



Original breve

[Artículo traducido] Evidencias de la vida real para uso regulatorio: El ejemplo de DARWIN EU®



Real-world evidence for regulatory purposes: The example of DARWIN EU®

Se considera que los ensayos clínicos controlados y aleatorizados son el método de referencia por excelencia para demostrar la eficacia de un medicamento durante su primera aprobación¹. Aunque dicho método sigue presentando el mejor diseño estándar, el entorno regulatorio está integrando de manera creciente las evidencias basadas en la vida real (RWE, por sus siglas en inglés), como enfoque complementario para mejorar la base de las evidencias y fundamentar la toma de decisiones.

Las RWE se derivan del análisis de los datos del mundo real (RWD, por sus siglas en inglés), que se definen como aquellos datos que describen las características de pacientes en la práctica clínica habitual, incluidas el tratamiento utilizado y los resultados clínicos². Los RWD provienen principalmente de dos fuentes: datos primarios (es decir, datos recopilados para el estudio en cuestión) o el uso secundario de datos ya existentes. Las fuentes de los datos para uso secundario incluyen, entre otras, los registros sanitarios electrónicos, las reclamaciones médicas, los registros de prescripción y dispensación de medicamentos o los registros de pacientes. Los puntos fuertes de los RWD son su representatividad, el gran tamaño de la muestra y su capacidad para reflejar la práctica clínica habitual. Estas características los convierten en un recurso valioso a la hora de complementar la evidencia derivada de los ensayos clínicos, considerando, además, que la realización de estos últimos no siempre resulta ética o viable, puede verse limitada por sus elevados costes, dilatados periodos de ejecución y, en algunos casos, una limitada capacidad de generalizabilidad^{3,4}.

La RWE ya se utiliza en regulación para respaldar el desarrollo, la autorización y la supervisión de medicamentos de la Unión Europea (UE)¹, y existen ejemplos de casos en los que la RWE ha sido fundamental para las decisiones regulatorias^{5,6}. Si bien el papel de la RWE está consolidado en la farmacovigilancia posautorización y en los estudios epidemiológicos, su aplicación en las fases tempranas del desarrollo farmacológico o en la evaluación de la eficacia terapéutica de los medicamentos está menos establecido. Sin embargo, la visión de los reguladores de la UE es posibilitar el uso de las RWE y establecer su valor en todo el espectro de casos de uso regulatorio para 2025¹.

Con esta idea en mente, en 2021 la Red europea de regulación de los medicamentos (EMRN) puso en marcha la creación de una red de RWD, distribuida por toda la UE, denominada Red de Análisis de Datos e Interrogación del Mundo Real (DARWIN EU®; <https://www.darwin-eu.org/>). Esta red de datos, servicios y conocimientos aporta en el ámbito de la Unión Europea (UE) RWE sobre enfermedades, poblaciones, y el uso y rendimiento de medicamentos. El propósito

fundamental de la red es respaldar a los comités científicos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y a los reguladores de la UE en su toma de decisiones, consolidándose como una de las principales vías de generación de RWE para estudios que respaldan las decisiones regulatorias⁶. DARWIN EU® integra a múltiples agentes, con la EMA y el centro de coordinación de DARWIN EU® en una función central. Mediante un proceso competitivo de licitación pública, se designó al Centro Médico de la Universidad Erasmus de Rotterdam como centro coordinador de DARWIN EU®. Esta entidad es responsable de desarrollar y gestionar la infraestructura necesaria para la red de colaboradores de datos, implementar y supervisar los protocolos de ejecución de estudios, así como avanzar en los desarrollos metodológicos para DARWIN EU® bajo las directrices y supervisión de la EMA.

