



Ordem dos Farmacêuticos
Colégio de Especialidade de Assuntos
Regulamentares

Candidatura ao Título de Especialista em Assuntos
Regulamentares

Estudos Sem Intervenção: Complexidade Regulamentar
na União Europeia

Pedro Barroso Inácio
Carteira Profissional 18854

Outubro/Novembro 2022

Índice

Índice	1
Glossário.....	3
1 Introdução	4
2 Enquadramento Regulamentar	8
2.1 Legislação europeia	8
2.1.1 Regulamento (UE) N.º 536/2014 relativo aos ensaios clínicos para uso humano (CTR) 8	8
2.1.2 Diretiva dos Ensaio Clínicos 2001/20/EC (CTD).....	9
2.1.3 Regulamento (UE) n.º 2016/679 (GDPR)	10
2.1.4 Diretiva 2010/84/EU e Regulamento (UE) n.º 1235/2012	11
2.1.5 Boas Práticas de Farmacovigilância (GVP)	11
2.2 Outras Orientações	13
2.2.1 Rede Europeia de Centros de Farmacoepidemiologia e Farmacovigilância (ENCePP)	13
2.2.2 Boas Práticas Farmacoepidemiológicas (GPP)	13
2.3 Legislação dos diferentes Estados-Membros da UE	13
3 Tipos de ESI	14
3.1 Estudos de coorte	15
3.2 Estudos transversais.....	16
3.3 Estudos de caso-controlo.....	16
3.4 Registos	17
4 Enquadramento Regulamentar em Países da União Europeia	19
4.1 Alemanha	19
4.1.1 Enquadramento Regulamentar	19
4.1.2 Submissão Regulamentar	20
4.1.2.1 Autoridade Competente	20
4.1.2.2 Comissão de Ética	21
4.1.2.3 Outras Autoridades	22
4.2 Áustria	22
4.2.1 Enquadramento Regulamentar	22
4.2.2 Submissão Regulamentar.....	23
4.2.2.1 Autoridade Competente	23
4.2.2.2 Comissão de Ética	24
4.3 Espanha	26
4.3.1 Enquadramento Regulamentar	26
4.3.2 Submissão Regulamentar.....	27
4.3.2.1 Autoridade Competente	27
4.3.2.2 Comissão de Ética	27

4.4	Finlândia.....	28
4.4.1	Enquadramento Regulamentar	28
4.4.2	Submissão Regulamentar.....	29
4.4.2.1	Autoridade Competente	29
4.4.2.2	Comissão de Ética	29
4.5	França.....	29
4.5.1	Enquadramento Regulamentar	29
4.5.2	Submissão Regulamentar.....	31
4.5.2.1	Autoridade Competente	31
4.5.2.2	Comissão de Ética	31
4.5.2.3	Outras Autoridades	33
4.6	Itália.....	36
4.6.1	Enquadramento Regulamentar	36
4.6.2	Submissão Regulamentar.....	36
4.6.2.1	Autoridade Competente	36
4.6.2.2	Comissão de Ética	36
4.7	Portugal.....	36
4.7.1	Enquadramento Regulamentar	37
4.7.2	Submissão Regulamentar.....	37
4.7.2.1	Autoridade Competente	38
4.7.2.2	Comissão de Ética	38
5	Discussão	39
6	Conclusão	49
7	Bibliografia	50

Lista de Figuras

Figura 1.....	4
Figura 2.....	14

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Vantagens e limitações de ECR versus ESI.....	7
Tabela 2 - Classes de PASS.....	12
Tabela 3 - Quadro comparador da submissão à AC/CE nos diferentes países.....	41
Tabela 4 - Diferenças gerais entre ECR e ESI.....	42

Glossário

AC - autoridade competente

AEMPS - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco

ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AIM - autorização de introdução no mercado

BASG - Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (Agência Federal da Segurança na Saúde)

BfArM - Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Instituto Federal do Medicamento e dos Produtos de Saúde)

CE - comissão de ética

CEIC - Comissão de Ética para Investigação Clínica

CES - Comissão de Ética em Saúde

CEIm - Comité de Ética para la Investigación

CNIL - Comissão Nacional de Informática e Liberdades

CRF - instrumento de recolha de dados (case reporting form)

CTD - Diretiva dos Ensaio Clínicos (Diretiva 2001/20/EC)

CTR - Regulamento dos Ensaio Clínicos (Regulamento (EU) 536/2014)

CV - Curriculum vitae

ECR - ensaio clínico randomizado

EMA - Agência Europeia do Medicamento

ENCePP - Rede Europeia de Centros de Farmacoepidemiologia e Farmacovigilância

FDA - Food and Drug Administration

FIMEA - Finnish Medicines Agency (Agência Finlandesa do Medicamento)

ESI - estudos sem intervenção

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde

IP - Investigador Principal

PASS - estudos de segurança pós-autorização

PEI - Paul Ehrlich Institut

PRAC - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

RAM – reação adversa ao medicamento

RWD - dados do mundo real

RWE - evidência do mundo real

TUKIJA - National Committee on Medical Research Ethics

UE - União Europeia

1 Introdução

Os ensaios clínicos randomizados (ECRs) constituem o “gold-standard” para determinar a eficácia e segurança de novas intervenções e tratamentos. Durante o desenvolvimento clínico inicial, ensaios randomizados, cuidadosamente desenhados através de diversas fases que exploram objetivos específicos, e utilizando *endpoints* precisos, com um poder estatístico adequado, são vitais para estabelecer a segurança e eficácia de novos medicamentos, e garantir a sua aprovação pela parte das agências reguladoras (Figura 1). Estes ensaios são desenhados de maneira a minimizarem qualquer risco de ameaças ou vieses à sua validade interna, garantindo que as diferenças de resultados entre o medicamento experimental e o placebo são clinicamente comprovadas.

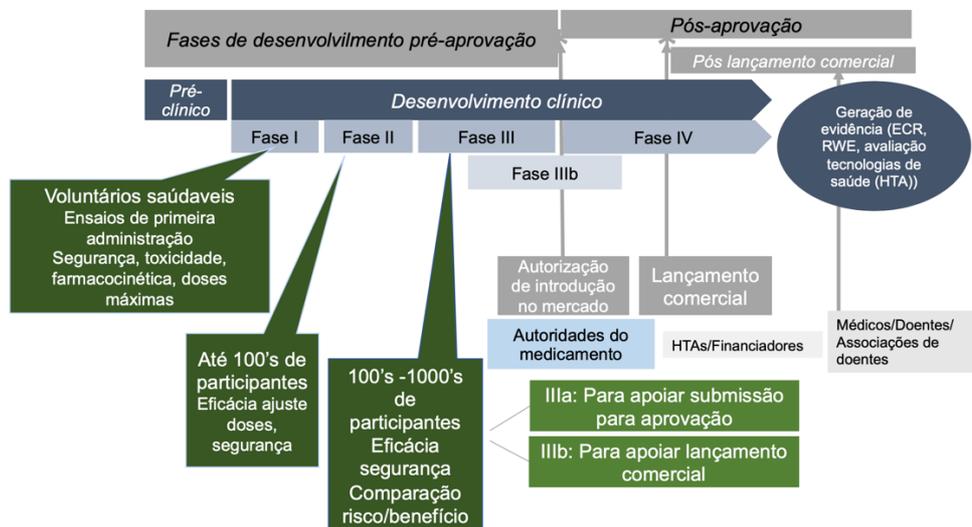


Figura 1 – Ciclo de desenvolvimento de um medicamento

Para isso, os participantes do ensaio são aleatoriamente alocados ao braço que recebe o medicamento experimental (ou outra intervenção terapêutica), ou ao braço placebo ¹. A chave do sucesso dos ECRs é a sua excelente validade interna, que deriva da randomização. No entanto, os resultados dos ECRs podem ser de uso limitado em muitos contextos da prática clínica, além de que sofrem de várias limitações. Estas limitações podem estar relacionadas com a baixa validade interna ou externa, questões sobre o plano de análise estatística, viés de publicação, baixa ou nula representação de grupos de risco ou de uma amostra representativa da população geral, ou curta duração não permitindo quantificar o legado das intervenções ao longo do tempo (Tabela 1). Por exemplo, os participantes selecionados para os ECRs são diferentes da população geral, devido à aplicação de critérios de inclusão e exclusão bastante restritos. Assim, muitos participantes idosos são excluídos dos ECRs. A população idosa é largamente sub-representada nos ECRs apesar de

estes serem os doentes a quem são prescritos mais medicamentos, em que mais existem comorbilidades, e alterações de farmacocinética². Um estudo recente demonstrou que em aprovações da Food and Drugs Administration (FDA), incluindo as dez classes de fármacos mais prescritos, em que existem contra-indicações à sua prescrição a idosos, ou que apresentam diferenças de farmacocinética nesta população, a disponibilidade de informação sobre a segurança e eficácia dos ensaios que levaram à sua aprovação não mudou significativamente no período 1970-2018³. Entre as razões para a sub-representação da população idosa em ECRs está o uso arbitrário de limites de idade e critérios de exclusão para condições prevalentes nesta população³. As grávidas encontram-se igualmente sub-representadas nos ECRs. A extrapolação de resultados de ensaios efetuados com homens e mulheres não-grávidas origina resultados com muitas incertezas, visto que as grávidas metabolizam os fármacos de maneira diferente, o que faz com que a extrapolação da farmacocinética e farmacodinâmica seja difícil⁴.

O ambiente altamente controlado de um ECR é também outro entrave à sua validade externa. A sua replicação no contexto clínico diário é difícil por diversas razões. Um das razões reside no facto de existirem protocolos com regimes de monitorização estritos, compostos por frequentes visitas de seguimento, e apoio extra para que os participantes atinjam a *compliance* em relação à adesão aos tratamentos e prolonguem a sua permanência no ensaio⁵. Os participantes recrutados em ECRs tendem a demonstrar uma adesão maior aos tratamentos a que são submetidos do que outros doentes na prática clínica. Além disso, em geral, têm menos comorbilidades de maneira a limitar o impacto dos riscos da intervenção na sua saúde⁶. Muitos ECRs são afetados pela descontinuação e *drop-off* de participantes. Isto é especialmente importante quando são ensaios de longa-duração⁷. A descontinuação dos doentes nos ensaios pode levar à erosão da validade científica dos estudos, e colocar em risco a sua validade⁸. Um estudo recente demonstrou que um em cada quatro ECRs publicamente financiados era descontinuado prematuramente devido a um recrutamento lento, e que 70% dos ECRs descontinuados não eram publicados em revistas científicas indexadas revistas por pares⁹. Além disso, é notório que os ECRs são caros, utilizam muitos recursos e levam bastante tempo a completar¹⁰.

Assim, e considerando o atual paradigma de estabelecer a eficácia e segurança das novas terapias com base nos ECRs, é importante reconhecer as suas limitações, conforme descrito anteriormente. Estas limitações têm pressionado as agências reguladoras do medicamento a encontrarem um equilíbrio entre a rápida aprovação e acesso a novas terapias inovadoras e a necessidade de se obterem dados robustos e compreensivos sobre os reais benefícios e riscos¹⁰. Isto é especialmente verdade para os riscos de segurança relacionados com o uso do medicamento. Na altura da introdução de um novo medicamento no mercado comercial, não é possível ter informação exaustiva sobre a segurança do medicamento, visto que esta se baseia nos dados observados nos ECRs. Por exemplo, eventos adversos são difíceis de detetar durante os ECRs. Com efeito, os eventos adversos que ocorram em menos de 1/1000 participantes são difíceis de

detetar durante os ECRs. Um exemplo ilustrativo é o caso do anti-inflamatório bromofenac, que se veio a descobrir causar hepatotoxicidade, sendo esta fatal a 1 em cada 20000 doentes que tomaram o medicamento. Para que esta reação adversa ao medicamento fosse detetada atempadamente, os ECRs teriam de ter conseguido recrutar 60000 participantes¹¹. Além disso, nem todos os tipos de reações adversas ao medicamento (RAM) conseguem ser previstas, tais como as reações do tipo idiossincrático¹². Os ECRs com elevado número de participantes com um seguimento longo não são viáveis devido aos elevados custos associados, além de que retardariam o acesso a terapias inovadoras². O verdadeiro benefício terapêutico e a efetividade de novas terapias são muitas vezes desconhecidos aquando da aprovação de novos medicamentos. Assim sendo, e de maneira a equilibrar o acesso a novas terapias onde existe ainda algum grau de incerteza mas que demonstrem já benefícios, têm sido criados novos requisitos de farmacovigilância no pós-comercialização¹³. Esta tem sido uma das razões primordiais do grande crescimento de estudos sem intervenção (ESI) ^{14,15}.

Cada vez mais, as agências reguladoras e de avaliação de tecnologias de saúde, assim como os financiadores dos sistemas de saúde (público ou privados) tomam muitas das suas decisões baseados em bastantes incertezas. Existe uma necessidade crescente de complementar a informação fornecida por ECRs com dados de outras fontes, tais como de estudos que “observam” o que se passa no mundo real, fazendo, então, a ponte no que foi já definido como o “gap de eficácia-efetividade”¹⁰. Muitos destes *stakeholders* olham hoje em dia para ESI como uma ferramenta importante para estabelecer uma base de evidência mais sólida, assim como fazer comparações de efetividade entre diferentes produtos que se encontrem já no mercado ¹⁶. Os ESI podem ajudar a entender melhor as associações causais entre tratamentos e resultados de interesse. Em suma, os ESI podem gerar hipóteses ao avaliar exposições ainda não testadas, ou revelar os padrões de cuidado e relações que não teriam sido descobertas num ambiente não controlado, como o dos ECRs ¹⁷. Os ESI são desenvolvidos na fase pós-comercialização quando se pretende gerar evidência sobre o medicamento, tal como ilustrado na Figura 1. São ferramentas importantes em tomadas de decisão em saúde porque coligem dados obtidos do mundo real (*real world data* - RWD). RWD é um termo que agrega os dados sobre os efeitos das intervenções em saúde (por exemplo, benefício, risco, uso de recursos) que não são recolhidos no contexto dos ECRs. Estes dados são recolhidos tanto retrospectivamente como prospetivamente de observações da prática clínica. Estes dados incluem *outcomes* clínicos e económicos, *outcomes* reportados por doentes, qualidade de vida em saúde, entre outros. Os dados de RWD podem ser recolhidos de muitas fontes, incluindo de registos, registos eletrónicos de saúde, bases de dados administrativas (tais como as de dispensa em farmácia, por exemplo), assim como de dados obtidos em redes sociais e dispositivos móveis (*wearables*) ou aplicações de telemóvel¹⁶. Os dados de RWD, após análise, dão origem à evidência do mundo real (*real world evidence* - RWE). Nos últimos anos

verificou-se um grande desenvolvimento na utilização de ESI, especialmente como requisitos regulamentares após a aprovação dos medicamentos¹⁵.

No entanto, na União Europeia (UE), e não obstante os desenvolvimentos registados no campo de RWD/RWE nos últimos anos, não existe um quadro legislativo comum para ESI. Isto leva a diferenças no que respeita ao que constitui um ESI em cada Estado-Membro, assim como a documentação e prazos para obter aprovação regulamentar.

Este trabalho tem como objetivo apresentar o enquadramento regulamentar dos ESI nalguns países europeus selecionados devido à sua importância e localização geográfica, bem como analisar as regras de submissão e aprovação regulamentar em cada país. Pretende-se ainda descrever quais os documentos necessários, os diferentes prazos, os diferentes organismos envolvidos neste processo. Após esta análise, serão detalhadas as possíveis lacunas e principais vantagens dos processos de submissão em cada país, além de propostas para a melhoria do processo ao nível europeu.

Table 1. Strengths and Limitations of Research Methodologies		
Research Methodology	Strengths	Limitations
Randomized controlled trial	<ul style="list-style-type: none"> Strong internal validity Randomization Control groups Prespecified, well-defined end points Blinding 	<ul style="list-style-type: none"> Weak external validity and generalizability Unrepresentative patient population Does not capture late, long-term, and patient-centered outcomes Use of surrogate end points Time and resource requirements
Observational study	<ul style="list-style-type: none"> Strong external validity and generalizability Representative patient populations Captures changes in medical practice and uncommon events Study topics hard to randomize Time and resource requirements 	<ul style="list-style-type: none"> High risk of bias Lack of randomization No control groups Impossible to blind Often conducted retrospectively

Tabela 1 – Vantagens e limitações de ECRs versus ESI¹⁷.

2 Enquadramento Regulamentar

2.1 Legislação europeia

Antes do início de qualquer estudo com intervenção, as agências reguladoras e as comissões de ética devem dar a sua aprovação ao início do estudo. A documentação que é exigida aos promotores encontra-se detalhada na Diretiva dos Ensaio Clínicos 2011/20/EC¹⁸ (CTD), assim como nos documentos orientadores CT-1¹⁹, e suas transposições nacionais, e mais recentemente no Regulamento Europeu dos Ensaio Clínicos (CTR) 536/2014²⁰. No entanto, o mesmo não acontece para os ESI. Não existe nenhuma Diretiva ou Regulamento Europeu que defina claramente os procedimentos e a documentação necessária para este tipo de estudos. Devido à falta de uma legislação harmonizada à escala europeia, existe uma necessidade de orientação sobre como os promotores e investigadores devem garantir a segurança dos participantes nestes estudos, assegurando a recolha de dados de alta qualidade. Devem assim ser consultadas diversas definições e regulamentos.

