



ARTÍCULOS ESPECIALES

## Normativa de los estudios posautorización de tipo observacional en España

M.<sup>a</sup> P. Vicente Sánchez<sup>1</sup>, D. González Bermejo<sup>2</sup>, D. Macías Saint-Gerons<sup>2</sup> y C. de la Fuente Honrubia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Ensayos Clínicos de Fase I de Oncología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. <sup>2</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid.

### Resumen

Este artículo describe los procedimientos administrativos y requerimientos legales para llevar a cabo estudios observacionales con medicamentos de uso humano en España.

### Regulatory procedures of non-interventional post-authorization studies in Spain

#### Abstract

This article describes the administrative and legal requirements to carry out non-interventional post-authorization studies in Spain.

#### PALABRAS CLAVE

Observacional; Normativa; Investigación

#### KEYWORDS

Non-interventional; Regulation; Research

Farm Hosp. 2013;37(6):530-533

Farm Hosp. 2013;37(6):530-533

La autorización de nuevos medicamentos se otorga en base a la evidencia que proporcionan estudios preclínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECA). El ECA es el mejor diseño posible para demostrar la eficacia de una intervención<sup>1</sup>.

No obstante, los ECA no proporcionan suficiente información sobre otros aspectos, como las reacciones adversas menos frecuentes o las que aparecen a largo plazo. Por otra parte, aunque los ECA, están dotados de una gran validez interna, suelen excluir, por motivos éticos o metodológicos, algunos grupos de población como embarazadas, niños, ancianos, enfermos graves con pluriopatología o polimedicados, que dificultan la generalización de los resultados a la población general<sup>2</sup>.

Por todo ello, una vez que se comercializa un medicamento, suelen ser necesarios estudios observacionales posautorización (EPA), que sirvan para la mejora del conocimiento disponible hasta ese momento.

Sin embargo, pese a la necesidad de información procedente de estudios observacionales posautorización, su realización se ha visto afectada por intereses espurios, que socavaron su valor científico, y los convirtieron durante años, en una herramienta más para la promoción de medicamentos, mediante la inducción a la prescripción<sup>3,4</sup>.

Estas malas prácticas, motivaron la regulación de los estudios posautorización en nuestro país, de modo que en la normativa del año 2002 se prohibió la realización

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dgonzalezb@aemps.es (Diana González Bermejo).

de estudios observacionales con fines promocionales encubiertos. Para garantizarlo, se estableció la autorización previa de los estudios prospectivos por parte de las autoridades competentes. Este requisito se mantiene vigente en la normativa actual.

Por otra parte, la Orden SAS/3470/2009 de 16 de diciembre<sup>5</sup>, establece en la actualidad las condiciones legales necesarias para el desarrollo de estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano. Además, existe otra normativa no específica de este tipo de estudios, que resulta aplicable para su puesta en marcha y desarrollo (Tabla 1).

Cabe destacar que en el ámbito hospitalario, es frecuente la realización de este tipo de estudios, sin embargo el desconocimiento de la normativa aplicable puede llevar a su incumplimiento. De manera resumida, el procedimiento normativo que aplica a estos estudios comprende tres fases: clasificación, autorización (si procede) y seguimiento.

## Clasificación

En primer lugar, los profesionales sanitarios deben conocer que se denomina estudio EPA a cualquier estu-