Desde su creación en febrero de 2022, la red ha crecido hasta contar con más de 30 colaboradores de datos, lo que permite acceder a datos de unos 160 millones de pacientes de 16 países europeos. Para principios de 2026, se espera alcanzar los 40 colaboradores. La red DARWIN EU® también es diversa en cuanto a los entornos sanitarios implicados. Incluye datos de entornos de atención primaria y secundaria (tanto hospitalaria como ambulatoria), bases de datos de reclamaciones, biobancos y registros de enfermedades. Todas las bases de datos integradas en DARWIN EU® han sido previamente mapeadas al Modelo de Datos Común (Common Data Model, CDM) de la Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP). Esto permite el desarrollo de estudios a través de redes de datos federadas, en las que se distribuye entre los colaboradores de datos código analítico estandarizado y se ejecuta localmente sin compartir datos a nivel de paciente⁷. Las ventajas de este enfoque son importantes, especialmente en términos de gobernanza, reproducibilidad y rapidez para generar evidencias de una forma rápida y oportuna. El modelo OMOP está respaldado y gestionado por la comunidad científica de acceso abierto Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI). Además del modelo de común de datos OMOP, y sus vocabularios, OHDSI también ha creado múltiples herramientas de análisis para facilitar la generación de RWE a gran escala, cuya utilidad como quedó demostrado durante la pandemia de COVID-19⁸.

En los dos primeros años de DARWIN EU®, se pusieron en marcha más de 20 estudios y para los próximos años se prevé un aumento creciente de los mismos⁶. Dependiendo de su complejidad, la mayoría de ellos están diseñados para poder ejecutarse en semanas y a menudo, en menos de seis meses. La capacidad de realizar estudios ha aumentado

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2025.02.011>.

<https://doi.org/10.1016/j.farma.2025.03.012>

1130-6343/© 2025 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

con los años. Esto se debe a la estandarización de muchos de los pasos involucrados, tales como los procesos administrativos, que agilizan las aprobaciones éticas y científicas, y los métodos analíticos, que aceleran la generación de resultados sin comprometer la calidad ni la protección de los datos. El protocolo completo y los informes de todos los estudios de DARWIN EU[®] se publican en el catálogo de estudios de RWD de la HMA-EMA: <https://catalogues.ema.europa.eu/>.

Las preguntas de investigación que los reguladores de la UE plantean a DARWIN EU[®] varían en naturaleza y métodos. El catálogo de análisis estándar, co-creado entre la EMA y el Centro de Coordinación de DARWIN EU[®], especifica los tipos de estudios y los análisis de datos estándares que respalda DARWIN EU[®]. Este catálogo se revisa periódicamente y está disponible en el sitio web de DARWIN EU[®]: <https://darwin-eu.org/index.php/methods/standardised-analytics>. Dependiendo del grado de complejidad prevista, los estudios pueden agruparse en varias categorías, entre las que se incluyen los estudios prediseñados o OTS por su siglas en inglés, los complejos y los muy complejos. Entre los estudios prediseñados se incluyen aquellos con un protocolo prediseñado que se adapta para una pregunta concreta de investigación y suelen ser preguntas descriptivas de investigación. Pueden incluir estudios de caracterización sobre la epidemiología de enfermedades o la utilización de medicamentos, tanto a nivel de paciente como de población. Algunos ejemplos son los estudios que evalúan la incidencia y prevalencia de los resultados sanitarios y del uso de medicamentos. También incluyen lo estudios que describen las características de los pacientes o el uso de medicamentos, normalmente en términos de dosis y duración de la exposición a los medicamentos, y sus indicaciones. Los estudios complejos implican el desarrollo o la personalización de diseños de estudio, protocolos, análisis y/o algoritmos de fenotipado específicos para identificar poblaciones o resultados de interés. Entre los ejemplos de estudios complejos realizados hasta la fecha o en curso se incluyen:

- Estudios que evalúan la eficacia de las vacunas contra el virus del papiloma humano (<https://catalogues.ema.europa.eu/node/3981/>) y la COVID-19 (<https://catalogues.ema.europa.eu/node/3850/>)
- Estudios sobre la seguridad de los medicamentos existentes, por ejemplo, sobre el riesgo de suicidio asociado al uso de doxiciclina (<https://catalogues.ema.europa.eu/node/4181/>)
- Análisis de las tasas basales de resultados de seguridad complejos, por ejemplo, para contextualizar las evaluaciones de seguridad en ensayos clínicos de tratamientos para el asma grave (<https://catalogues.ema.europa.eu/node/3688/>), o para la monitorización de la seguridad de las vacunas (<https://catalogues.ema.europa.eu/node/4155/>).