2.1.1 Regulamento (UE) N.º 536/2014 relativo aos ensaios clínicos para uso humano (CTR)²⁰

No Artigo 1º, é referido que o presente regulamento não é aplicável a estudos sem intervenção. O Regulamento tipifica no Artigo 2º, 2.4 o que é definido como um ESI: “um estudo clínico que não seja um ensaio clínico”.

De acordo com o Artigo 2º, 2.1 um estudo clínico é definido como *qualquer investigação relacionada com seres humanos destinada:*

- a) *A descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos;*
- b) *A identificar quaisquer reações adversas a um ou mais medicamentos; ou*
- c) *A estudar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção de um ou mais medicamentos; com o objetivo de apurar a segurança e/ou eficácia desses medicamentos;*

Um ensaio clínico é definido no Artigo 2º, 2.2 como sendo um estudo clínico que satisfaz qualquer uma das seguintes condições:

- a) *A aplicação ao sujeito do ensaio de uma determinada estratégia terapêutica é decidida antecipadamente, não se inserindo na prática clínica normal no Estado-Membro em causa;*
- b) *A decisão de prescrever o medicamento experimental é tomada ao mesmo tempo que a decisão de incluir o sujeito do ensaio no estudo clínico; ou*
- c) *A aplicação ao sujeito do ensaio de procedimentos de diagnóstico ou de monitorização complementares em relação à prática clínica normal;*

Assim, e recorrendo ao documento de Perguntas e Respostas sobre o Regulamento Europeu dos Ensaio Clínicos N.º 536/2014 ²¹:

1.7 Pergunta: O que pode ser considerado como um "estudo sem intervenção"?

15. Resposta: De acordo com o artigo 1º do Regulamento de Ensaio Clínicos, os estudos sem intervenção estão excluídos do âmbito de aplicação do presente regulamento.

16. Um "estudo sem intervenção" é definido no artigo 2(2)(4) do Regulamento dos Ensaio Clínicos como "um estudo clínico que não seja um ensaio clínico".

17. Assim, é um estudo sem intervenção se não preencher nenhuma das seguintes condições que definem um ensaio clínico (de acordo com o Artigo 2 (2)(2) do Regulamento de Ensaio Clínicos:

a) a afetação do sujeito a uma determinada estratégia terapêutica é decidida antecipadamente e não se enquadra na prática clínica normal do Estado-membro em causa;

b) a decisão de prescrever os medicamentos experimentais é tomada juntamente com a decisão de incluir o sujeito no estudo clínico; ou

c) os procedimentos de diagnóstico ou monitorização para além da prática clínica normal são aplicados aos sujeitos.

Destas definições podemos concluir que os ESI seguem procedimentos clínicos e as avaliações definidos na prática clínica habitual. Segundo o Regulamento, Artigo 2º (6), a prática clínica normal é definida como "o regime de tratamento normalmente seguido para tratar, prevenir ou diagnosticar uma doença ou afeção".

O documento de perguntas frequentes também disponibiliza em anexo um algoritmo que deve ser consultado para determinar o tipo de estudo.

2.1.2 Diretiva dos Ensaio Clínicos 2001/20/EC (CTD)

Na Diretiva Europeia dos Ensaio Clínicos 2001/20/EC ¹⁸, Artigo 2 (c) podemos encontrar a seguinte definição:

Estudo no âmbito do qual o ou os medicamentos são receitados da forma habitual, de acordo com as condições previstas na autorização de colocação no mercado. A sujeição do paciente a determinada estratégia terapêutica não é previamente fixada por um protocolo de ensaio, antes depende da prática corrente e a decisão de receitar o medicamento está claramente dissociada da decisão de incluir ou não o paciente no estudo. Não deverá ser aplicado aos participantes qualquer outro procedimento complementar de diagnóstico ou de vigilância e serão utilizados métodos epidemiológicos para analisar os dados recolhidos.

Assim, pode-se descrever um ESI como um estudo em que o(s) medicamento(s) é (são) prescrito(s) independentemente da inclusão do participante no estudo e como parte de uma estratégia terapêutica, incluindo procedimentos de diagnóstico e monitorização, que não é decidida antecipadamente por um protocolo de estudo, mas é aplicada de acordo com a prática clínica atual. Como tal, estes estudos procuram compreender a utilização de um produto comercializado em condições reais, incluindo risco/benefício, utilização de recursos de cuidados de saúde, e satisfação do doente/responsável pelo tratamento, entre outros.

Define-se como um ESI se os requisitos forem cumulativamente cumpridos:

1. o medicamento é prescrito da forma habitual, de acordo com os termos da autorização de introdução no mercado;
2. a afetação do doente a uma determinada estratégia terapêutica não é decidida antecipadamente por um protocolo de ensaio, mas enquadra-se na prática corrente e a prescrição do medicamento é claramente separada da decisão de incluir o doente no estudo; e
3. não são aplicados procedimentos adicionais de diagnóstico ou monitorização aos doentes e são utilizados métodos epidemiológicos para a análise dos dados recolhidos

Os ESI são definidos pela abordagem metodológica utilizada e não pelos objetivos científicos. Os ESI incluem investigação de bases de dados ou revisão de registos onde todos os eventos de interesse já ocorreram (podem-se incluir estudos de desenho epidemiológico de caso-controlo, transversais, de coorte e outros desenhos de estudo que façam uso secundário de dados). Os ESI incluem também estudos que envolvem a recolha de dados primários (por exemplo, estudos prospetivos e registos em que os dados recolhidos derivam de cuidados clínicos de rotina), desde que as condições acima referidas sejam cumpridas. Nestes estudos, podem ser realizadas entrevistas, questionários e amostras de sangue como prática clínica habitual ²².

A CTD está em processo de ser substituída pelo Regulamento Europeu. No entanto, a definição de estudo clínico sem intervenção ainda é a mais aceite, visto que a Diretiva foi transposta para as diferentes legislações nacionais sobre ensaios clínicos.

Apesar de serem específicas para ESI, a CTD e CTR são os documentos mais importantes a considerar no momento da classificação de um estudo. No entanto, deve sempre ser considerada outra legislação e normas orientadoras:

2.1.3 Regulamento (UE) n. ° 2016/679 (GDPR)

O Regulamento Geral de Proteção de Dados (GDPR) é o quadro legal que estabelece diretrizes para a recolha, tratamento e proteção de dados pessoais dentro e fora da UE, desde que os dados em causa ou recolhidos na UE sejam usados. Especifica a base legal do tratamento de dados (artigo 6.º) e delinea as proibições de tratamento de categorias especiais de dados, tais como dados de saúde e genéticos (artigo 9.º), estabelece as condições de consentimento (artigo 7.º), delinea os direitos individuais das pessoas em causa (artigos 13.º-22.º), e fornece às pessoas em causa um mecanismo para fazer valer os seus direitos (artigos 77.º-84.º)²³.

2.1.4 Diretiva 2010/84/EU e Regulamento (UE) n.º 1235/2012

A Diretiva 2010/84/EU²⁴ e o Regulamento N.º 1235/2010²⁵ vieram alterar o sistema europeu de farmacovigilância que havia sido estabelecido pela Diretiva 2011/83/EC. As alterações entraram em vigor em 2012 e tiveram um impacto profundo no funcionamento do sistema de farmacovigilância e também na própria regulação do medicamento a jusante e montante da autorização de introdução no mercado (AIM). Entre outras medidas, foi tornado obrigatório um plano de gestão de risco (RMP) para todos os novos produtos; as medidas de segurança pós-introdução no mercado foram melhoradas, com a introdução de estudos de segurança pós-autorização (PASS) e estudos de eficácia pós-autorização (PAES), que se tornaram também vinculativos.

A nova legislação também introduziu maior clareza na supervisão pelas autoridades dos PASS sem intervenção: se o estudo for realizado em apenas um dos Estados-Membro, então este é responsável pela supervisão nacional; enquanto se o estudo for multinacional, multicêntrico então o Comité de Avaliação do Risco e Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) tem supervisão sobre o protocolo de investigação, assim como análise dos seus resultados. Estas alterações legislativas criaram o PRAC no âmbito da EMA, com competências na avaliação dos Relatórios Periódicos de Segurança (PSUR), *referrals*, PASS e PAES, gestão e comunicação do risco, deteção e avaliação de sinais de segurança e efetividade das medidas de minimização de risco (RMM)²⁶.

2.1.5 Boas Práticas de Farmacovigilância (GVP)

As boas práticas de farmacovigilância (GVP) são um conjunto de medidas elaboradas para facilitar o desempenho da farmacovigilância na UE. As GVP aplicam-se aos titulares de AIM, à EMA e às autoridades reguladoras de medicamentos nos Estados-Membros da UE. Abrangem os medicamentos autorizados centralmente através da Agência, bem como os medicamentos autorizados a nível nacional.

De especial interesse é o Módulo VIII, e a adenda a este Módulo. Este módulo fornece orientações para a realização de estudos PASS. Os PASS podem ser ensaios clínicos (e aí a legislação aplicável é a CTD e/ou o CTR) ou ESI. O Módulo VIII foca-se em orientações sobre PASS sem intervenção. Um PASS é definido na Diretiva 2001/83/CE, no Artigo 1º (15) (DIR) como um estudo farmacoepidemiológico ou um ensaio clínico efetuado em conformidade com os termos da

AIM, destinado a identificar ou quantificar um risco de segurança associado a um medicamento autorizado. Um PASS sem intervenção pode ser:

- imposto como uma obrigação em conformidade com o artigo 9(4)(cb) e o artigo 10a(1)(a) do Regulamento 726/2004 e com o artigo 21a(b) e o artigo 22a(1)(a) da Diretiva 2001/83/EC (categoria 1 dos estudos no Módulo V da GVP);
- imposto como obrigação específica no âmbito de uma autorização de comercialização concedida em circunstâncias excepcionais (categoria 2 dos estudos no Módulo V do GVP);
- exigido no plano de gestão de riscos (RMP) para investigar uma preocupação de segurança ou para avaliar a eficácia das atividades de minimização de riscos (categoria 3 dos estudos no Módulo V do GVP); ou
- Conduzido voluntariamente por um titular da autorização de introdução no mercado.

Um PASS sem intervenção deve ser conduzido de acordo com as seguintes disposições (Tabela 2):

- Artigo 107 (m) da Diretiva 2001/83/EC para PASS sem intervenção iniciado, gerido ou financiado por um titular de AIM voluntariamente ou de acordo com as obrigações impostas;
- Artigo 107 (n-q) do Regulamento 726/2014, artigo 28b e pelo Artigo 36-38 do Regulamento 1235/2012 para PASS sem intervenção, conduzido em conformidade com uma obrigação imposta por uma autoridade competente da UE (categorias 1 e 2 de estudos no Módulo V do GVP).

Tabela 2 – Classes de PASS (adaptado de GVP Módulo V)

	Type of activity	In annex II of MA (CAPs only)	Study category (PhV plan)	Status	Supervised under	
					Article 107m	Article 107 n-q
Imposed PASS	"Interventional"*	Yes, in annex IID	1	Mandatory and subject to penalties	No	No
	Non-interventional	Yes, in annex IID			Yes	Yes
Specific obligation	"Interventional"*	Yes, in annex IIE	2	Mandatory and subject to penalties	No	No
	Non-interventional	Yes, in annex IIE			Yes	Yes
Required	"Interventional"*	No	3	Legally enforceable	No	No
	Non-interventional	No			Yes	No

*Clinical interventional studies are subject to the requirements of Directive 2001/20/EC. Non-clinical interventional studies are subject to the legal and ethical requirements related to the protection of laboratory animals, and Good Laboratory Practice as appropriate.

2.2 Outras Orientações

2.2.1 Rede Europeia de Centros de Farmacoepidemiologia e Farmacovigilância (ENCePP)

A Rede Europeia de Centros de Farmacoepidemiologia e Farmacovigilância (ENCePP) é uma iniciativa da EMA que visa aumentar a capacidade de investigação, assim como melhorar o conhecimento da segurança e efetividade dos medicamentos ao longo do seu ciclo de vida. A ENCePP providencia diversos documentos de suporte ao desenvolvimento de ESI. Estes incluem um Código de Conduta, um guia sobre normas de investigação metodológica, e uma Checklist para protocolos de estudo. Todos estes são citados no Módulo VIII das GVP. A ENCePP também aloja uma base de dados de estudos onde os promotores ou investigadores registam os seus PASS em conformidade com as disposições sobre transparência da legislação sobre farmacovigilância - o Registo PAS da UE. Este registo está aberto a ESI que sejam realizados noutras partes do globo²⁷.

2.2.2 Boas Práticas Farmacoepidemiológicas (GPP)

As Boas Práticas Farmacoepidemiológicas (GPP) servem para ajudar os investigadores em questões relacionadas com o planeamento, condução e interpretação da investigação farmacoe epidemiológica. As GPP destinam-se a ser amplamente aplicados a todos os tipos de investigação farmacoe epidemiológica. Estas diretrizes foram desenvolvidas e divulgadas por várias organizações, tais como a Sociedade Internacional de Farmacoepidemiologia (ISPE) e várias agências reguladoras, tais como a EMA e a ENCePP. Asseguram que a investigação cumpre padrões de alta qualidade na conceção, implementação e elaboração de relatórios de estudo²⁸.

2.3 Legislação dos diferentes Estados-Membros da UE

Visto que não existe legislação harmonizada ao nível da UE quanto ao processo para a submissão de ESI (além da aprovação prévia dos protocolos de PASS), é importante a familiarização com o quadro regulamentar dos Estados-Membros quando se trata de um estudo multinacional, multicêntrico. Alguns Estados-Membros exigem a apresentação do protocolo de investigação às autoridades reguladoras, além de submissão às comissões de ética locais. Apesar de a maioria dos ESI não terem a obrigatoriedade de registo no Registo Pós-Autorização da UE, com exceção dos estudos PASS, alguns Estados-Membros podem exigir o registo em bases de dados locais, pelo que os promotores devem procurar confirmar este requisito.

3 Tipos de ESI

A investigação é geralmente considerada como primária ou secundária. A investigação primária baseia-se em dados recolhidos expressamente para esse fim. A investigação secundária utiliza fontes de dados que não são recolhidas com uma única finalidade de investigação³⁴.

A investigação primária pode ser categorizada de diferentes formas. Esta categorização pode incluir a natureza temporal da conceção do estudo (retrospectiva ou prospetiva), a capacidade de usar os resultados do estudo (básica ou aplicada), finalidade de investigação (descritiva ou analítica), finalidade (prevenção, diagnóstico ou tratamento), ou papel do investigador (sem ou com intervenção).

No caso dos ECRs, a aleatorização é utilizada com a intenção de que a única diferença entre os grupos expostos e não expostos seja o próprio tratamento. Quaisquer diferenças nos resultados podem ser atribuídas ao efeito do tratamento. Ao contrário dos estudos experimentais em que a exposição é atribuída pelo investigador, nos ESI o investigador não desempenha qualquer papel em relação aos grupos expostos e aos não expostos³¹.

Dentro da investigação primária existem estudos sem intervenção e estudos com intervenção (Figura 2).

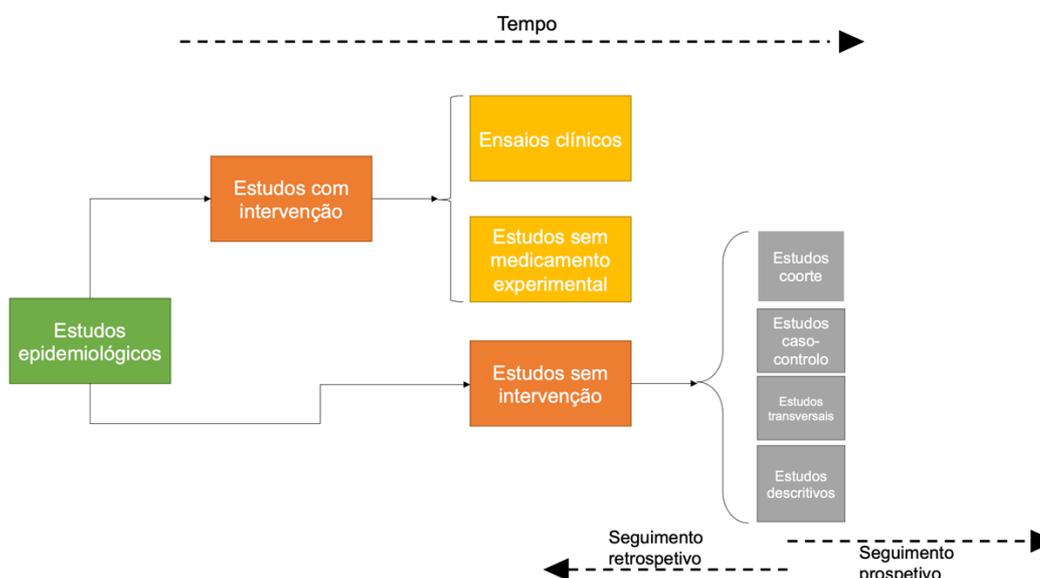


Figura 2 – Tipos de desenho de estudo epidemiológico.