**Tabla 1.** Normativa y guías a tener en cuenta en la realización de estudios observacionales posautorización

Normativa/Guías	Descripción breve
Normativa estatal específica de EPA: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Orden SAS/3470/20095</li> </ul>	Desarrolla el capítulo V del Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Es la normativa central de EPA, en la que se recogen los procedimientos para poner en marcha este tipo de estudios. Abarca aspectos administrativos, éticos, metodológicos, de formato, etc.
Normativa autonómica específica de EPA	Cada CCAA puede haber desarrollado en su ámbito una normativa específica sobre EPA, que se habrá de tener en cuenta para poner en marcha el EPA en cada comunidad autónoma. La información al respecto está disponible en la página web de la AEMPS ( <a href="http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/estudiosPostautorizacion.htm">http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/estudiosPostautorizacion.htm</a> )
Normativa europea: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Directiva 2010/84<sup>6</sup></li> <li>• Reglamento 1235/2010<sup>7</sup></li> <li>• Módulo VIII de las Normas de buena práctica en farmacovigilancia<sup>8</sup></li> </ul>	Desarrolla en el ámbito europeo las principales actuaciones en materia de EPA de las autoridades competentes de los Estados Miembros y compañías farmacéuticas que actúen como promotores de estos estudios. Aún pendiente de trasponer a nuestro ordenamiento jurídico
Investigación biomédica/biobancos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ley 14/2007<sup>9</sup></li> <li>• Real decreto 1716/2011<sup>10</sup></li> </ul>	Principalmente resultan aplicables a EPA los aspectos relativos a análisis genéticos, muestras biológicas y biobancos. A su vez se incluye la descripción de funciones y funcionamiento de los Comités de Ética de la Investigación (que sustituyen a los Comités Éticos de Investigación Clínica), que serán los responsables de la valoración de aspectos éticos de los EPA
Protección de datos/autonomía del paciente: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ley Orgánica 15/1999<sup>11</sup></li> <li>• Real Decreto 1720/2007<sup>12</sup></li> <li>• Ley 41/2002<sup>13</sup></li> </ul>	Aplicable a EPA en todos los aspectos relativos a manejo de datos personales y obtención de consentimiento informado de los participantes
Aspectos éticos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Declaración de Helsinki<sup>14</sup></li> <li>• Convenio de Oviedo<sup>15</sup></li> <li>• Guías internacionales para revisión ética de estudios epidemiológicos<sup>16</sup></li> </ul>	A tener en cuenta para desarrollar los aspectos éticos del EPA y su descripción en el protocolo
Guías para el desarrollo de los EPA: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Buenas prácticas de farmacoepidemiología, de la Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología (ISPE)<sup>17</sup></li> </ul>	Aunque no son de obligado cumplimiento, la aplicación de estas guías aporta calidad al desarrollo del EPA, y por tanto, a los resultados obtenidos

dio clínico o epidemiológico que se realiza durante la comercialización de un medicamento según las condiciones autorizadas en su ficha técnica, o bien en condiciones normales de uso, en el que los medicamentos sean el factor de exposición fundamental investigado. Los medicamentos se deben prescribir de manera habitual, la asignación de un paciente a una estrategia terapéutica no debe estar decidida de antemano por el protocolo del estudio, sino que estará determinada por la práctica clínica habitual, y la decisión de incluir al paciente en el estudio debe estar claramente dissociada de la decisión de prescribir un medicamento determinado<sup>1</sup>. Conviene subrayar que la condición más importante para considerar un estudio como observacional es que la decisión de instaurar el tratamiento no se decida por el protocolo del estudio y por tanto exista una disociación clara entre la inclusión del paciente en el estudio y la prescripción del medicamento<sup>18</sup>. El cumplimiento de esta condición no sólo garantiza el carácter observacional del estudio, sino que impide la realización de estudios con fines promocionales que pudieran inducir a la prescripción.

Los estudios posautorización pueden presentar distintos objetivos como determinar la efectividad de los fármacos en condiciones de la práctica clínica habitual, estudiar los factores modificadores de la efectividad, identificar y cuantificar los efectos adversos, obtener nueva información sobre los patrones de utilización de los medicamentos, evaluar su eficiencia mediante la realización de estudios farmacoeconómicos o conocer los efectos de los medicamentos desde la perspectiva del paciente<sup>4</sup>.

Por tanto, todos los estudios clínicos o epidemiológicos no aleatorizados que se realicen en seres humanos o con sus registros médicos y que recojan información sobre medicamentos, deben solicitar la clasificación a la AEMPS. En un plazo máximo de 30 días, el protocolo será clasificado en una de las posibles categorías que se indican a continuación y se le comunicará al promotor la vía administrativa que debe seguir para llevar a cabo el estudio:

- 1) Estudios observacionales que requieren una autorización adicional.
  - EPA ligado a la autorización del medicamento (EPA-LA). La realización del estudio es una condición establecida en el momento de la autorización, o bien constituye una exigencia de la autoridad competente o forma parte de un plan de gestión de riesgos. Este tipo de estudios deberán solicitar la autorización a la AEMPS para su realización, independientemente de la CCAA en la que se pretenda llevar a cabo.
  - EPA de seguimiento prospectivo que sea promovido por las Administraciones Sanitarias o sea financiado con fondos públicos (EPA-AS). Estos estudios deben solicitar la autorización a

la AEMPS y serán evaluados por el Comité de Coordinación de Estudios Posautorización (CEPA, integrado por representantes de AEMPS y CCAA).

- EPA de seguimiento prospectivo que no esté incluido en las categorías anteriores (EPA-SP). El promotor deberá presentar una solicitud de autorización en cada CCAA que desee realizar el estudio.
- 2) Estudios observacionales que no requieren autorización adicional.
    - EPA con otros diseños diferentes al seguimiento prospectivo (EPA-OD), que no son EPA-LA. Se engloban aquí los estudios de casos y controles, los transversales o las cohortes retrospectivas. Aunque no requieren autorización previa para su realización, se debe remitir la documentación pertinente a la AEMPS para que se proceda al registro del estudio y se informe a las CCAA.
    - Estudios observacionales no posautorización (No-EPA), son aquellos que, aún recogiendo información de medicamentos, no se considera que éstos sean un factor de exposición fundamental investigado.