Por último, los análisis rutinarios de repetición representan una categoría de estudio adicional y son estudios prediseñados o complejos que pueden repetirse de forma regular, siguiendo el mismo protocolo y código de estudio pero con datos actualizados y/o diferentes colaboradores de datos. Los estudios muy complejos son aquellos que no pueden basarse únicamente en las bases de datos electrónicas de atención sanitaria y pueden requerir la recopilación de datos de forma prospectiva o la inclusión de fuentes de datos no incorporadas previamente, o que requieren un trabajo metodológico complejo.

Los estudios que utilizan RWD para comparaciones no aleatorizadas requieren importantes consideraciones metodológicas para minimizar posibles fuentes de sesgo y de confusión, que se deben abordar mediante diseños de estudio y métodos analíticos adecuados⁹. Por ejemplo, el catálogo DARWIN EU[®] incluye el uso de diseños de comparador activo, que comparan alternativas de tratamiento comúnmente utilizadas para la misma indicación. Este diseño reduce los factores de confusión por indicación y, siempre que sea posible, se restringe a nuevos usuarios para minimizar así la posibilidad de otros sesgos¹⁰. En las evaluaciones de seguridad de los medicamentos, también se incluyen diseños autocontrolados, entre ellos las series de casos autocontroladas y el intervalo de riesgo autocontrolado. En tales

diseños, las comparaciones se realizan mediante la observación de distintos períodos de tratamiento en la misma persona y se eliminan por diseño todos los factores de confusión invariables en el tiempo¹¹. También se consideran estrategias analíticas para evaluar el sesgo potencial debido a factores de confusión medidos o no medidos. Algunos ejemplos son el uso de puntuaciones de propensión a gran escala como método de ajuste para equilibrar todas las covariables medidas entre los tratamientos comparados¹², y el uso de resultados de control negativos para informar sobre el riesgo de error sistemático y permitir la calibración empírica de estimaciones y valores $P^{13,14}$.

Durante sus tres primeros años, DARWIN EU[®] ha desempeñado un papel fundamental en el avance de la visión de los reguladores de la UE para permitir el uso de RWE y establecer su valor para la toma de decisiones regulatorias en Europa. Alcanzar esta visión mejorará la rapidez, precisión y relevancia de las decisiones regulatorias, con el objetivo final de ayudar a mejorar el desarrollo y la evaluación de medicamentos para los pacientes^{1,15}.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Berta Raventós: Writing – original draft, Methodology, Conceptualization. Daniel Prieto-Alhambra: Writing – review & editing, Project administration, Conceptualization.

Agradecimientos

Las opiniones expresadas en este artículo son opiniones personales del autor o autores y no deben entenderse ni citarse como realizadas en nombre de, o que reflejen la posición de la agencia o agencias reguladoras u organizaciones para las que trabajan o colaboran los autores.

Damos las gracias a la Dra Katia Verhamme and al Dr Patrice Verpillat por su revisión crítica del contenido de este manuscrito.

Financiación

Los autores de este manuscrito recibieron financiación parcial de la EMA como parte del Centro de Coordinación DARWIN EU[®].