ESI, também chamados estudos observacionais, são aqueles em que o investigador efetua qualquer intervenção sobre os participantes no estudo, mas sim observa as relações naturais entre fatores e resultados. Os estudos com intervenção, também chamados estudos experimentais, são aqueles em que o investigador intercede como parte da conceção do estudo. Os estudos com intervenção podem utilizar ou não um medicamento experimental (Figura 2). Além disso, os desenhos de estudo podem ser classificados pelo papel que o tempo desempenha na recolha de

dados, seja retrospectiva ou prospectiva. Os estudos retrospectivos são aqueles em que os dados são recolhidos no passado, quer através de registos criados nessa altura, quer pedindo aos participantes que se lembrem das suas exposições ou resultados. Os estudos retrospectivos não podem demonstrar a temporalidade com tanta facilidade e são mais propensos a diferentes enviesamentos, particularmente o viés de recordação. Os estudos prospectivos seguem os participantes ao longo do tempo, recolhendo dados no processo. Os estudos prospectivos são menos propensos a alguns tipos de enviesamento e podem demonstrar mais facilmente que a exposição precedeu a doença, sugerindo assim mais fortemente a causa. A escolha de um desenho de estudo depende de muitos fatores, incluindo investigações prévias, disponibilidade de participantes no estudo, financiamento, e restrições de tempo.

Tanto os estudos de desenho experimental como sem intervenção incluem três elementos principais:

- 1) definição e medida da exposição em dois ou mais grupos;
- 2) medida do(s) resultado(s) de saúde nestes mesmos grupos;
- 3) comparação estatística feita entre grupos para avaliar potenciais relações entre a exposição e o resultado, todos eles definidos pelo investigador.

O desenho de estudo epidemiológico dos ESI dividem-se geralmente em três categorias, apesar de outros desenhos poderem ser empregues: estudos de coorte, estudos transversais e estudos de caso-controlo. Existem também estudos baseados em registos.

3.1 Estudos de coorte

Os estudos de coorte podem ser prospectivos ou retrospectivos. Estes avaliam normalmente a incidência, causa e prognóstico de certas condições/resultados. Em estudos de coorte prospectivos, os participantes são monitorizados até que ocorra um resultado relevante, sendo os dados recolhidos sobre potenciais fatores de risco. Em estudos de coorte retrospectivos, a metodologia é a mesma, mas os dados já foram recolhidos para um objetivo separado e é realizada uma análise post-hoc.

Um estudo de coorte bem concebido pode fornecer resultados robustos. As vantagens dos estudos de coorte incluem a capacidade de avaliar uma vasta gama de fatores de risco, incluindo aqueles em que um ECR pode não ser ético. Estes estudos também permitem que vários resultados possam ser monitorizados em simultâneo. A cronologia do estudo também permite uma distinção clara entre causa e efeito (ao contrário dos estudos transversais), embora isto também signifique que a perda de seguimento pode afetar significativamente os resultados, e para o estudo de exposições raras pode ser ineficiente. Os estudos de coorte retrospectivos podem ser realizados de forma rápida e pouco dispendiosa em comparação com os ECRs, uma vez que os dados já foram recolhidos. Contudo, os estudos de coorte retrospectivos podem sofrer de dados limitados ou em

falta, menor capacidade de recolha de dados (se as variáveis de interesse não tiverem sido tidas em conta ou recolhidas) e enviesamento de recolha, todos eles com desvantagens distintas. As desvantagens incluem também a necessidade de um tamanho de amostra grande e a duração potencialmente longa do seguimento do desenho do estudo, resultando num esforço dispendioso.

3.2 Estudos transversais

Os estudos transversais envolvem a avaliação de um único grupo de indivíduos num único momento, em que o tratamento e os resultados são determinados simultaneamente. São tipicamente utilizados para avaliar a prevalência e inferir causas ou resultados. Os estudos transversais podem ser realizados de forma relativamente rápida e pouco dispendiosa em comparação com os ECRs, e podem avaliar resultados múltiplos em simultâneo. São, portanto, recolhidos num único momento; sendo difícil distinguir claramente causa e efeito – por exemplo, os doentes que desenvolvem um dos resultados em estudo, mas morrem antes do fim do estudo não são capturados, e são suscetíveis a enviesamentos de seleção. Este método é também pouco eficiente para o estudo de doenças raras porque, mesmo em amostras de grande dimensão, pode haver poucos ou nenhuns doentes com a doença. Além disso, os estudos transversais são frequentemente completados com questionários, que têm problemas inerentes, incluindo baixas taxas de resposta e suscetibilidade a várias fontes de enviesamento.

3.3 Estudos de caso-controlo

Ao contrário dos estudos de corte e transversais, os estudos de caso-controlo são geralmente realizados retrospectivamente. Os doentes que desenvolvem o resultado de interesse são comparados com um grupo de controlo que não desenvolveram esse resultado, e a exposição ao tratamento ou outros fatores são avaliados a partir do historial médico para determinar a causalidade. Uma vez que a população de doentes é selecionada com base no resultado, os estudos de caso-controlo são especialmente úteis no estudo de doenças raras ou com uma longa latência entre exposição e doença, embora o estudo se limite à investigação de um único resultado. Podem também considerar muitas variáveis em simultâneo, proporcionando uma forma eficiente de identificar potenciais fatores de causa de resultados específicos. No entanto, os estudos de caso-controlo são frequentemente conduzidos por uma entrevista, o que os torna suscetíveis a vieses de amostragem (por exemplo, recrutamento de casos ou controlos de fontes únicas), vieses de observação e vieses de recordação (por exemplo, casos com maior probabilidade de recordação de exposições passadas do que controlos por terem considerado a causa da condição). Devido a estas limitações, os resultados dos estudos de caso-controlo são mais utilizados para a geração de hipóteses. Atualmente, tentam-se ultrapassar algumas destas limitações através do uso de bases dados com os dados já colhidos. Um uso deste tipo de estudos é o que utiliza os ficheiros médicos dos doentes, especialmente se forem eletrónicos (*health medical records*), apesar de um dos

potenciais problemas poder ser a falta de alguns dados que não forem definidos ou capturados aquando a criação do ficheiro médico.

3.4 Registos

Os registos de doentes permitem estudos de coorte sem intervenção. São tipicamente estudos prospetivos (apesar de se poderem desenhar estudos retrospectivos partindo de registos) que envolvem uma recolha de dados normalizada e contínua num contexto real para cumprir um objetivo específico pré-definido, onde a gestão do tratamento e dos cuidados é determinada pelo participante e pelo prestador de cuidados em vez do protocolo de estudo. Idealmente, a recolha de dados de registo é uniforme para todos os participantes, incluindo o tipo, método e frequência da recolha. A informação é então recolhida numa base de dados central do registo para análise.

As vantagens dos registos incluem a capacidade de recolher dados sobre uma população de doentes muito maior e mais diversificada, com potencial para um período de seguimento mais longo. Isto fornece dados que refletem melhor uma população do mundo real e permite o estudo de resultados a mais longo prazo, incluindo a identificação de resultados de segurança mais raros. Os estudos de registo também envolvem poucas ou nenhuma visitas, avaliações ou procedimentos necessários em centros especializados, porque os dados são recolhidos pelo médico assistente como parte da prática médica habitual. Além disso, os registos estão por vezes ligados a outras bases de dados, o que pode permitir a avaliação de resultados separados, tais como a utilização dos cuidados de saúde e a mortalidade. Estes fatores tornam os registos particularmente úteis para avaliar a história natural de uma doença; a segurança e efetividade no mundo real; o prognóstico e a qualidade de vida; a qualidade dos cuidados; e a relação custo-efetividade das estratégias de tratamento.

Os conceitos de "dados obtidos no mundo real" (RWD) e a "evidência do mundo real" (RWE) são cada vez mais utilizados no contexto regulamentar para denotar o uso secundário de dados observacionais e métodos farmacoepidemiológicos para a tomada de decisões regulamentares. Nos últimos anos, tem havido um forte aumento no pedido e desenvolvimento de estudos de registo por parte das agências reguladoras²⁹. Muitos estudos têm um desenho de coorte retrospectivo e utilizam bases de dados existentes³⁰. Um tipo de estudos que tem registado um grande crescimento tem sido os estudos PASS³¹. Também compromissos pós-comercialização (PMC) também pode ser exigido pela FDA. Devido a necessidades médicas não satisfeitas, certos medicamentos podem ser aprovados com um perfil de risco-benefício positivo, apesar de subsistirem algumas incertezas quanto ao seu perfil de segurança e eficácia. Nessas circunstâncias, os reguladores podem impor um PASS como condição para a autorização de introdução no mercado.

Os ESI usam métodos epidemiológicos para a análise de dados recolhidos, nomeadamente farmacoepidemiológicos. A farmacoepidemiologia é definida como o estudo em condições reais e sobre grandes populações, da utilização, eficácia e risco dos medicamentos. Estes estudos

permitem caracterizar as condições de utilização, utilização indevida, eficácia clínica, RAMs e risco de fármacos. Os estudos farmacoepidemiológicos são importantes quando existe informação limitada sobre a frequência das reações adversas causados pelo medicamento, bem como sobre a natureza dessas reações³². Estudos farmacoepidemiológicos avaliam os resultados da efetividade, segurança, tolerabilidade e adesão dos doentes a um medicamento, alcançando resultados relevantes a longo prazo³³. Cada vez mais, estes estudos também são usados para determinar a efetividade comparativa dos tratamentos.

No entanto, tal como com os ECRs, os ESI estas têm limitações inerentes. Os ESI são suscetíveis de erro, parcialidade e confusão que podem levar a descobertas ou conclusões incorretas³⁵. Os ESI podem sofrer de enviesamento de seleção. O viés de seleção e a confusão representam talvez o maior desafio na realização deste tipo de estudos. Um erro sistemático pode ser definido como qualquer fator que esteja relacionado não só com a intervenção (por exemplo, tratamento) mas também com o resultado e possa afetar ambos³⁵. Como não existe aleatorização dos participantes ESI, podem existir grandes diferenças observadas e não observadas nas características dos participantes entre os grupos de tratamento e controlo³⁶. Além disso, as variáveis desconhecidas, não medidos ou mal medidos podem constituir uma explicação alternativa³⁵.

Várias técnicas podem ser aplicadas ESI para mitigar as potenciais fontes de enviesamento. Estas incluem estratificação e respetiva correspondência, estratificação assimétrica, escalas de propensão, e técnicas de modelação estatística tais como regressão linear multivariável, regressão logística, ou regressão proporcional de Cox³⁵. Embora estes instrumentos possam ajudar a mitigar o enviesamento, permanecem limitações inerentes à conceção do estudo. Estas limitações devem ser consideradas ao conceber ou avaliar os resultados do estudo. Deve ocorrer uma avaliação crítica destes estudos³⁷. No entanto, estas limitações não tornam estes estudos menos relevante do que os dados fornecidos pelos ECRs. O primeiro objetivo na farmacovigilância é desenvolver hipóteses que sejam suficientemente informativas para justificar mais informações³⁸. Os ESI cumprem um papel importante no desenvolvimento destas novas hipóteses. Estes estudos estão mais próximos do uso real dos medicamentos, e têm uma maior heterogeneidade de populações e intervenções dos estudos. Desta forma, pode dizer-se que os ESI podem ser complementares aos ECRs³⁹. Embora ao nível da escala de evidência sejam inferiores ao dos ECRs, são cruciais na elucidação de muitas questões farmacoepidemiológicas⁴⁰.

4 Enquadramento Regulamentar em Países da União Europeia

4.1 Alemanha

4.1.1 Enquadramento Regulamentar

A Alemanha, como membro da UE, adota todos os procedimentos e regulamentos aplicáveis a nível europeu. A CTD, com as suas adaptações, encontra-se transposta na Lei do Medicamento (*Arzneimittelgesetz – AMG*). A tradução da Lei para língua inglesa encontra-se disponível na Internet ⁴¹.

Na seção 4, parágrafo 23, encontra-se disponível a definição de um ESI: *“um ESI é um estudo, no contexto do qual as conclusões resultantes do tratamento de pessoas com medicamentos são analisadas utilizando métodos epidemiológicos; o tratamento, incluindo o diagnóstico e a monitorização, não segue um protocolo de ensaio pré-determinado, mas resulta exclusivamente da prática médica atual; no que diz respeito a um medicamento que requer uma autorização de introdução no mercado ou a um medicamento que requer aprovação nos termos da seção 21a (1), este tipo de estudos é realizado, além disso, de acordo com as especificações relativas à sua utilização contidas na autorização ou aprovação de introdução no mercado.”*

As seções 63f e 63g, de forma similar à legislação europeia, definem os requisitos para PASS. Na seção 67 estão descritas as notificações a serem efetuadas a outros organismos, nomeadamente a Associação Federal de Médicos de Caixas de Seguros estatutárias (*Kassenärztliche Bundesvereinigung - KBV*), a Associação Federal Central das Caixas de Seguro de Saúde (*GKV Spitzenverband*), e a Associação de Seguros de Saúde Privados (*PKV - Verband der Privatkrankenversicherung*)

Os ESI na Alemanha incluem então diferentes tipos de estudos, tais como estudos PASS sem intervenção, estudos de segurança pós-comercialização (em alemão *“Anwendungsbeobachtung”*), assim como estudos usando métodos epidemiológicos tais como estudos de coorte, caso-controlo, ou estudos prospetivos usando registos ou outro método de captura de dados. Na Alemanha os seguintes ESI estão enquadrados na Lei do Medicamento alemão:

- Estudos de segurança pós-comercialização (*“Anwendungsbeobachtung (AWB)”*)
- Estudos PASS voluntários
- Estudos PASS impostos

Todos os outros tipos de ESI não são regulados pela lei federal e por isso não necessitam de ser notificados às autoridades federais reguladoras do medicamento (o *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)* e o *Paul-Ehrlich-Institut (PEI)*).

Quanto às CE, a seção 15 do Código de Conduta Profissional dos Médicos (*Berufsordnung für Ärzte*) descreve os requerimentos para a aprovação por parte das CE. Cada Estado federal da

Alemanha tem o seu próprio código profissional. Este código profissional é legalmente obrigatório e é regulado localmente por cada Câmara Estadual dos Médicos (*Landesärztekammer*), que são entidades de direito público e são constituídas em conformidade com a lei do respetivo Estado e detém de estatuto próprio⁴².

Os estudos AWB, assim como PASS impostos ou voluntários, devem ser registados nas bases de dados de acesso público geridas por uma das duas AC alemãs. A base de dados sobre AWB pode ser acedida em: <http://awbdb.bfarm.de>, enquanto a base de dados sobre os estudos comunicados à PEI pode ser acedida em: www.pei.de/db-awb.

4.1.2 Submissão Regulamentar

4.1.2.1 Autoridade Competente

Como referido, apenas um grupo de ESI necessitam de ser notificados às autoridades competentes federais. Todos os outros tipos de ESI não estão sujeitos à AMG, não necessitando submissão para aprovação ou notificação. Na Alemanha, existe duas AC - o Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) e o Paul-Ehrlich-Institut (PEI). O BfArM regula a maioria dos fármacos na Alemanha, assim como dispositivos médicos e dispositivos de diagnóstico in-vitro. O PEI regula os medicamentos biológicos, vacinas e outro tipo de medicamentos imunológicos.

- **Estudos de segurança pós-comercialização (em alemão, “Anwendungsbeobachtung” (AWB))**

São um subtipo de ESI descritos na secção 67, parágrafo 6 da AMG⁴¹. Estes estudos requerem uma notificação às autoridades federais do medicamento. A notificação deve ser submetida antes do início do ESI. A notificação às ACs deve incluir o início do começo e duração do estudo, localização e finalidade do estudo, bem como uma cópia do protocolo. Os protocolos não devem conter nenhum dado pessoal. A notificação é realizada através de um formulário eletrónico⁴³.

A notificação pode ser feita sequencialmente ou em paralelo com a submissão à CE. A notificação deve ser efetuada usando um formulário em língua alemão, que deve ser enviado por via eletrónica. O BfArM disponibiliza ainda uma extensa lista de Questões Frequentes⁴⁴.

Além da notificação às ACs, a notificação a outras entidades (PKV, GKV, GKV) é aplicável.

- **Estudos PASS**

- **Voluntários**

De acordo com a secção 63f de Lei do Medicamento, estudos PASS sem intervenção que são promovidos pela iniciativa do detentor de AIM requerem uma notificação às ACs, que pode ser efetuada sequencialmente ou em paralelo com a submissão à CE.

