farmacoepidemiologia	<i>Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP)</i>	Diretrizes para a elaboração de estudos observacionais: protocolos, condução do estudo, comunicação dos resultados, relatório de eventos adversos, dentre outros.	(ISPE, 2015)
Condução de estudos	<i>Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research-EQUATOR network</i>	Diretrizes para relatórios dos principais tipos de estudos: randomizados, observacionais, revisões sistemáticas, protocolos de estudos, estudos de diagnóstico/prognóstico, relatos de casos, diretrizes de prática clínica, dentre outros	(EQUATOR NETWORK, 2023)
Qualidade de protocolos	<i>SPIRIT2013 Statement: Defining standard protocol items for clinical trials</i>	Recomendações para a elaboração de protocolos de qualidade.	(CHAN et al., 2013)
Relatório de estudos observacionais analíticos	<i>The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies</i>	Recomendações sobre o que deve ser incluído em um relatório de um estudo observacional contemplando 22 itens: estudos de coorte, caso-controle e transversais.	(VON ELM et al., 2008)
Relatório de estudos observacionais com biomarcadores	<i>STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology - Molecular Epidemiology (STROBE-ME): an extension of the STROBE statement</i>	Recomendações sobre o que deve ser incluído em um relatório de estudos com biomarcadores.	(GALLO et al., 2012)

Assunto	Título	Resumo	Referência
Relatório de estudos observacionais com biomarcadores para doenças infecciosas	<i>Strengthening the Reporting of Molecular Epidemiology for Infectious Diseases (STROME-ID): an extension of the STROBE statement</i>	Recomendações sobre o que deve ser incluído em um relatório de estudos com biomarcadores para doenças infecciosas.	(FIELD et al., 2014)
Relatório de estudos observacionais de dados coletados rotineiramente	<i>The reporting of studies conducted using observational routinely collected health data statement for pharmacoepidemiology (RECORD-PE)</i>	Recomendações sobre o que deve ser incluído em relatórios de estudos com registros de saúde eletrônicos (incluindo bases de dados de cuidados primários, registros e pedidos administrativos de cuidados de saúde).	(LANGAN et al., 2018)
Relatório de estudos observacionais utilizando bases de dados	<i>Reporting to Improve Reproducibility and Facilitate Validity Assessment for Healthcare Database Studies V1.0</i>	Recomendações de boas práticas para a condução e comunicação de resultados de estudos de bases de dados da saúde	(WANG et al., 2017)
Estrutura para planejar e reportar estudos de mundo real.	<i>STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real-world evidence studies</i>	Modelo estruturado para planejamento e relatórios sobre a implementação de estudos para gerar evidências do mundo real sobre segurança e eficácia de medicamentos.	(WANG et al., 2021)
Estrutura para planejar e reportar estudos de mundo real.	<i>HARmonized Protocol Template to Enhance Reproducibility of Hypothesis Evaluating Real-World Evidence Studies on Treatment Effects: A Good Practices Report of a Joint ISPE/ISPOR Task Force</i>	Modelo estruturado para planejamento e relatórios sobre a implementação de estudos de mundo real para gerar evidências do mundo real sobre segurança e eficácia de medicamentos.	(WANG et al., 2022)
Relatórios de estudos randomizados	<i>CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials</i>	Recomendações para a elaboração de relatórios de resultados de ensaios clínicos (incluindo ensaios clínicos pragmáticos).	(SCHULZ; ALTMAN; MOHER, 2010)
Coleta e fontes de dados	<i>The Registry Evaluation and Quality Standards Tool (REQueST®)</i>	Ferramenta para avaliar a qualidade dos sistemas de coleta de dados em prática rotineira de cuidados de saúde (incluindo infraestruturas, governança, financiamento, etc.).	(EUNETHTA, 2020)

Assunto	Título	Resumo	Referência
Qualidade e relevância dos dados	<i>Characterizing RWD Quality and Relevancy for Regulatory Purposes</i>	Recomendações para avaliar a qualidade e a relevância de dados de mundo real publicado pela <i>Duke-Margolis Center for Health Policy</i> .	(BRYAN, 2018)
Avaliação de risco de viés: estudos não-randomizados	<i>ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions</i>	Ferramenta para avaliar o risco de viés nas estimativas da eficácia comparativa (dano ou benefício) de intervenções de estudos que não utilizaram randomização para grupos de comparação.	(STERNE et al., 2016)
Avaliação da evidência	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE): GRADE Handbook</i>	Recomendações para uma abordagem sistemática para avaliar a certeza das evidências em revisões sistemáticas e de outras sínteses de evidências.	(GRADEPRO, 2013)
Orientações sobre o uso e avaliação de registros eletrônicos em saúde e dados de reclamações	<i>Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations Guidance for Industry; Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products; Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices.</i>	Orientações publicadas pela FDA sobre as melhores práticas para a utilização e avaliação de registros eletrônicos em saúde e dados de reclamações em estudos de mundo real.	(FDA, 2016, 2021c; FDA et al., 2018)
Orientações sobre a condução de estudos de farmacoepidemiologia	<i>Guidelines for the Conduct of Pharmacoepidemiological Studies in Drug Safety Assessment with Medical Information Databases</i>	Orientações publicadas pelo PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) para condução e relatório de resultados de estudos de farmacoepidemiologia	(PMDA, 2014)

1686

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa

SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200

CEP: 71205-050

Brasília – DF

www.anvisa.gov.br

www.twitter.com/anvisa_oficial

Anvisa Atende: 0800-642-9782

ouvidoria@anvisa.gov.br