Bibliografía

1. Arlett P, Kjær J, Broich K, Cooke E. Real-world evidence in EU medicines regulation: enabling use and establishing value. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(1):21–3. doi: [10.1002/cpt.2479](https://doi.org/10.1002/cpt.2479).
2. European Medicines Agency. Reflection paper on use of real-world data in non-interventional studies to generate real-world evidence – Scientific guideline [Internet]. Amsterdam (NL): European Medicines Agency; 2024 [consultado el 17 de enero 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/reflection-paper-use-real-world-data-non-interventional-studies-generate-real-world-evidence-scientific-guideline>.
3. Tan YY, Papez V, Chang WH, Mueller SH, Denaxas S, Lai AG. Comparing clinical trial population representativeness to real-world populations: an external validity analysis encompassing 43 895 trials and 5 685 738 individuals across 989 unique drugs and 286 conditions in England. *Lancet Healthy Longev.* 2022;3(10):e674–89. doi: [10.1016/S2666-7568\(22\)00186-6](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(22)00186-6).
4. Wilson BE, Booth CM. Real-world data: bridging the gap between clinical trials and practice. *eClinicalMedicine.* 2024;78:102915. doi: [10.1016/j.eclinm.2024.102915](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102915).
5. European Medicines Agency. Real-world evidence framework to support EU regulatory decision-making. Report on the experience gained with regulator-led studies from September 2021 to February 2023 [Internet]. Amsterdam (NL): European Medicines Agency; 2023 [consultado el 17 de enero 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/real-world-evidence-framework-support-eu-regulatory-decision-making-report-experience-gained-regulator-led-studies-september-2021-february-2023_en.pdf.
6. European Medicines Agency. Real-world evidence framework to support EU regulatory decision-making: 2nd report on the experience gained with regulator-led studies from February 2023 to February 2024 [Internet]. Amsterdam (NL): European Medicines Agency; 2024 [consultado el 17 de enero 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/report/real-world-evidence-framework-support-eu-regulatory-decision-making-2nd-report-exper_en_0.pdf.

7. Kent S, Burn E, Dawoud D, Jonsson P, Østby JT, Hughes N, et al. Common problems, common data model solutions: evidence generation for health technology assessment. *Pharmacoeconomics*. 2021;39(3):275–85. doi: [10.1007/s40273-020-00981-9](https://doi.org/10.1007/s40273-020-00981-9).
8. Morales DR, Conover MM, You SC, Pratt N, Kostka K, Duarte-Salles T, et al. Renin-angiotensin system blockers and susceptibility to COVID-19: an international, open science, cohort analysis. *Lancet Digit Health*. 2021;3(2):e98–114. doi: [10.1016/S2589-7500\(20\)30289-2](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30289-2).
9. Stürmer T, Wang T, Golightly YM, Keil A, Lund JL, Jonsson Funk M. Methodological considerations when analysing and interpreting real-world data. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(1):14–25. doi: [10.1093/rheumatology/kez320](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez320).
10. Lund JL, Richardson DB, Stürmer T. The active comparator, new user study design in pharmacoepidemiology: historical foundations and contemporary application. *Curr Epidemiol Rep*. 2015;2(4):221–8. doi: [10.1007/s40471-015-0053-5](https://doi.org/10.1007/s40471-015-0053-5).
11. Petersen I, Douglas I, Whitaker H. Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs. *BMJ*. 2016, i4515 doi: [10.1136/bmj.i4515](https://doi.org/10.1136/bmj.i4515).
12. Tian Y, Schuemie MJ, Suchard MA. Evaluating large-scale propensity score performance through real-world and synthetic data experiments. *Int J Epidemiol*. 2018;47(6):2005–14. doi: [10.1093/ije/dyy120](https://doi.org/10.1093/ije/dyy120).
13. Schuemie MJ, Ryan PB, Dumouchel W, Suchard MA, Madigan D. Interpreting observational studies: why empirical calibration is needed to correct p-values. *Stat Med*. 2014;33(2):209–18. doi: [10.1002/sim.5925](https://doi.org/10.1002/sim.5925).
14. Lipsitch M, Tchetgen Tchetgen E, Cohen T. Negative controls. *Epidemiology*. 2010;21(3):383–8. doi: [10.1097/EDE.0b013e3181d61eeb](https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181d61eeb).
15. Cave A, Kurz X, Arlett P. Real-world data for regulatory decision making: challenges and possible solutions for Europe. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(1):36–9. doi: [10.1002/cpt.1426](https://doi.org/10.1002/cpt.1426).

Berta Raventós^a^a*Department of Medical Informatics, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands*Daniel Prieto-Alhambra^{a,b*}^a*Department of Medical Informatics, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands*^b*Centre for Statistics in Medicine, NDORMS, University of Oxford, Oxford, United Kingdom*

*Corresponding author at: Botnar Research Centre, Windmill Road, OX37LD Oxford, United Kingdom.

Correo electrónico: Daniel.prietoalhambra@ndorms.ox.ac.uk*Historia del artículo:*

Recibido el 9 de diciembre de 2024

Aceptado el 8 de marzo de 2025

On-line el 04 de marzo de 2025