- **Impostos**

Regulados pela seção 63g da Lei do Medicamento, os PASS sem intervenção aos quais sejam impostos a um detentor de AIM, o protocolo deve ser submetido antes do início do estudo às ACs:

1. à AC nacional no caso de o ESI decorrer apenas no país;
2. ao Comité de Avaliação dos Riscos em Farmacovigilância (PRAC) no caso de um estudo se realizar em vários Estados-Membro da União Europeia

Neste caso, o estudo só pode ser iniciado após aprovação:

1. Da AC do território onde o estudo vai decorrer, que tem um período de 60 dias para aprovação. Uma versão preliminar do protocolo deve ser submetida;
2. Do Comité de Avaliação dos Riscos em Farmacovigilância (PRAC) no caso de se realizar em diversos Estados-Membro da União Europeia. Neste caso, o protocolo aprovado pelo PRAC deve ser notificado à AC.

A notificação a outras entidades é igualmente aplicável, de acordo com a seção 67 da Lei do Medicamento.

4.1.2.2 Comissão de Ética

É da responsabilidade do Investigador Principal (IP) solicitar aconselhamento jurídico profissional em conformidade com o Código de Conduta Profissional aplicável aos Médicos. A submissão pode ser feita em paralelo para várias CE. No entanto, é fortemente recomendado selecionar uma CE como "primeira CE com direito a voto" para uma submissão inicial. Esta recomendação está de acordo com os conselhos sobre estudos ESI multicêntricos publicados pelo Grupo de Trabalho das Comissões de Ética Alemãs ⁴⁵. Não existe uma definição legal de qual CE deve ser utilizada como "primeira CE de votação".

Os requisitos de submissão estão disponíveis na respetiva página Internet de cada CE. Em geral, um protocolo, assim como uma sinopse do protocolo em língua alemã, quaisquer documentos entregues aos participantes - formulários de consentimento informado, todas as informações relativas à proteção de dados, responsabilidade do investigador e do promotor, e a lista dos centros ligados aos investigadores participantes são necessários. A maioria das CE solicita, além disso, um formulário de pedido específico da CE, o formulário de recolha de dados (CRF) (versão preliminar), o CV do IP, formulários sobre o financiamento do estudo devidamente assinados, projeto de contrato incluindo o orçamento e confirmação da gestão da instituição relativamente à realização do estudo. A responsabilidade do IP relativamente à submissão pode ser delegada a uma pessoa autorizada (neste caso, a declaração de autorização escrita do PI deve ser inserida no pacote de submissão do CE). Oficialmente, o IP continuará a agir como requerente e algumas CE continuarão a enviar a sua correspondência ao IP.

Não há prazos para a revisão deste tipo de submissão. Cada CE envolvida no estudo pode também ter vários pedidos subsequentes antes de ser dado o parecer favorável. Se o estudo for submetido inicialmente a uma CE chamada "primeira votante" e tiver recebido um parecer positivo desta CE, normalmente as CE locais seguem o parecer da CE "primeira votante" e podem aprovar o estudo sem outras condições. No entanto, não há nenhum requisito legal para que as CE subsequentes sigam o parecer da CE de "primeira votante" e cada CE tem o direito de solicitar alterações.

A submissão à CE pode ser feita em paralelo com a notificação à AC, se necessário. Não se aplicam requisitos especiais aos diferentes tipos de ESI.

Existe um projeto-piloto para o processo coordenado de submissão à CE de ESI multicêntricos na Alemanha, que tem semelhanças com o processo usado na submissão de ECR⁴⁵. Se as respetivas CE não participarem neste projeto-piloto para o processo coordenado de submissão, então a apresentação à CE do ESI multicêntrico deve ser efetuada segundo os procedimentos já descritos.

Estudos que não tenham como objetivo a avaliação de um medicamento são classificados como "outros". Aqui podem-se tipificar estudos sobre preferências de doentes ou inquiridos a doentes ou profissionais de saúde. Nestes casos, o parágrafo 15 do Código de Conduta Profissional dos Médicos continua a ser aplicável, pelo que uma submissão à CE é requerida.

4.1.2.3 Outras Autoridades

Para estudos AWB, assim como PASS voluntários ou impostos, de acordo com a seção (artigo) 63f e 67, parágrafo 6 da Lei do Medicamento existem outras autoridades que devem ser notificadas. Após parecer favorável da CE devem ser efetuadas notificações por via eletrónica para a KBV, PKV e GKV.

4.2 Áustria

4.2.1 Enquadramento Regulamentar

A definição de um estudo ESI pode ser encontrada na Lei Austríaca dos Medicamentos (AMG) na seção 2a parágrafo 3. Esta definição implementa a definição presente na CTD⁴⁶. Na legislação austríaca lê-se:

"Estudo sem intervenção" significa uma investigação sistemática de especialidades farmacêuticas autorizadas em doentes, desde que tal se verifique:

- 1. medicamento patenteado é utilizado exclusivamente nas condições especificadas na autorização de introdução no mercado,*
- 2. o estudo sem intervenção não requer quaisquer medidas de diagnóstico ou terapêuticas adicionais além das necessárias e não impõe quaisquer encargos adicionais ao doente,*

3. *e a utilização de uma determinada estratégia de tratamento não está previamente especificada num protocolo de ensaio, está em conformidade com a prática médica e a decisão de prescrever o medicamento é claramente separado da decisão de inscrever um doente no ensaio.*

Os métodos epidemiológicos são utilizados para analisar os dados recolhidos. Os estudos não intencionais devem ser planeados e realizados de acordo com o estado da arte da ciência.

4.2.2 Submissão Regulamentar

4.2.2.1 Autoridade Competente

Um ESI precisa de ser notificado à AC (*Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen* - BASG) em formato eletrónico (na página inicial da AC) no caso de estarem a ser investigados medicamentos ou estarem a ser recolhidos dados relacionados com a segurança e eficácia dos medicamentos. Caso não sejam recolhidos dados relacionados com a eficácia ou segurança dos fármacos (por exemplo, questionários de doentes), não é necessária uma notificação. A notificação deve conter as seguintes informações:

- Nome e endereço do "responsável" (definido no Regulamento Nacional das Obrigações de Notificação para ESI como "qualquer pessoa em cujo nome é realizado um ESI"),
- O ESI é multinacional?
- O ESI é um compromisso pós-comercialização exigido pelas autoridades reguladoras?
- Nome/designação do(s) medicamento(s) com que o ESI será conduzido(s),
- Período de tempo planeado e regiões planeadas ("distritos políticos") do ESI
- Número planeado/esperado de participantes
- Os participantes serão informados sobre a sua participação no ESI?
- Descrição do ESI (objetivo(s) de estudo, método, etc.).
- Nome e morada dos médicos, dentistas, hospitais e/ou farmácias que estejam planeados em participar.
- Modelo do contrato que será assinado pelos médicos, dentistas e/ou farmacêuticos participantes e pelo "responsável" (conforme descrito acima), incluindo o pagamento previsto.
- Informação se o ESI foi submetido a um CE, e o seu voto positivo, se for dado.

O ESI pode ser iniciado imediatamente após a notificação se um parecer positivo da CE for enviado com a notificação. Se nenhum parecer da CE for enviado com a notificação, o ESI pode ser iniciado 21 dias após a notificação. Se a AC tiver quaisquer dúvidas quanto à admissibilidade do ESI, a AC pode solicitar ao "responsável" que envie o parecer de uma CE dentro deste prazo de

21 dias. Neste caso, o ESI só pode ser iniciado, quando um parecer positivo do CE é apresentado à AC.

As alterações substanciais de ESI devem ser notificadas à AC. PASS voluntários devem ser notificados no registo nacional da AC austríaca. Um PASS que foi imposto pelo PRAC não tem de ser notificado no registo nacional da AC austríaca. Neste caso, o protocolo, assim como a autorização do PRAC devem ser submetidos.

4.2.2.2 Comissão de Ética

Um voto da CE para um ESI não é legalmente exigido. No entanto, o envolvimento de uma CE é fortemente recomendado pelas autoridades. No entanto, visto que o parecer da CE não é legalmente exigido, também os prazos de aprovação não estão definidos.

Quanto à identificação de uma CE competente, é necessário considerar que, de acordo com a secção 6 da portaria NIS VO ⁴⁷ a avaliação de um ESI é da responsabilidade exclusiva de uma CE. Apenas 7 CE principais estão especificamente nomeadas na Áustria com o estatuto de avaliadoras de ESI. De uma perspetiva puramente legal, qualquer CE principal pode ser escolhida. Contudo, uma vez que as CE principais devem julgar a prática médica comum local, a proximidade regional do PI deve ser tida em conta.

Uma lista de todas as CEs austríacas pode ser encontrada no site da Internet do Fórum de Comissões de Ética Austríacas (www.ethikkommissionen.at). Embora a sua página inicial não mencione um procedimento de pedido especial para ESI, pode ser encontrada uma página de instruções na secção de *download* que explica que, de acordo com a AMG, apenas as CEs Principais processam os ESI. No entanto, o documento esclarece que o papel e procedimento de uma CE Principal para Estudos Clínicos é diferente. Para ESI, apenas uma CE principal precisa de ser abordada. As CE locais não estão envolvidos e não estão definidas no processo.

As 7 CE principais são:

- CE Medizinische Universität Wien ⁴⁸
- CE der Stadt Wien ⁴⁹
- CE Niederösterreich ⁵⁰
- CE Oberösterreich ⁵¹
- CE Salzburg ⁵²
- CE Medizinische Universität Innsbruck ⁵³
- CE Medizinische Universität Graz ⁵⁴

Para a CE da Medizinische Universität Wien a submissão precisa de incluir os seguintes documentos:

- Protocolo
- Sinopse do protocolo em alemão
- Consentimento Informado

- Resultado da decisão de outras CE
- Confirmação da notificação à AC
- Formulário de notificação ao diretor médico assinado pelo IP e pelo chefe de departamento
- Formulário de conflito de interesses assinado pelo IP

Os ESI são classificados como "outros estudos". A CE exige a submissão eletrónica do ESI.

Para a CE Salzburgo: na página inicial encontram-se os "Requisitos mínimos para outros projetos":

- Formulário de candidatura incluindo a sinopse em alemão
- Informação ao participante e consentimento informado (instrução para utilizar o modelo para "estudos" e não o de "Ensaio clínico");
- Protocolo de estudo com número de versão, incluindo a assinatura do investigador principal
- CV do IP
- Resultado da decisão de outras CE

Para a CE Innsbruck:

"Outros estudos" em geral, ou ESI em particular, não são mencionados e não são dadas instruções. No entanto, existe uma categoria para "estudos retrospectivos" que define os documentos necessários para este tipo de estudo.

Para a CE Graz, os ESI estão sob "Outros estudos":

- Carta de apresentação incluindo a lista de documentos submetidos
- Formulário de submissão incluindo a sinopse em alemão com todas as assinaturas requeridas
- Formulário de notificação de casos (CRF), se aplicável, com "screenshots"
- Protocolo e qualquer alteração
- CV do IP e de outros investigadores
- Declaração de conflitos de interesse dos investigadores
- Prova do pagamento da taxa de processamento ou pedido de dispensa da taxa (informal, com justificação).
- Se necessário: Informação(s) e formulário(s) de consentimento(s) do(s) participante(s)
- Material fornecido aos participantes
- Confirmação do(s) seguro(s)
- Se disponível/aplicável: Votos de outras CE

Nas páginas iniciais das outras CE principais, apenas são explicados os processos para estudos clínicos. Não são mencionados "outros estudos" em geral, ou ESI em particular, e não são dadas instruções.

4.3 Espanha

4.3.1 Enquadramento Regulamentar

O quadro regulamentar sobre ESI em Espanha mudou há pouco tempo. A 2 de janeiro de 2021, entrou em vigor o novo Real Decreto (RD) 957/2020 de 3 de Novembro⁵⁵ e consequentemente já não é necessária a classificação dos estudos nem a submissão e aprovação por parte da AC. A aprovação dos estudos por parte de uma CE (CEIm, em espanhol) é obrigatória em todos os casos. Além disso, algumas Comunidades Autónomas podem no futuro acrescentar requisitos adicionais antes do começo dos estudos nas respetivas geografias.

Anteriormente estava em vigor a Ordem SAS/3470/2009 de 16 de dezembro⁵⁶ que servia de guião e estabelecia diferentes tipos de ESI. De acordo com a AC espanhola, uma das razões para a introdução deste RD advém da dificuldade sentida em interpretar a terminologia da classificação de estudos estabelecida pela Ordem SAS/3470/2009. Para estudos em curso ou classificados pela AC antes de 2 de Janeiro de 2021, aplica-se o regulamento anterior (Portaria SAS/3470/2009 de 16 de Dezembro). A maior diferença é que com o regulamento anterior, a submissão e aprovação por parte da AC era obrigatória, o que não se verifica com o novo RD.

Foi igualmente publicado um "Memorandum de colaboração entre as CEIm para a avaliação e gestão de estudos observacionais com medicamentos", que serve de suporte ao RD 957/2020 e procura harmonizar as avaliações deste tipo de estudos pelas diferentes CEIm's⁵⁷.

Assim, em Espanha temos em vigor o RD 957/2020, de 3 de novembro, que regulamenta os ESI, e o RD 1090/2015, de 4 de dezembro, que regulamenta os ensaios clínicos com medicamentos, os Comités de Ética para a Investigação com Medicamentos e o Registo Espanhol de Ensaio Clínicos. Além disso, devem ser tidas em conta as disposições da Lei 14/2007, de 3 de julho, sobre a Investigação Biomédica, que são aplicáveis tanto aos ESI como investigação clínica que, devido à sua natureza observacional, não envolvem procedimentos invasivos em seres humanos⁵⁷.

O novo RD define ESI de duas maneiras, no Artigo 1º (a) e (b):

1. *"Estudo observacional com medicamentos"*

Qualquer investigação que envolva a recolha de dados individuais relativos à saúde das pessoas, desde que não preencha nenhuma das condições exigidas para ser considerada um ensaio clínico estabelecido no artigo 2.1.i) do Decreto Real 1090/2015, de 4 de Dezembro, que regulamenta os ensaios clínicos com medicamentos, as Comissões de Ética para a Investigação com

Medicamentos e o Registo Espanhol de Estudos Clínicos, e que seja realizada para qualquer dos seguintes fins:

- 1. Determinar os efeitos benéficos dos medicamentos, bem como os seus fatores modificadores, incluindo a perspetiva dos pacientes, e a sua relação com os recursos utilizados para os alcançar.*
- 2. Identificar, caracterizar ou quantificar reações adversas aos medicamentos e outros riscos para a segurança dos doentes relacionados com a utilização de medicamentos, incluindo possíveis fatores de risco ou modificadores de efeito, e medir a eficácia das medidas de gestão de risco.*
- 3. Obter informações sobre os padrões de utilização de medicamentos na população.*

Os estudos observacionais com medicamentos devem visar complementar a informação já conhecida sobre o medicamento sem interferir com a prática clínica de rotina.

2. “Estudo observacional de acompanhamento prospetivo com medicamentos”

Significa qualquer estudo observacional com medicamentos em que os sujeitos são seguidos durante um período de tempo até que a variável de resultado ocorra, e a variável de resultado ainda não tenha ocorrido no momento do início do estudo.

O novo termo "Programa de apoio a doentes" está incluído no novo RD 957/2020. Trata-se de um sistema organizado em que o titular de AIM recebe e recolhe informações de indivíduos para obter informações sobre os padrões de uso do medicamento. Estes “Programas de apoio ao doente” só podem ser realizados em Espanha no contexto de um protocolo e necessitam da aprovação de uma CE e de um acordo com o hospital; a Comunidade Autónoma local pode acrescentar requisitos adicionais.

4.3.2 Submissão Regulamentar

4.3.2.1 Autoridade Competente

Ao abrigo do novo RD sobre ESI (Real Decreto 957/2020 de 3 de Novembro), em vigor a partir de 2 de Janeiro de 2021, não é necessária a classificação do estudo nem a submissão para aprovação da AC.

4.3.2.2 Comissão de Ética

A aprovação da CE é obrigatória. De acordo com o novo RD 957/2020 e a anterior Portaria SAS/3470/2009, o estudo requer apenas a aprovação de um das CE locais envolvidos no estudo. O resto das CE devem reconhecer a aprovação dessa CE “principal”. Antes de iniciar o estudo é obrigatório um acordo com o centro de investigação através de um contrato assinado com a Direção do centro, além de se fazerem cumprir qualquer outro requisito do centro ou da Comunidade Autónoma.