## Autorización

Todos los estudios, con independencia de su clasificación, deben presentarse a un CEI (Comité de Ética de la Investigación) acreditado en España y obtener su dictamen favorable antes del inicio del mismo. Como se ha mencionado antes, los estudios clasificados como EPA-LA, EPA-AS o EPA-SP además deberán obtener autorización de la AEMPS o las CCAA, según corresponda.

## Seguimiento

El promotor de los EPA de seguimiento prospectivo debe enviar informes de seguimiento anuales a la AEMPS y CCAA/CEI implicados, así como notificar las sospechas de reacciones adversas graves de los medicamentos que sean objeto de estudio<sup>19</sup>. Para todos los EPA, el promotor del estudio debe enviar a la AEMPS y CCAA/CEI implicados un informe final.

En conclusión, la regulación de 2002 supuso una mejora en la calidad de los aspectos metodológicos y éticos de los EPA realizados en nuestro país<sup>20</sup>, por ello los farmacéuticos hospitalarios, como promotores, o investigadores de estudios posautorización, deben conocer la normativa aplicable a los EPA, con el fin de ajustarse a la legalidad, mejorar la calidad metodológica y ética de los estudios que realizan y de esta manera, contribuir al aumento del rigor científico de estas investigaciones.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. Las opiniones expresadas en este trabajo son responsabilidad de los autores por lo que no reflejan necesariamente el punto de vista de los organismos en los que trabajan.

## Financiación

Ninguna.

Los autores declaran no haber publicado previamente el trabajo, ni se encuentra en proceso de revisión de otra revista.

## Bibliografía

1. Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Ley 29/2006 de 26 de julio. Boletín Oficial del Estado, nº 178 (27 de julio de 2006).
2. Martin K, Bégaud B, Latry P, Miremont-Salamé G, Fourrier A, Moore N. Differences between clinical trials and postmarketing use. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57:86-92.
3. Gale E. Post-marketing studies of new insulins: sales or science? *BMJ* 2012;344:e3974.
4. Yudkin JS. Post-marketing observational trials and catastrophic health expenditure. *BMJ* 2012;344:e3987.
5. 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. Boletín Oficial del Estado, nº 310, (25 de diciembre de 2009).
6. Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de diciembre de 2010, que modifica en los que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Diario Oficial de la Unión Europea nº348 (31 de octubre de 2010).
7. Reglamento 1235/2010 del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de diciembre, que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano, el Reglamento (CE) n o 726/2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos, y el Reglamento (CE) n o 1394/2007 sobre medicamentos de terapia avanzada. Diario oficial de la Unión Europea, nº 348 (31 de diciembre de 2010).
8. Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP). Module VIII – Post-authorisation safety studies. [consultado el 6 de mayo de 2013] Disponible en [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp)
9. Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. Boletín Oficial del Estado nº 159 (4 de julio de 2009).
10. Real decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del registro nacional de biobancos. Boletín Oficial del Estado nº 290 (2 de diciembre de 2011).
11. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. Boletín Oficial del Estado nº 298 (14 de diciembre de 1999).
12. Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. Boletín Oficial del Estado nº 17 (19 de enero de 2008).
13. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín Oficial del Estado nº 274 (15 de noviembre de 2002).
14. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para investigaciones médicas con seres humanos. Última revisión octubre 2008.
15. Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, hecho en Oviedo el 14 de abril de 1997. BOE nº 251 (20 de octubre de 1999).
16. Council of International Organizations of Medical Sciences (CIOMS 2009): International Ethical Guidelines for Epidemiological Studies. Geneva, CIOMS.
17. International Society for Pharmacoepidemiology. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17:200-8.
18. European Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCEPP). Considerations on the definition of non-interventional trials under the current legislative framework («clinical trials directive» 2001/20/EC) [consultado el 6 de mayo de 2013] Disponible en: <http://www.encepp.eu/publications/documents/ENCEPPinterpretationofnoninterventionalstudies.pdf>
19. Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios. Preguntas y Respuestas sobre la Legislación Europea de Farmacovigilancia: Directiva 2010/84/UE, Reglamento (UE) No.1235/2010 y Reglamento de Ejecución de la CE 520/2012 [consultado el 6 de mayo de 2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/industria/FV-Humana/Faqs-FV-HUM/home.htm>
20. De la Fuente C, Macías D, Vargas Castrillón E, de Abajo FJ. Non-interventional post-authorisation Studies in Spain: Impacto f the 2002 regulation. *Med Clin. (Barc)*. 2010;135(9):423-7.