A documentação a apresentar está listada no Anexo II do novo RD 957/2020 e inclui:

- Protocolo (aceitável em inglês) assinado pelo patrocinador e pelo investigador coordenador (estudos multicêntricos) /investigador principal (quando apenas existe um centro participante). O protocolo deve conter as condições de acesso aos dados pessoais, incluindo as condições da transmissão internacional fora do âmbito do Espaço Económico Europeu, se tal estiver previsto. No caso de um estudo com dados anónimos ou que tenha sido sujeito a um tratamento de pseudonimização, o protocolo deve incluir detalhes sobre o procedimento seguido para se assegurara anonimização ou pseudonimização. No caso de um ESI de seguimento prospetivo, o protocolo deverá indicar explicitamente os procedimentos que serão utilizados para garantir que o estudo não modifique a prática clínica habitual, incluindo a prescrição e dispensa de medicamentos. Devem igualmente ser submetidos:
- Resumo do protocolo em espanhol;
- Ficha de Informação do Participante e Formulário de Consentimento Livre e Esclarecido ou justificação para a sua isenção;
- Uma lista de todos os centros participantes, assim como o número de participantes esperados em cada Comunidade Autónoma;
- Se aplicável, lista dos países participantes;
- Orçamento previsto para o estudo;
- formulário de notificação de casos (CRF);
- Procuração;
- Nos estudos impostos pela Comissão Europeia/EMA ou pela autoridade nacional competente ao titular da autorização de introdução no mercado do medicamento, documentação do protocolo aprovado pelo organismo correspondente.
- Comprovativo do pagamento de taxas CE

O prazo de revisão da CE (desde um pedido validado até à aprovação) é de 30 dias de calendário - a validação pode demorar até 10 dias e, em caso de consultas, haverá uma paragem de relógio até que seja dada uma resposta ou até que decorra o período dado para resposta. Caso o período de resposta decorra sem resposta, a CE rejeitará o estudo.

4.4 Finlândia

4.4.1 Enquadramento Regulamentar

Na Finlândia, a submissão de um ESI só é necessária para a CE. Em caso de dúvida, a Agência Finlandesa do Medicamento (FIMEA) pode ser consultada⁵⁸. De acordo com o

Regulamento Administrativo 8/2019⁵⁹, a FIMEA só deve ser notificada em caso de ensaios de intervenção. Não é necessária notificação para ESI. Neste Regulamento encontra-se igualmente definido o que se considera um ESI:

“Um estudo em que o(s) medicamento(s) é (são) prescrito(s) da forma habitual, de acordo com os termos da autorização de introdução no mercado. A alocação do participante a uma determinada estratégia terapêutica não é decidida antecipadamente por um protocolo de ensaio, mas insere-se na prática corrente e a prescrição do medicamento é totalmente independente da decisão de incluir o doente no estudo. Não serão aplicados aos participantes procedimentos de diagnóstico ou de controlo e serão utilizados métodos epidemiológicos para a análise dos dados.”

Quanto aos estudos PASS sem intervenção, não é necessária notificação à AC. Esta obrigatoriedade só se verifica se for a própria AC a requerer o estudo PASS⁶⁰.

A Finlândia tem uma Lei sobre o Uso Secundário de Dados Sociais e de Saúde (Lei 552/2019), que se aplica à investigação usando diversos registos do país (da Segurança Social, do instituto nacional de estatística, entre outros). Este tipo de investigação e estudos baseados nessa investigação significam usar os dados de saúde e sociais para outros fins que não aqueles para os quais os dados foram originalmente guardados no registo. Esta Lei não se aplica a ensaios clínicos⁶¹.

4.4.2 Submissão Regulamentar

4.4.2.1 Autoridade Competente

Na Finlândia, a AC não necessita de ser notificada quanto aos ESI.

4.4.2.2 Comissão de Ética

Para qualquer ESI é necessária aprovação por parte das CE. Os mesmos prazos para os estudos com intervenção são aplicados (sessenta dias para uma aprovação inicial), assim como o mesmo processo de submissão. A documentação necessária deve seguir o que é pedido para estudos com intervenção, de acordo com o Regulamento Administrativo 8/2019, com as suas devidas adaptações. A submissão deve ser feita ao Comité Nacional de Ética da Investigação Médica (TUKIJA).

4.5 França

4.5.1 Enquadramento Regulamentar

Na França, a Lei N.º 2012-300 de 5 de março de 2012⁶² sobre a investigação envolvendo a pessoa humana (conhecida como Lei Jardé), entrou em vigor a 18 de novembro de 2016.

Com a Lei Jardé, a investigação com e sem intervenção é classificada em categorias de acordo com os seus níveis de risco e o grau de intervenção dos participantes. Um decreto de alteração publicado em maio de 2017 e várias portarias clarificaram a situação desde então^{63,64}. São identificadas três grandes categorias de investigação "envolvendo a pessoa humana" (*les recherches impliquant la personne humaine* - RIPH):

1. Investigação com intervenção

A categoria 1 contém investigação que envolve uma intervenção sobre a pessoa "não justificada pela sua prática habitual", anteriormente conhecida como "investigação biomédica". Trata-se, portanto, de toda a investigação que requer a administração de um medicamento experimental, a realização de procedimentos de diagnóstico, etc. O seguro subscrito pelo promotor é obrigatório.

2. Investigação com intervenção envolvendo apenas riscos e constrangimentos mínimos

A categoria 2 refere-se à investigação com intervenção que apresenta riscos e constrangimentos mínimos, anteriormente conhecida como "cuidados de rotina". As portarias de 2017 dão uma lista precisa das intervenções correspondentes a esta categoria. Além disso, completam a lista de critérios que permitem qualificar a investigação como "mínimo risco e mínimo ónus". A intervenção pode ser, por exemplo, uma amostra de sangue colhida especificamente para a investigação, questionários com alterações na gestão, entre outros procedimentos que apresentem risco mínimo. Desde a Lei Jardé, o seguro contraído pelo promotor para as pessoas que participam em tais investigações é obrigatório.

3. Investigação sem intervenção

A categoria 3 diz respeito à investigação prospetiva sem intervenção, anteriormente conhecida como "prospetiva observacional". No contexto desta investigação, todos os procedimentos realizados e os medicamentos utilizados são realizados no contexto da prática clínica habitual. Esta classe de investigação não envolve qualquer risco ou encargo para os participantes e na qual todos os procedimentos realizados e todos os produtos utilizados o são da maneira habitual. Os atos ou procedimentos são descritos e justificados no protocolo de investigação. Quando tais investigações são realizadas como parte de cuidados, estes atos ou procedimentos não devem atrasar, prolongar ou interferir com os cuidados que os participantes/doentes recebem. A ausência de risco é avaliada em particular no que respeita ao sexo, idade, condição física e possível patologia da pessoa submetida à investigação, bem como os riscos previsíveis conhecidos dos atos ou procedimentos, a frequência, duração e possíveis combinações destes atos ou procedimentos e os possíveis produtos administrados ou utilizados.

Os projetos de investigação que não envolvem a pessoa humana (RNIPH) são definidos em oposição à RIPH: se uma ou nenhuma das condições para qualificar a investigação como RNIPH não estiver preenchida, então a investigação é RNIPH.

Por outras palavras, uma RNIPH é uma investigação que:

1. se baseia em dados já recolhidos no contexto de cuidados ou durante uma investigação anterior (dados retrospectivos).
2. e/ou se baseia em dados recolhidos no decurso dos cuidados ou especificamente recolhidos para investigação sem satisfazer os conhecimentos biológicos ou médicos (dados prospetivos).

A investigação que não envolve a pessoa humana não está definida na lei francesa.

Recentemente, alterações legislativas levaram à possibilidade de reutilizar os dados já recolhidos para fins de investigação. "Reutilização de dados" significa que os dados estão a ser registados para outros fins, mas também reutilizados para o estudo, não envolvem a pessoa humana e não requerem o consentimento da pessoa (apenas não oposição). Isto inclui a investigação usando registos ou dados armazenados numa base de dados, um banco médico-administrativo, ou ficheiros médicos com notas anteriormente recolhidas, por exemplo. Foi constituído o Health Data Hub (HDH) como grupo de interesse público, e foi aprovado por decreto ministerial a 29 de Novembro de 2019^{65,66}. O HDH implementa as principais orientações estratégicas relativas ao Sistema Nacional de Dados de Saúde (SNDS) estabelecidas pelo Estado, em particular o Ministério da Solidariedade e Saúde⁶⁷.

4.5.2 Submissão Regulamentar

4.5.2.1 Autoridade Competente

Os estudos que são enquadrados em RIPH3, ou seja, ESI, não são da competência por parte da autoridade reguladora francesa, a ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Não obstante, o promotor deve notificar a ANSM do parecer emitido pela CE, assim como submeter a sinopse do protocolo de investigação (artigo L1121-4 do Código de Saúde Pública)⁶⁸.

4.5.2.2 Comissão de Ética

Os ESI classificados como RIPH3 carecem de autorização prévia de uma CE (Comités de protection des personnes - CPP)⁶⁹. Documentos a serem apresentados para um estudo classificado como RIPH3:

1. Se o estudo não estiver relacionado com um produto de saúde (produto mencionado no artigo L.5311-1 do código da saúde pública⁷⁰:

De acordo com o artigo 17 da portaria de 22 de Abril de 2020 os 3 seguintes documentos devem ser apresentados na plataforma "SI RIPH" ⁷¹:

- Um questionário de autoavaliação preenchido com base no protocolo (documento padrão);
 - Um documento que certifica que a investigação é concebida e realizada em conformidade com as disposições legislativas e regulamentares em vigor: trata-se de uma declaração de honra (modelo disponível);
 - Uma declaração de conformidade do tratamento de dados pessoais com uma metodologia de referência aprovada pela CNIL, o MR-003.
2. Se o estudo disser respeito a um produto de saúde (produto mencionado no artigo L.5311-1 do Código de Saúde Pública) e incluir apenas questionários e/ou entrevistas para além dos dados habitualmente recolhidos no âmbito dos cuidados de saúde padrão do paciente:

De acordo com o título II do artigo R.1123-20 do Código de Saúde Pública, os três documentos seguintes devem ser apresentados na plataforma "SI RIPH":

- Um resumo do protocolo de estudo (documento padrão);
 - A documento que certifica que a investigação é concebida e realizada em conformidade com as leis e regulamentos em vigor: trata-se de um certificado de honra;
 - A declaração de conformidade para o tratamento de dados pessoais com uma metodologia de referência aprovada pela CNIL, MR-003.
3. Se o estudo se referir a um produto de saúde (produto mencionado no artigo L.5311-1 do Código de Saúde Pública) e inclui procedimentos que não questionários/entrevistas (ou seja, inclui pelo menos um ato da lista prevista por decreto, como a recolha de amostras biológicas adicionais, amostras superficiais da pele, etc.) e/ou não cumpre com MR-003 (e requer autorização prévia da CNIL):

De acordo com o despacho de 2 de Dezembro de 2016 e modificação em 23 de fevereiro de 2017 ^{72,73} deve ser submetido:

Um dossier administrativo

1. Uma carta de apresentação datada e assinada;
2. O formulário de candidatura (Anexo 1 do despacho datado de 23 de fevereiro de 2017), datado e assinado.

Um dossier de investigação

1. O protocolo de investigação, datado e com um número de versão;
2. O resumo do protocolo em francês, datado e com um número de versão; (para estudos contendo apenas questionários ou entrevistas, o formato do resumo do protocolo é estabelecido no "Despacho de 21 de Dezembro de 2018 que fixa o formato do resumo do protocolo de uma pesquisa envolvendo a pessoa humana mencionada em 3 ° do Artigo L. 1121-1 do Código de Saúde Pública contendo apenas questionários ou entrevistas")
3. A carta de informação em francês;
4. O formulário de notificação de casos (CRF) e/ou os questionários;
6. Se aplicável, um documento que ateste que o estudo foi solicitado pela ANSM, a Alta Autoridade para a Saúde (HAS), o Ministério da Saúde ou a Agência Europeia do Medicamento (EMA);
7. A lista de investigadores, o curriculum vitae do investigador (investigador principal de cada centro de investigação);
8. Uma descrição da utilização dos dados;
9. Origem e natureza dos dados pessoais recolhidos; a justificação; o modo de circulação dos dados, os destinatários dos dados pessoais tratados; a duração do armazenamento dos dados; se for caso disso, a transferência de dados para fora da UE;
10. Se aplicável, a declaração de conformidade com uma metodologia de referência da CNIL.

Após submissão de todos os documentos, a CE tem 10 dias para decidir sobre a admissibilidade administrativa da submissão. A CE tem 45 dias para dar o seu parecer, desde que não haja nenhum pedido adicional. É possível que este período seja prolongado no caso de um pedido adicional. A CE pode enviar um pedido de informações adicionais ou modificações (por exemplo: clarificação do protocolo, reclassificação como uma RIPH que não a RIPH3, entre outros).

4.5.2.3 Outras Autoridades

Health Data Hub (HDH)

O Health Data Hub (HDH) veio facilitar o acesso a dados de saúde. No entanto, apesar de se tratar da reutilização dados, o consentimento de um participante não pode ser considerado como obtido. Este consentimento pode ter sido solicitado no momento da recolha de dados, por exemplo, se o participante participou voluntariamente numa coorte. Em alguns casos, não é necessário. Por exemplo, quando os dados são desidentificados e reutilizados para fins de investigação. No entanto, a Lei de Proteção de Dados exige então que o indivíduo seja informado ou, quando tal não for possível, que haja informação geral disponível que permita aos indivíduos exercer os seus direitos reconhecidos pela GDPR e, em particular, o seu direito de oposição ⁷⁴. Isto traduz-se na prática na

necessidade de enviar um documento informativo simplificado aos detentores dos dados solicitando a sua anuência para a reutilização dos dados de saúde.

Criado a 01 de Dezembro de 2019, o HDH tem como principal missão ⁷⁵:

1. Reunir, organizar e disponibilizar os dados do sistema nacional de dados de saúde mencionado no artigo L. 1461-1 do código de saúde pública, a sua documentação e os programas que facilitam a sua exploração;
2. Informar os doentes, promover e facilitar os seus direitos, em particular os direitos de oposição no âmbito do 1o do artigo L. 1461-3 do I do artigo;
3. Assegurar o secretariado único mencionado no artigo 76 da lei n.º 78-17 de 6 de Janeiro de 1978 relativa ao tratamento de dados, ficheiros e liberdades, e pronunciar-se sobre o interesse público no período transitório que precede a criação do novo comité ético e científico para a investigação, estudos e avaliações no domínio da saúde;
4. Prestar serviços de secretariado ao comité de ética e científico para a investigação, estudos e avaliações no domínio da saúde;
5. Contribuir para o desenvolvimento, pela Comissão Nacional de Informática e Liberdades (CNIL), de sistemas de referência e metodologias de referência na aceção da alínea b) do nº 2 do artigo 8º do I da lei nº 78-17 de 6 de Janeiro de 1978 acima citada;
6. Realizar as operações necessárias para o tratamento de dados do sistema nacional de dados de saúde para o qual foi obtida autorização nas condições definidas no artigo L. 1461-3 do código de saúde pública;
7. Contribuir para a divulgação de normas de normalização para o intercâmbio e exploração de dados de saúde, tendo em conta as normas europeias e internacionais;

Em França, os regulamentos permitem a reutilização de dados pessoais de saúde após uma submissão ao HDH:

- Em primeiro lugar, o projeto deve prosseguir um objetivo de interesse público, que deve ser explicado no protocolo;
1. É feito um pedido para aceder a dados de saúde ao HDH;
 2. O pedido é enviado pelo HDH a um comité independente (CESREES) e à Comissão Nacional para a Proteção de Dados e Liberdades (CNIL). O CESREES verifica que o tema do estudo é relevante e de interesse público, que os dados solicitados estão de acordo com o projeto e que a metodologia proposta é cientificamente sólida. Com base nestes elementos, que caracterizam a finalidade do tratamento de dados, a CNIL é requerida para dar a sua autorização de acordo com critérios de proteção de dados e de respeito pelos direitos dos cidadãos.
 3. Uma vez obtida a autorização da CNIL, a equipa do HDH consolida os dados necessários e prepara um "espaço de projeto" seguro na sua plataforma tecnológica, que contém apenas os dados necessários.

Comissão Nacional para a Proteção de Dados e Liberdades (CNIL)

Em 16 de Julho de 2018, a autoridade francesa para a proteção de dados (Commission National Informatique & Libertés - CNIL) publicou métodos de referência revistos e novos métodos de referência (MRs) relativos ao tratamento de dados na investigação no domínio da saúde, a fim de adaptar o quadro existente ao Regulamento Geral da UE sobre Proteção de Dados (GDPR) e ao sistema nacional de dados de saúde (SNDS). As Metodologias de Referência (MR) são procedimentos simplificados de acesso aos dados de saúde. São o principal modo de acesso, onde o circuito de autorização é a exceção. As três novas metodologias de referência (MR-004, MR-005 e MR-006) destinadas a regular o tratamento de dados pessoais para fins de estudo, avaliação ou investigação que não envolvam a pessoa humana. Trata-se de um procedimento de acesso simplificado aos dados pessoais de saúde para evitar um pedido de autorização para utilização de dados de saúde a várias agências. Especificamente, a CNIL foi atualizada:

- MR-001 sobre investigação com intervenção.
- MR-003 sobre a investigação sem intervenção.

Emitiu também novas MR:

- MR-004 relativo à investigação não humana, estudos ou avaliações de saúde e investigação que reutiliza dados já recolhidos ⁷⁶;
- MR-005 relativo ao acesso ao programa de medicalização dos sistemas de informação (PMSI), uma componente SNDS que simplifica o acesso aos dados hospitalares, por parte dos estabelecimentos de saúde e associações hospitalares;
- MR-006 relativo ao acesso aos dados PMSI por parte de laboratórios de investigação ou empresas de consultoria em nome da indústria.

Os responsáveis pelo tratamento de dados que realizem investigações nos termos dos MRs não necessitam da autorização prévia da CNIL desde que tenham apresentado um compromisso de conformidade (engagement de conformité) à CNIL. Este compromisso deve ser feito apenas uma vez e será válido para todos os projetos que serão conduzidos por este responsável pelo tratamento.

O tratamento de dados não conformes com as MR deve ser feito um pedido de autorização da CNIL, exceto em casos muito específicos em que o projeto é elegível para procedimentos simplificados.

- a) a autorização prévia da CNIL para investigação humana interventiva; ou
- b) a apresentação de um dossier ao Instituto Nacional de Dados de Saúde (INDS) (para investigação humana não interventiva).

4.6 Itália

4.6.1 Enquadramento Regulamentar

Os ESI em Itália são regulados pela Determinação da Agência Italiana do Medicamento (AIFA) de 20 de março de 2008 ⁷⁷. Nesta determinação, os ESI são definidos como:

Um estudo observacional deve preencher as seguintes condições:

- 1. O medicamento deve ser prescrito nas indicações para utilização autorizadas para comercialização em Itália.*
- 2. A prescrição do medicamento deve fazer parte da prática clínica normal.*
- 3. A decisão de prescrever o medicamento ao indivíduo deve ser completamente independente da decisão de incluir este indivíduo no estudo (se aplicável).*
- 4. Os procedimentos de diagnóstico e avaliação devem corresponder à prática habitual.*

4.6.2 Submissão Regulamentar

4.6.2.1 Autoridade Competente

Assim, a AC em Itália apenas deve ser notificada do início destes estudos através do Registro de Estudos Observacionais da AIFA. Em caso de alterações ao protocolo, estas devem ser igualmente notificadas.

4.6.2.2 Comissão de Ética

De acordo com a determinação da AIFA de 20 de março de 2008, os ensaios prospetivos de coorte observacionais/sem intervenção são submetidos às CE para aprovação. Uma CE Coordenadora (CEC) tem de ser nomeada e dará a sua aprovação em 45 dias; as outras Comissões de Ética participantes aceitarão ou rejeitarão a aprovação da CEC nos próximos 30 dias.

Outro tipo de ESI (por exemplo, estudos retrospectivos, estudos de caso-controlo, etc.) têm de ser notificados apenas às CE participantes e podem ser considerados como aprovados se não forem recebidas objeções em 60 dias (parecer favorável implícito).

Devem ser submetidos o protocolo, uma sinopse do protocolo em italiano, a lista dos centros que participam no ensaio, o instrumento de recolha de dados (CRF), o consentimento informado, os detalhes financeiros, assim como a declaração do IP e do promotor de como todos os critérios para que o estudo seja considerado sem intervenção de acordo com a legislação italiana são cumpridos. Caso exista uma carta a outros investigadores, esta também deve ser submetida.

4.7 Portugal

4.7.1 Enquadramento Regulamentar

A Lei da Investigação Clínica n.º 21/2014 de 16 de abril ⁷⁸ regula os ESI em Portugal. No Artigo 2.º(n) é definido: “*Estudo clínico ou estudo*”, *qualquer estudo sistemático, conduzido no ser humano ou a partir de dados de saúde individuais, destinado a descobrir ou a verificar a distribuição ou o efeito de fatores de saúde, de estados ou resultados em saúde, de processos de saúde ou de doença, do desempenho e, ou, segurança de intervenções ou serviços de saúde, através de aspetos biológicos, comportamentais, sociais ou organizacionais, incluindo, nomeadamente, os seguintes estudos:*

(p) um estudo clínico sem intervenção é um estudo no qual estejam preenchidas, cumulativamente e obrigatoriamente, as seguintes condições:

- 1. Os medicamentos sejam prescritos ou os dispositivos médicos sejam utilizados de acordo com as condições previstas na autorização de introdução no mercado (AIM) ou no procedimento de avaliação de conformidade, respetivamente;*
- 2. A inclusão do participante numa determinada estratégia terapêutica não seja previamente fixada por um protocolo de estudo, mas dependa da prática corrente;*
- 3. A decisão de prescrever o medicamento ou utilizar um dispositivo médico esteja claramente dissociada da decisão de incluir ou não o participante no estudo;*
- 4. Não seja aplicado aos participantes qualquer outro procedimento complementar de diagnóstico ou de avaliação, ou seja, qualquer procedimento adicional, e sejam utilizados métodos epidemiológicos para analisar os dados recolhidos.*

Outra legislação relevante, relativa à Lei n.º 21/2014, é a Portaria n.º 135-A/2014, de 1 de julho, que aprova a composição, regras de funcionamento e articulação entre a Comissão de Ética para Investigação Clínica (CEIC) - que é a CE central em Portugal - e as Comissões de ética para a saúde (CES) - as CE locais ⁷⁹-, assim como a Portaria n.º 65/2015 de 5 de março relativa ao Registo Nacional de Ensaio Clínicos (RNEC) ⁸⁰. O RNEC é uma plataforma eletrónica para registo e divulgação dos estudos clínicos. O objetivo do RNEC é constituir um repositório de informação dos estudos clínicos, facilitar e desmaterializar a transmissão de informação no processo de autorização e de notificação, no pedido de parecer à comissão de ética competente, no processo de acompanhamento e conclusão dos estudos clínicos, bem como incrementar o acesso e o conhecimento sobre os estudos clínicos realizados em Portugal por parte da sociedade e da comunidade de investigadores e profissionais.

4.7.2 Submissão Regulamentar

4.7.2.1 Autoridade Competente

Segundo o Artigo 25º da Lei de Investigação clínica, o parecer da AC é apenas necessário para estudos com intervenção. Assim, os ESI não necessitam ser submetidos ou notificados à AC. No entanto, se estes estudos forem PASS ou PAES, então uma submissão à AC através do RNEC é necessária. No caso de um PASS efetuado apenas em território português, então deve ser efetuada uma submissão à AC, que disporá de 60 dias para emitir um parecer. No caso de um PASS multicêntrico, multinacional, em cumprimento de uma obrigação ou por sua própria iniciativa, o titular de AIM ou o promotor devem submeter à AC a identificação do estudo submetido à ENCePP (número de registo EU PAS) e o protocolo. As alterações substanciais devem igualmente ser notificadas, e no prazo de 12 meses o relatório final.

4.7.2.2 Comissão de Ética

No Artigo 16º é definida a obrigatoriedade de aprovação por parte da CE, sendo que a CE central (CEIC) é responsável por estudos com intervenção (quer de medicamentos quer de dispositivos médicos), enquanto as Comissões de ética para a saúde (CES) (quer a que funciona no centro de estudo clínico ou designada, caso não exista CES no centro) estão encarregadas de avaliar outros estudos, entre os quais os ESI. O parecer favorável deve ser emitido no prazo de 30 dias, antes do início dos estudos clínicos. Os documentos a submeter estão detalhados numa lista publicada pela CEIC. Estes incluem o protocolo, instrumentos de recolha de dados, a avaliação ética pelo IP/coordenador, o consentimento informado, declaração do diretor de serviço, CV do PI e os contratos ⁸¹.

Em relação a estudos sem intervenção para seguimento de doentes que participaram em ensaios clínicos com medicamentos, com o objetivo de obtenção de dados pós término de ensaio, devem ser submetidos à CEIC ⁸².

5 Discussão

Os ECR desempenham um papel essencial no estabelecimento da eficácia e segurança de um medicamento antes da sua introdução no mercado. Devido às suas características metodológicas, são considerados como o *gold standard* para avaliar a eficácia das intervenções de saúde³⁴. Neste aspeto, os controlos inerentes dos ECR fazem com que um novo tratamento possa não ter o mesmo desempenho no mundo real, sendo potencialmente seja diferente do esperado. As características de base das populações que vão tomar o medicamento, os perfis de risco, ou os padrões de tratamento (resultado da polimedicação ou de comorbilidades) são muitas vezes diferentes das populações tratadas nos ECR. Além disso, há situações em que os ECR não são recomendados, adequados ou mesmo possíveis⁸³.

Assim, os ESI, que recolhem dados do mundo real utilizando critérios de inclusão mais amplos e menos critérios de exclusão ajudam a colmatar a lacuna entre os ECR e a prática clínica diária. Estes estudos são essenciais para avaliar os benefícios e potenciais riscos desconhecidos numa população mais vasta (incluindo populações mais vulneráveis que não são normalmente incluídas num ECR), tais como idosos, grávidas ou indivíduos com várias comorbilidades), assim como para avaliar se os resultados terapêuticos esperados estão a ser alcançados. Para além de avaliarem os padrões tratamento clínico, e os resultados efetivos (em estudos que comparam novos tratamentos com padrões de cuidados), os ESI podem incluir avaliações da adesão ao tratamento, persistência do tratamento, epidemiologia, custo para a sociedade de determinada doença, padrões de prescrição, utilização de recursos de saúde e relação custo-efetividade. Também têm a capacidade de avaliar resultados globais em vários grupos de doentes e de risco e, como podem ser realizados numa população não selecionada durante um longo período, podendo fornecer conhecimentos sobre toxicidade, e segurança a longo prazo, elucidando sobre potenciais eventos adversos raros. A avaliação a longo prazo da segurança de novos medicamentos é importante, visto que determinadas RAM raras ou com um longo período de desenvolvimento (por exemplo, neoplasias) não são suscetíveis de serem detetadas no quadro de ECR. Os ESI ajudam a aumentar a compreensão e gestão de doenças, do uso dos medicamentos e seus efeitos farmacológicos nas populações de doentes em cenários mais realistas que os ECR. O uso de ESI é importante para avaliar a validade externa dos resultados dos ECR e para a geração de novas hipóteses e/ou novos ensaios, uma vez que podem permanecer fatores não identificados e não reconhecidos que influenciam os resultados na conceção restritiva de um ensaio controlado.

Os ESI tem estado intimamente ligados ao grande desenvolvimento da capacidade tecnológica e analítica, o que tem permitido estudos epidemiológicos cada vez mais robustos. Além disso, os chamados estudos do mundo real (RWE), baseados nos dados recolhidos no mundo real (RWD) tem conhecido um grande progresso nos últimos anos. Estes estudos podem complementar os ECR demonstrando efetividade (ou seja, o verdadeiro benefício para os doentes na prática clínica habitual). Os ESI abrangem uma vasta gama de métodos de investigação e fontes de dados muito

diferentes, incluindo bases de dados, inquéritos aos doentes e à população, revisões de fichas de doentes, e dados de estudos de coorte e registos. Os ESI são menos dispendiosos e mais rápidos de concluir do que os ECR, e podem avaliar padrões de tratamento numa gama muito mais vasta de resultados.

Papel do Farmacêutico

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde altamente qualificado nos processos de desenvolvimento, registo, acesso ao mercado, informação sobre o medicamento, em apoio íntima colaboração com outros profissionais de saúde, tem um papel fundamental a desempenhar no que a ESI dizem respeito.

A atividade profissional dos farmacêuticos é de fundamental importância na salvaguarda da Saúde Pública, seja no âmbito comunitário, hospitalar, industrial ou na regulação do medicamento. Devido às amplas competências que os farmacêuticos têm no campo do desenvolvimento, qualidade e regulação do medicamento, isso torna-os especialmente bem colocados para perceberem os problemas específicos ligados a cada fase do ciclo de vida do medicamento. A mais-valia aportada pelo farmacêutico advém de diversos fatores. Em primeiro lugar, devido ao profundo conhecimento sobre o desenvolvimento e ciclo de vida do medicamento adquirido durante a formação universitária. Este conhecimento envolve obrigatoriamente um conhecimento do que constitui um ESI. Enquanto farmacêuticos, é também dado forte enfoque para a segurança do medicamento e as implicações regulamentares relacionadas, uma área onde ESI tem sido mais requisitados. Em segundo lugar, após a conclusão dos estudos, o farmacêutico acaba por muitas vezes trabalhar em áreas ligadas ao desenvolvimento de ESI, nomeadamente ao nível da indústria farmacêutica. Assim, o conhecimento técnico e científico dos farmacêuticos é uma mais-valia na conceptualização, desenvolvimento, registo, e monitorização de ESI.

Ambiente Regulamentar

Na UE, reconhecendo o ritmo acelerado da inovação, a EMA publicou há pouco tempo a sua recém-desenvolvida estratégia da ciência regulamentar. Um dos principais objetivos identificados é o uso de estudos do mundo real usando ESI para a tomada de decisões ao nível regulamentar. Além disso, a EMA reconhece que apesar de os dados do mundo real serem atualmente utilizados predominantemente na fase pós-autorização, mas existem oportunidades para uma maior aplicação ao longo do ciclo de vida dos medicamentos para ajudar a resolver algumas das limitações dos ensaios clínicos. Dada a natureza frequentemente heterogénea das fontes de dados, é também necessário mais trabalho sobre as metodologias analíticas e epidemiológicas necessárias para fornecer dados de evidência sólidos. Além disso, a EMA e a rede regulamentar nacional europeia (HMA) da UE emitiram um ambicioso plano de trabalho para um grupo diretor conjunto para tratar de questões relacionadas com grandes dados (*Big Data*) em matéria de cuidados de saúde e desenvolvimento de medicamentos. A Data Analysis and Real-

World Interrogation Network (DARWIN EU) é um meio fundamental através do qual o grupo diretor planeia incorporar dados do mundo real no trabalho regulamentar. A EMA também tem feito esforços para que os registos, e acima de tudo os estudos baseados em registos, se tornem em mais uma fonte de informação regulamentar e que possam vir a complementar cada vez mais a informação necessária para se fazer a avaliação do ciclo de vida do medicamento.

No entanto, a falta de uma definição regulamentar única e explícita para ESI pode resultar em diferentes interpretações dos Estados Membros quando apresentados com o mesmo estudo, com consequências regulamentares e operacionais. Na ausência de uma definição pan-europeia sobre ESI sólida, cabe à legislação de cada Estado-Membro guiar-nos sobre o que constitui um ESI. Isto pode ser motivo de especial preocupação se um estudo se situar na fronteira entre as definições de “sem intervenção” e de “baixa intervenção”, ou quando estamos na presença de estudos sem medicamento experimental e com um perfil de risco baixo (Figura 2).

Generalizando, existem igualmente diferenças relevantes em termos de requisitos de documentação para ECR e ESI:

Tabela 3 – Diferenças gerais entre ECRs e ESI

	ECR	ESI
Tipo de estudo	Experimental/com intervenção	Sem intervenção/segue a prática clínica habitual
Aprovação regulamentar	Submissão para aprovação	Notificação
Aprovação ética	Submissão para aprovação	Submissão para aprovação
Objetivo	Eficácia e segurança	Efetividade e segurança
Tratamento	Sob condições controladas	De acordo com prática clínica habitual
Comparador	Placebo	Nenhum
Dossiê do medicamento experimental	Necessário	Não se aplica
Rotulagem	Necessário	Não se aplica
Brochura do investigador	Necessário	Geralmente substituído pelo Resumo das Características do Medicamento

	ECR	ESI
Consentimento Informado	Muitos países providenciam orientações detalhadas e modelos a serem seguidos	Orientações inexistentes ou limitadas
Seguro	Necessário	Não é necessário

Avaliação do Atual Quadro Regulamentar e Recomendações

O quadro abaixo resume algumas das principais diferenças em termos de submissão à AC, à(s) CE(s) e potencialmente a outras autoridades, que nalguns países assumem um papel fundamental (por exemplo, em França).

Tabela 4 - Quadro comparador da submissão à AC/CE nos diferentes países

	Submissão à AC	Submissão à CE	Outras autoridades
Alemanha	PASS: notificação Outros ESI: não aplicável	Submissão para aprovação Prazos não descritos na legislação	Sim
Áustria	Notificação	Não definido na lei Recomendada submissão para aprovação Prazos não definidos na lei	Não
Espanha	Não aplicável	Submissão para aprovação 30 dias	Sim, caso requerido
Finlândia	Não aplicável	Submissão para aprovação 60 dias	Necessário para estudos usando dados secundários
França	Notificação, mas não aplicável em todos os casos	Submissão para aprovação (estudos prospetivos) 45 dias	Sim, caso necessário (autoridade de proteção de dados)

	Submissão à AC	Submissão à CE	Outras autoridades
Itália		Avaliação ética (estudos retrospectivos)	
	Notificação em caso de estudos prospetivos	Submissão para aprovação 45 dias para CE central	Não
Portugal	PASS: notificação Outros ESI: não aplicável	Submissão para aprovação 30 dias	Não

Neste trabalho, foram apenas analisados sete dos Estados-Membros de um total de vinte e sete países que constituem a UE, e sendo que cada Estado-Membro tem a sua própria legislação (ou falta dela), navegar por todos os requisitos regulamentares torna-se bastante complexo. Além disso, países limítrofes tais como a Suíça ou o Reino Unido pós-Brexit tem igualmente as suas próprias definições e processos regulamentares nacionais. No entanto, e fazendo uma análise mais detalhada de todos os enquadramentos legislativos e processos de submissão regulamentar apresentados para cada país, é possível fazer uma série de recomendações.

A primeira recomendação tem obrigatoriamente que ver com a necessidade de uma harmonização das definições do que constitui um ESI. As definições presentes quer na CTD quer no CTR dão uma ajuda visto que ambos os documentos apresentam definições do que constitui um ESI. No entanto, um dos principais problemas é que quer a CTD quer o CTR tem como âmbito exclusivo os ensaios clínicos. Além disso, as definições presentes têm utilidade restrita, visto que existem muitos casos em que é necessário fazer uma interpretação do que constitui um ESI, partindo das orientações presentes na CTR (nomeadamente na árvore de decisão presente em anexo ao documento de Questões e Respostas, ou às definições em anexo ao Módulo I das GVP. As definições de ESI presentes no CTR tem também o potencial de entrar em conflito com o que está descrito nas diversas legislações nacionais, criando um potencial de interpretações divergentes. Seria igualmente importante existirem definições sobre os diferentes tipos de ESI, tal como é feito em parte na legislação espanhola ou na classificação em categorias de investigação usadas na França. De referir que devido à importância dada a estudos de registos e o uso de dados do mundo real, já existe muito trabalho feito que beneficiaria de uma compilação e consolidação num único documento legal.

A existência de definições mais claras teria o benefício de se conseguir perceber melhor qual o processo de submissão regulamentar. Mas para isso, seria recomendável que houvesse um ambiente regulamentar mais homogêneo para ESI na UE. No caso de um promotor que tenha necessidade (voluntária ou imposta) de realizar um ESI em diversos Estados-Membros da UE, torna-se de facto difícil perceber quais os requisitos a serem seguidos em cada país, processos de submissão regulamentar e seus prazos, assim como o conjunto completo de aprovações e notificações necessárias para iniciar um ESI em cada um dos Estados-Membros. Não apenas pareceres positivos de um ou mais CE, mas também aprovação ou notificação de outras entidades (como por exemplo, companhias de seguros ou autoridades de proteção de dados) que poderão ser requeridas dependendo do país. Analisando o quadro regulamentar dos países visados neste trabalho, percebe-se a grande heterogeneidade de processos de submissão. Uma recomendação seria efetuar um mapeamento de todo o enquadramento sobre ESI a nível europeu. Este mapeamento deveria explorar todas as alternativas de submissão regulamentar, assim como quais os requisitos para os diferentes tipos de desenho de estudo. Outra necessidade seria identificar todas as agências ou organismos que possam estar envolvidos neste processo. Um análises aprofundadas das melhores práticas nacionais poderiam permitir para definir um quadro comum europeu para a submissão, avaliação e aprovação de ESI ao nível de cada país. Neste sentido, tal como existe para os ensaios clínicos, um Regulamento que providenciasse definições harmonizadas, vias de submissão regulamentar para cada tipo de desenho de estudo, assim como os requisitos de documentos e prazos seria bem-vindo. A experiência que atualmente se tem tal como dos procedimentos VHP (*Voluntary Harmonization Procedure*) para ensaios clínicos, e agora do CTR, é valiosa e serve para demonstrar que existe maneira de se efetuar uma harmonização regulamentar a nível europeu.

Não obstante, dos países analisados, podem-se efetuar um conjunto de recomendações. Podemos agrupar os países abordados neste trabalho em três grupos: os que não possuem legislação específica sobre ESI, ou esta é reduzida (exemplos: Alemanha, Finlândia, Itália), os que incluem algumas considerações (exemplos: Áustria, Portugal), e finalmente outro grupo que possui legislação mais estruturada (exemplos: Espanha, França). Nos dois primeiros grupos, a pouca ou fraca legislação leva a que se levantem diversas dúvidas sobre o processo de submissão regulamentar, nomeadamente ao nível da necessidade sequer de efetuar uma submissão, dos prazos para aprovação ou dos requisitos por parte das CE. No entanto, alguns destes países apresentam algumas lições em termos de flexibilidade regulamentar: a Alemanha, mesmo não tendo uma legislação sobre ESI, consegue criar mecanismos que agilizam a aprovação ética, ou a Finlândia com o seu processo específico para estudos usando dados secundários.

Em relação a uma potencial autorização por parte da AC, na maior parte dos países esta não é necessária. Alguns países requerem a notificação de estudos PASS multicêntricos, multinacionais já aprovados pela EMA, enquanto outros não equacionam tal requisito (tabela 4). Em

alguns países, existem diferenças em termos de necessidade de notificação de acordo com o tipo de estudo (prospetivo versus retrospectivo), como é o caso da Áustria, França ou Itália.

Visto que os ESI estão sujeitos à legislação nacional e que o novo Regulamento europeu de ensaios clínicos não é aplicável a ESI, é expectável que estas diferenças continuem nos próximos anos. No entanto, mesmo ao nível da submissão do protocolo de PASS à EMA, foram identificados problemas relacionados com questões metodológicas e preocupações de viabilidade. Isto diz-nos que existem falhas e falta de harmonização quando é submetido um PASS sem intervenção ³¹.

Como já anteriormente afirmado, torna-se clara a necessidade de uma legislação separada da legislação de ensaios clínicos, onde definições claras, vias de submissão, documentos e prazos possam ser definidos. Isto é o exemplo de Espanha, que transpôs para legislação nacional rapidamente o CTR e posteriormente criou uma lei nacional específica sobre ESI. Neste campo, Espanha demonstra as vantagens de se apresentar legislação específica: definições claras, processos de submissão para os tipos de estudos definidos, simplificação regulamentar, documentação a apresentar estabelecida claramente, e prazos de aprovação estabelecidos. Também a França pode ser apontada como um bom exemplo. Apesar de a legislação francesa ser mais complexa, apresenta, no entanto, uma maior clareza na classificação de estudos e nos requisitos de submissão. Além disso, desenvolveu um processo específico e muito simplificado para estudos fazendo uso de dados secundários. Este processo é algo similar ao implementado na Finlândia em relação às autorizações necessárias para o uso de dados secundários. Apesar de existir igualmente uma aprovação por parte da CE, um processo mais ágil pode ser bastante útil para que se comecem os estudos. As experiências destes dois países podem servir como lições sobre como agilizar estudos em que o risco para o participante é mínimo ou nulo, visto que os dados já foram recolhidos. No entanto, e pegando como exemplo a França e Espanha, existem uma plêiade de organismos nacionais às quais devem ser pedidas autorização ou ser efetuada uma notificação no decorrer de um ESI. Um Regulamento ao nível europeu poderia limitar o envolvimento de outros organismos em todo o processo, tornando-o mais linear e previsível.

Quanto à CE, todos os países requerem que seja efetuada uma submissão para aprovação por parte de uma CE central ou local. No entanto, existem diferenças quanto aos prazos de aprovação, que podem inclusivamente nem estar descritos na legislação nacional (caso da Alemanha); quanto ao desenho do estudo, como é o caso de França ou Itália; ou de outras CE locais chamadas a avaliar a documentação submetida, como é o caso de Portugal ou Alemanha. Quanto à documentação requerida, apesar de geralmente similares nos países avaliados, existem diferenças de conteúdo, sendo esta variação bem visível para as diferentes CE da Áustria. Por exemplo, os modelos de consentimento informado variam de país para país, existindo às vezes modelos em alguns centros e não noutros. Existem também diferenças quanto a outros documentos tais como a necessidade de sinopse de protocolo em língua local, avaliação ética por parte do IP, ou mesmo os formulários de submissão.

Após a implementação do CTR, espera-se que a referida variabilidade nos requisitos locais em toda a UE continue, uma vez que estes estudos não entram no âmbito deste Regulamento.

No contexto de uma harmonização regulamentar, outra recomendação seria sobre a documentação e prazos de aprovação que as CE praticam. Atualmente, cada país tem as suas regras e processos. Um processo mais harmonizado seria vantajoso, e existem exemplos tais como o projeto-piloto na Alemanha que emulam o processo existente para ensaios clínicos, assim como em Espanha no qual o processo de submissão é similar ao existente para ensaios clínicos. Seria igualmente importante que as diversas CE caminhassem para uma maior harmonização em termos de documentação requerida e tempos de aprovação. As variações no processo e o tempo prolongado necessário para obter aprovação ética para ESI dificultam a inclusão de doentes em alguns países europeus. Isto pode ter uma influência negativa sobre a validade externa. Um estudo de 2019 revelou que a obter aprovação ética para ESI varia enormemente entre os países europeus. A variação demonstrada por este estudo encontrou-se entre 7 e 300 dias para a aprovação de um estudo. É portanto recomendada uma maior harmonização do processo de aprovação ética em toda a Europa ⁸⁴.

Finalmente, uma recomendação os estudos PASS. Nos países analisados neste trabalho, alguns requerem uma notificação à respetiva AC, enquanto noutros tal não é necessário. Visto que um estudo PASS já foi discutido e aprovado centralmente pela EMA, o passo de notificação ao nível nacional deveria ser evitado. Isto foi o que aconteceu aquando da mudança de legislação na Espanha. Isto ajudaria em muito os promotores que tem necessidade de efetuar ESI, nomeadamente estudos PASS sem intervenção como uma obrigação da introdução no mercado, visto que eliminaria uma duplicação de tarefas.

Portugal

As recomendações acima detalhadas são igualmente adequáveis a Portugal. No caso de um Regulamento europeu, este seria diretamente aplicável, sem necessidade de transposição e substituindo a Lei n.º 21/2014. No entanto, e na ausência de tal legislação, seria ainda assim importante caminhar para uma maior harmonização. Apenas os estudos PASS são de momento avaliados pela CEIC, sendo todos os outros ESI avaliados pelas comissões de ética em saúde (CES) locais. As CES apresentam variações ao nível da documentação requerida e nos prazos de aprovação. O acesso à informação que é necessária é também difícil, encontrando-se disperso em hiperligações que não sofrem atualizações. Apesar da CEIC não estar envolvida na avaliação e aprovação da maioria de ESI, poderia emitir documentos orientadores sobre o processo, nomeadamente quais os documentos essenciais para a submissão. Poderia igualmente publicar modelos de consentimento informado e de contratos financeiros, por exemplo. Isto poderia permitir uma maior celeridade em compreensão geral de todo o processo.

Desenvolvimentos Futuros

Como visto anteriormente, os ESI não dispõem de qualquer Diretiva ou Regulamento ao nível europeu. A regulação destes estudos é feita ao nível eminentemente nacional, o que leva a diferenças significativas ao nível da documentação e via de submissão disponíveis. O quadro regulamentar europeu existente atualmente é resultado de uma mistura da legislação sobre ensaios clínicos, legislação sobre farmacovigilância, além de diversas recomendações informais. Isto leva a um quadro legislativo complexo, de difícil implementação e harmonização ao nível europeu. Apesar dos ESI terem um perfil de risco muito inferior aos ECR, é necessário um quadro regulamentar uniforme. No contexto atual de uniformização regulamentar em muitas áreas relacionadas com os ensaios clínicos e regulação do medicamento, seria também importante caminhar-se para um regime regulamentar mais claro em relação aos ESI. As autoridades reguladoras europeias (e mundiais) estão a explorar cada vez mais o uso de dados no mundo real. Num contexto em que existe pressão para serem aprovados medicamentos inovadores com maior celeridade, também cresce a necessidade de serem definidos modelos de recolha de dados num contexto pós-autorização. Aqui, os ESI são de suprema importância.

Os esforços futuros sobre ESI devem concentrar-se em contextos clínicos e regulamentares onde estes estudos possam demonstrar provas substanciais do efeito do tratamento para apoiar a determinar a efetividade do produto. Por exemplo, nos EUA a FDA já aceitou ESI que estabeleceram a eficácia em casos limitados no passado ⁸⁵. Existe um número crescente de áreas terapêuticas onde parece existir um nível de risco aceitável, particularmente em oncologia, em que os ESI podem fornecer dados suficientes para uma mudança compreensiva do conhecimento do desempenho do medicamento. Estes podem incluir eficácia a longo prazo dentro de uma indicação já aprovada, alterações na terapia de combinação, ou alterações na população de doentes. O estabelecimento da causalidade com ESI, assim como a aplicação de métodos para abordar os vieses e novas abordagens metodológicas e estatísticas para apoiar conclusões causais devem ser estabelecidos também. Há uma literatura crescente sobre quadros causais e estimativa causal em ESI; contudo, ainda existe um longo caminho a ser percorrido para desenvolver e avaliar abordagens estatísticas inovadoras e para avançar a aceitação regulamentar e a confiança nos ESI como complemento dos ECR. Por exemplo, ainda se observam grandes variações ao nível dos resultados dos estudos usando diversas fontes de dados, tais como registos, ficheiros eletrónicos de saúde, entre outros ⁸⁶. Neste aspeto, a EMA tem um papel a desempenhar. A agência europeia tem tido um papel determinante na harmonização e na validação de registos para uso regulamentar. Apesar de muita da inovação a acontecer estar ligada a RWD e RWE, estes acabam por ser usados em estudos que são inerentemente ESI. A EMA poderia desenvolver mais documentos de orientação, tal como a FDA fez em 2021 ⁸⁷. Neste campo, também a International Conference on Harmonization (ICH) se encontra a desenvolver uma guideline sobre princípios gerais de planeamento, desenho e análise de estudos farmacoepidemiológicos que utilizam dados do mundo real para a avaliação da segurança dos medicamentos.

No entanto, enquanto os ESI forem vistos como estudos a serem regulados por uma via eminentemente nacional, será difícil conseguirem-se impor padrões uniformes em toda a UE.

Tal como os requisitos para um ECR se tornarem reconhecidos e codificados, será necessário desenvolver um consenso sobre as características da investigação sem intervenção de alta qualidade que poderia satisfazer a sua aceitação na regulação de medicamentos, e aumentar o nível de evidência.

6 Conclusão

Os ESI rigorosamente concebidos e realizados podem oferecer informação valiosa que complemente os resultados produzidos pelos ECR. Atualmente, existe uma cada vez maior utilização de ESI no quadro regulamentar do medicamento, quer seja para avaliar a sua segurança no longo prazo, como para avaliar a sua efetividade e custo-benefício. Além disso, a inovação a nível regulamentar está a levar a que existam cada vez mais oportunidades onde os ESI podem oferecer dados robustos sobre segurança e efetividade. Os avanços nas abordagens estatísticas para a estimativa causal dos efeitos dos tratamentos e a experiência com a utilização da RWE podem aumentar a compreensão e a confiança dos reguladores nos ESI da eficácia do tratamento. É expectável que num futuro próximo os ESI, em todos os seus tipos de desenho, sejam utilizados frequentemente para fornecer provas da eficácia, além de efetividade e segurança do medicamento, apoiando todo o processo de decisão regulamentar.

Ao nível da UE, a regulação dos ESI é feita através de legislação nacional de cada país, em conjunto com as definições e regulações instituídas a nível europeu. A falta de um quadro regulamentar comum leva a que o que constitui um ESI possa variar de país para país. Adicionalmente, existem uma plethora de outros regulamentos ou diretivas, assim como orientações, que podem ser usados aquando da submissão regulamentar de um ESI, criando dificuldade na interpretação do que realmente é necessário para uma aprovação. O processo de obtenção de aprovação para ESI multicêntricos e multinacionais é demorado devido à falta de transparência e aos diferentes requisitos regulamentares entre os Estados- Membros. Impõe-se a necessidade de uma maior harmonização do quadro regulamentar dos ESI na UE, de maneira que se diminua a ambiguidade aquando da submissão destes estudos. Um objetivo a alcançar seria precisamente menor ambiguidade de definições e clareza no processo de submissão regulamentar. Neste trabalho foram identificados diversos aspetos que poderiam ser objeto de mudança, e uma das principais recomendações passa pela criação de um Regulamento específico para ESI que possa guiar o desenvolvimento destes estudos na UE. Isto teria o benefício de se reduzir a complexidade regulamentar atual, clarificar definições, harmonizar a documentação necessária e potencialmente encurtar prazos dentro do qual um estudo pode ser submetido e aprovado, e que se comecem a recolher os dados. Dados estes que ajudam a complementar a informação fornecida por ECR e que consequentemente poderá ser uma ferramenta muito importante para diminuir o tempo de acesso a terapias inovadoras, trazendo benefícios para os doentes.

No campo dos ESI, o farmacêutico tem um papel técnico-científico relevante a desempenhar. Como especialistas no desenvolvimento e na qualidade do medicamento, e sendo *stakeholders* importantes em todo o processo de desenvolvimento pré e pós comercialização, detêm um conhecimento ímpar em muitos processos regulamentares ligados ao medicamento. A atividade dos profissionais farmacêuticos é de grande importância no desenvolvimento científico, processos de submissão, avaliação e monitorização deste tipo de estudos.

7 Bibliografia

1. O'Neil M, Berkman N, Hartling L, et al. Observational evidence and strength of evidence domains: case examples. *Syst Rev*. 2014;3(1):35. doi:10.1186/2046-4053-3-35
2. Eichler H-G, Pignatti F, Flamion B, Leufkens H, Breckenridge A. Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: a mounting dilemma. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(10):818-826. doi:10.1038/nrd2664
3. Ruiter R, Burggraaf J, Rissmann R. Under-representation of elderly in clinical trials: An analysis of the initial approval documents in the Food and Drug Administration database. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(4):838-844. doi:10.1111/bcp.13876
4. van der Graaf R, van der Zande ISE, den Ruijter HM, et al. Fair inclusion of pregnant women in clinical trials: an integrated scientific and ethical approach. *Trials*. 2018;19(1):78. doi:10.1186/s13063-017-2402-9
5. Booth CM, Tannock IF. Randomised controlled trials and population-based observational research: partners in the evolution of medical evidence. *Br J Cancer*. 2014;110(3):551-555. doi:10.1038/bjc.2013.725
6. Freemantle N, Marston L, Walters K, Wood J, Reynolds MR, Petersen I. Making inferences on treatment effects from real world data: propensity scores, confounding by indication, and other perils for the unwary in observational research. *BMJ*. 2013;347:f6409. doi:10.1136/bmj.f6409
7. Hammad TA, Neyarapally GA, Pinheiro SP, Iyasu S, Rochester G, Dal Pan G. Reporting of meta-analyses of randomized controlled trials with a focus on drug safety: An empirical assessment. *Clin Trials J Soc Clin Trials*. 2013;10(3):389-397. doi:10.1177/1740774513479467
8. Huo B, Ai M, Jia Y, et al. General characteristics and reasons for the discontinuation of drug clinical trials in mainland China. *BMC Med Res Methodol*. 2021;21(1):246. doi:10.1186/s12874-021-01443-2
9. Amstutz A, Schandelmaier S, Frei R, et al. Discontinuation and non-publication of randomised clinical trials supported by the main public funding body in Switzerland: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(7):e016216. doi:10.1136/bmjopen-2017-016216
10. Eichler H-G, Abadie E, Breckenridge A, et al. Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(7):495-506. doi:10.1038/nrd3501
11. Vilar S, Friedman C, Hripcsak G. Detection of drug-drug interactions through data mining studies using clinical sources, scientific literature and social media. *Brief Bioinform*. 2018;19(5):863-877. doi:10.1093/bib/bbx010
12. Baird LG, Banken R, Eichler H-G, et al. Accelerated Access to Innovative Medicines for

- Patients in Need. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(5):559-571. doi:10.1038/clpt.2014.145
13. Breckenridge A. Regulatory Frameworks in Times of Uncertainty. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(3):553-554. doi:10.1002/cpt.1122
 14. Mahendraratnam N, Mercon K, Gill M, Benzing L, McClellan MB. Understanding Use of Real-World Data and Real-World Evidence to Support Regulatory Decisions on Medical Product Effectiveness. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(1):150-154. doi:<https://doi.org/10.1002/cpt.2272>
 15. Shaywitz DA. A Drug Is not an Outcome: Extending Translation Through Implementation Using Real-World Data. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(1):47-49. doi:<https://doi.org/10.1002/cpt.1382>
 16. Makady A, de Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W. What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. *Value Heal.* 2017;20(7):858-865. doi:10.1016/j.jval.2017.03.008
 17. Visvanathan K, Levit LA, Raghavan D, et al. Untapped Potential of Observational Research to Inform Clinical Decision Making: American Society of Clinical Oncology Research Statement. *J Clin Oncol.* 2017;35(16):1845-1854. doi:10.1200/JCO.2017.72.6414
 18. Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia. Directiva 2001/20/CE de 4 de abril de 2001. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0020&from=PT>. [Acesso a 07 de agosto de 2022]
 19. Comissão Europeia. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52012XC1006\(01\)&from=PL](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52012XC1006(01)&from=PL). [Acesso a 07 de agosto de 2022]
 20. Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia. Regulamento (UE) n° 536/2014 de 16 de abril de 2014. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=EN> [Acesso a 07 de agosto de 2022].
 21. Comissão Europeia. Clinical Trials Regulation (EU) No. 536/2014 Questions & Answers Version 6.1, datada de maio de 2022 https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-05/regulation5362014_qa_en.pdf. [Acesso a 21 de julho de 2022]
 22. Agência Europeia do Medicamento. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Annex I - Definitions. 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4_en.pdf [Acesso a 07 de agosto de 2022]
 23. Quinn P. Research under the GDPR – a level playing field for public and private sector research? *Life Sci Soc Policy.* 2021;17(1):4. doi:10.1186/s40504-021-00111-z
 24. Comissão Europeia. Directiva 2010/84/UE. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_pt.pdf. [Acesso a 05 de agosto de 2022]
 25. Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia. <https://eur->

lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0001:0016:EN:PDF [Acesso a 07 de agosto de 2022]

26. Borg J-J, Aislaitner G, Pirozynski M, Mifsud S. Strengthening and Rationalizing Pharmacovigilance in the EU: Where is Europe Heading to? *Drug Saf.* 2011;34(3):187-197. doi:10.2165/11586620-000000000-00000
27. Kurz X, Perez-gutthann S, De Bruin ML, et al. Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). 2009. doi:10.1002/pds.4381
28. Guidelines for good pharmacoepidemiology practice (GPP). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(1):2-10. doi:10.1002/pds.3891
29. Bouvy JC, Blake K, Slattery J, De Bruin ML, Arlett P, Kurz X. Registries in European post-marketing surveillance: a retrospective analysis of centrally approved products, 2005-2013. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(12):1442-1450. doi:10.1002/pds.4196
30. de Bie S, Coloma PM, Ferrajolo C, et al. The role of electronic healthcare record databases in paediatric drug safety surveillance: a retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(2):304-314. doi:10.1111/bcp.12610
31. Engel P, Almas MF, De Bruin ML, Starzyk K, Blackburn S, Dreyer NA. Lessons learned on the design and the conduct of Post-Authorization Safety Studies: review of 3 years of PRAC oversight. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(4):884-893. doi:10.1111/bcp.13165
32. Montastruc J-L, Sommet A, Montastruc F, et al. [Pharmacoepidemiology: definition, methods and applications]. *Bull Acad Natl Med.* 199(2-3):263-273;
33. Sox HC, Goodman SN. The Methods of Comparative Effectiveness Research. *Annu Rev Public Health.* 2012;33(1):425-445. doi:10.1146/annurev-publhealth-031811-124610
34. The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 10). EMA/95098/2010. (disponível em https://www.encepp.eu/standards_and_guidances/documents/01.ENCePPMethodsGuideRev.10_Final.pdf) [Acesso a 10 de agosto de 2022]
35. Klungel OH, Martens EP, Psaty BM, et al. Methods to assess intended effects of drug treatment in observational studies are reviewed. *J Clin Epidemiol.* 2004;57(12):1223-1231. doi:10.1016/j.jclinepi.2004.03.011
36. Hannan EL. Randomized Clinical Trials and Observational Studies: Guidelines for Assessing Respective Strengths and Limitations. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008;1(3):211-217. doi:https://doi.org/10.1016/j.jcin.2008.01.008
37. DiPietro NA. Methods in Epidemiology: Observational Study Designs. *Pharmacotherapy.* 2010;30(10):973-984. doi:10.1592/phco.30.10.973
38. Edwards IR. Considerations on causality in pharmacovigilance. *Int J Risk Saf Med.* 2012;24(1):41-54. doi:10.3233/JRS-2012-0552
39. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, Controlled Trials, Observational Studies, and

- the Hierarchy of Research Designs. *N Engl J Med.* 2000;342(25):1887-1892.
doi:10.1056/NEJM200006223422507
40. Baumfeld Andre E, Reynolds R, Caubel P, Azoulay L, Dreyer NA. Trial designs using real-world data: The changing landscape of the regulatory approval process. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* December 2019;pds.4932. doi:10.1002/pds.4932
 41. Fedeaal Office of Justice. https://www.gesetze-im-internet.de/englisch_amg/englisch_amg.html - p0052.8[Acesso a 10 de agosto de 2022]
 42. Bundesärztekammer. <https://www.bundesaerztekammer.de/ueber-uns/landesarztekkammern/adressen/>. [Acesso a 10 de agosto de 2022]
 43. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Formulare/DE/Arzneimittel/Zulassung/klin-pr/nichtInterventPruef/formular-anzeige-awb.pdf?__blob=publicationFile [Acesso a 10 de agosto de 2022].
 44. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte.. https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/_FAQ/Klinische-Pruefung/Klinik/Anwendungsbeobachtungen/faq-liste.html?nn=596372. [Acesso a 10 de agosto de 2022].
 45. ArbeitskreisMedizinischer Ethik-Kommissionen. http://www.ak-med-ethik-komm.de/index.php?option=com_content&view=article&id=147:sonstige-studien&catid=15&Itemid=153&lang=de. [Acesso a 10 de agosto de 2022].
 46. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitwesen (BASG). https://www.basg.gv.at/fileadmin/redakteure/01_Formulare_Listen/I/L_I212_Leitfaden_NIS_AT.pdf. [Acesso a 22 de agosto de 2022].
 47. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitwesen (BASG). <https://www.basg.gv.at/en/healthcare-professionals/clinical-trials/non-interventional-studies-nis/faq>. [Acesso a 22 de agosto de 2022].
 48. Ethik Kommission Medizinische Universität Wien. <http://ethikkommission.meduniwien.ac.at/>. [Acesso a 22 de agosto de 2022]
 49. Ethik Kommission der Stadt Wien. <http://www.wien.gv.at/gesundheit/strukturen/ethikkommission/index.html>. [Acesso a 22 de agosto de 2022]
 50. Ethik Kommission Niederösterreich. <http://www.noel.gv.at/ethikkommission>. [Acesso a 22 de agosto de 2022]
 51. Ethik Kommission Oberösterreich. <https://www.kepleruniklinikum.at/lehre-forschung/ethikkommission-des-landes-ooe/>. [Acesso a 22 de agosto de 2022]
 52. Ethik Kommission Salzburg. <https://www.salzburg.gv.at/themen/gesundheit/einrichtungen/ethikkommission>. [Acesso a 22 de agosto de 2022]

53. Ethik Kommission Innsbruck. <http://www.i-med.ac.at/ethikkommission>. [Acceso a 22 de agosto de 2022]
54. Ethik Kommission Graz. <https://www.medunigraz.at/ethikkommission>. [Acceso a 22 de agosto de 2022]
55. Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano. 957/2020. <https://www.boe.es/eli/es/rd/2020/11/03/957>. [Acceso a 07 de agosto de 2022].
56. Boletín oficial del Estado. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. <https://www.boe.es/buscar/pdf/2009/BOE-A-2009-20817-consolidado.pdf>. [Acceso a 07 de agosto de 2022]
57. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. ref: https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/Memorando_CEIMS.pdf?x44062. [Acceso a 07 de agosto de 2022].
58. Finnish Medicines Agency (FIMEA). https://www.fimea.fi/web/en/supervision/clinical_drug_trials. [Acceso a 08 de agosto de 2022].
59. Finnish Medicines Agency Regulation 8/2019. <https://www.fimea.fi/documents/542809/842303/Regulation+8-2019+Clinical+Trials+-+ENG+-+uusi+versio+23.3.2020.pdf/ba86ff4e-be09-a288-a94c-4570bf25bbf5?t=1584968127839>. [Acceso a 08 de agosto de 2022].
60. FIMEA Frequent Asked Questions. <https://www.fimea.fi/web/en/-/is-it-mandatory-to-notify-fimea-of-the-post-authorization-safety-studies-i.e.-pass-studies->. [Acceso a 08 de agosto de 2022]
61. Ministry of Social Affairs and Health. <https://stm.fi/documents/1271139/1365571/The+Act+on+the+Secondary+Use+of+Health+and+Social+Data/a2bca08c-d067-3e54-45d1-18096de0ed76/The+Act+on+the+Secondary+Use+of+Health+and+Social+Data.pdf>. [Acceso a 10 de agosto de 2022]
62. Journal officiel. LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000025441587>. [Acceso a 14 de agosto de 2022]
63. Journal officiel . Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000033394083>. [Acceso a 14 de agosto de 2022].

64. Journal officiel. Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000032719520/>. [Acceso a 14 de agosto de 2022]
65. Journal officiel . Arrêté du 29 novembre 2019 portant approbation d'un avenant à la convention constitutive du groupement d'intérêt public « Institut national des données de santé » portant création du groupement d'intérêt public « Plateforme des données de santé ». <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000039433105>. [Acceso a 14 de agosto de 2022].
66. Journal officiel. LOI n° 2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé (1)
. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000038821260/>. [Acceso a 14 de agosto de 2022]
67. Code de la santé publique. Chapitre II: Plateforme des données de santé (Articles L1462-1 à L1462-2). https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038886833/. [Acceso a 14 de agosto de 2022]
68. Agence National de securité du medicament et des produits de santé.
<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/chercheur/demander-une-autorisation-pour-des-essais-de-categorie-2-et-3-riph-2-et-3>. [Acceso a 14 de agosto de 2022]
69. Code de la santé publique. Chapitre III: Comités de protection des personnes et autorité compétente (Articles L1123-1 à L1123-14).
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037825779/2019-06-01/ [Acceso a 14 de agosto de 2014]
70. Code de la santé publique. Chapitre Ier: Missions. (Articles L5311-1 à L5311-3)
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043896283. [Acceso a 14 de agosto de 2022]
71. Journal officiel. Ordonnance n° 2020-460 du 22 avril 2020 portant diverses mesures prises pour faire face à l'épidémie de covid-19.
460 2020. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000041814614. [Acceso a 14 de agosto de 2022].
72. Journal officiel. Arrêté du 2 décembre 2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande ...
<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000033553393>. [Acceso a 14 de agosto de 2022].
73. Journal officiel. Arrêté du 23 février 2017 modifiant l'arrêté du 2 décembre 2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de

protection des personnes sur un projet de recherche mentionné au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique.

<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000034104356>. [Acesso a 14 de agosto de 2022].

74. Data Health Hub. <https://www.health-data-hub.fr/page/faq-english>. [Acesso a 14 de agosto de 2022].

75. Data Health Hub. https://health-data-hub.fr/sites/default/files/2021-06/Toolkit_for_users_accessing_health_data_in_france.pdf

76 <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000037187498>. [Acesso a 14 de agosto de 2022].

76. Evans SJW, Leufkens HGM. Regulatory decision-making: are we getting it right? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(10):1012-1016. doi:10.1002/pds.3695

77. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 20 de marzo 2008. http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/det_20marzo2008.pdf1. [Acesso a 14 de agosto de 2022]

78. Diário da república. Lei n.º 21/2014. <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/21-2014-25344024>. [Acesso a 10 de agosto de 2022].

79. Diário da república. Portaria n.º135/A-2014. <http://dre.pt/pdf1sdip/2014/07/12401/0000200004.pdf>. [Acesso a 10 de agosto de 2022]

80. Diário da República. Portaria n.º 65/2015. <https://files.dre.pt/1s/2015/03/04500/0137001371.pdf>. [Acesso a 10 de agosto de 2022]

81. Comissão de Ética para Investigação em Saúde. https://www.ceic.pt/documents/20727/0/LV_OE/ce3019bd-85e5-4d48-b686-f58f15823ad7. [Acesso a 10 de agosto de 2022]

82. Comissão de Ética para Investigação em Saúde. Nota relativa à Submissão à CEIC de estudos não intervencionais de seguimento de doentes incluídos em Ensaio Clínicos com medicamentos. <https://www.ceic.pt/documents/20727/57555/Nota+Relativa+%C3%A0+Submiss%C3%A3o+%C3%A0+CEIC+de+estudos+n%C3%A3o+intervencionais+de+seguimento+de+doentes+inclu%C3%A0+em+Ensaio+Cl%C3%ADnicos+com+medicamentos/15a3f92b-bc6b-45be-b4c9-0e639d8df9ce>. [Acesso a 10 de agosto de 2022]

83. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ.* 1996;312(7040):1215-1218. doi:10.1136/bmj.312.7040.1215

84. de Lange DW, Guidet B, Andersen FH, et al. Huge variation in obtaining ethical permission for a non-interventional observational study in Europe. *BMC Med Ethics.* 2019;20(1):39. doi:10.1186/s12910-019-0373-y

85. Food and Drug Administration Real World Evidence Program. <https://www.fda.gov/media/120060/download>. [Acesso a 15 de agosto de 2022]

86. Roque Pereira L, Durán CE, Layton D, et al. A Landscape Analysis of Post-Marketing Studies Registered in the EU PAS Register and ClinicalTrials.gov Focusing on Pregnancy Outcomes or Breastfeeding Effects: A Contribution from the ConcePTION Project. *Drug Saf.* 2022;45(4):333-344. doi:10.1007/s40264-022-01154-7
87. Food and Drug Administration Real World Evidence Guidance. <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>. [Acesso a 15 de agosto de 2022]