

TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

<i>Tabla 1. Interpretación de los valores del índice kappa</i>	<i>82</i>
<i>Tabla 2. Número de estudios registrados y tasa de registro</i>	<i>85</i>
<i>Tabla 3. Estudios registrados en la AEMPS por categoría.....</i>	<i>86</i>
<i>Tabla 4. Nº de estudios registrados según el tipo de promotor, por períodos.</i>	<i>87</i>
<i>Tabla 5. Distribución de los diferentes tipos de promotor en estudios EPA-SP, por períodos</i>	<i>88</i>
<i>Tabla 6. Distribución de los diferentes tipos de promotor en estudios EPA-OD, por períodos.</i>	<i>89</i>
<i>Tabla 7. Distribución de los diferentes tipos de promotor en estudios EPA-AS.....</i>	<i>89</i>
<i>Tabla 8. Número y porcentaje de estudios según el motivo para su realización y el período correspondiente.....</i>	<i>93</i>
<i>Tabla 9. Número de estudios según la situación en la que se encontraban en el momento de la evaluación, por períodos.</i>	<i>94</i>
<i>Tabla 10. Motivos de interrupción de los estudios, por períodos.....</i>	<i>95</i>
<i>Tabla 11. Número de estudios según el ATC de los medicamentos investigados, por período</i>	<i>96</i>
<i>Tabla 12. Número de estudios según su ámbito, por períodos</i>	<i>97</i>
<i>Tabla 13. Nº de estudios según su fuente de información, por períodos.....</i>	<i>99</i>
<i>Tabla 14. Diseño del estudio por períodos.....</i>	<i>100</i>
<i>Tabla 15. Estudios controlados vs. no controlados, por períodos</i>	<i>101</i>
<i>Tabla 16. Tipo de promotor de los estudios controlados, por períodos.</i>	<i>101</i>

<i>Tabla 17. Dirección de seguimiento en estudios longitudinales, según período....</i>	102
<i>Tabla 18. Estudios que calculan el tamaño muestral, por períodos</i>	103
<i>Tabla 19. Numero de estudios, valores medios y rango intercuartil de los parámetros estimados en la predeterminación del tamaño de muestra de los estudios descriptivos, por períodos.....</i>	104
<i>Tabla 20. Numero de estudios, valores medios y rango intercuartil de los parámetros estimados en la predeterminación del tamaño de muestra de los estudios analíticos, por períodos.</i>	104
<i>Tabla 21. Número de estudios y porcentaje de Pérdidas estimadas en el cálculo de tamaño muestral, por períodos</i>	105
<i>Tabla 22. Pacientes previstos, incluidos y evaluables en los estudios, por períodos</i>	106
<i>Tabla 23. Ratio del número de pacientes en grupo de interés vs. grupo control, por períodos</i>	106
<i>Tabla 24. Tiempo de seguimiento por paciente en días, por períodos</i>	107
<i>Tabla 25. Nº de estudios con duración de seguimiento mayor o menor de 12 meses, por períodos</i>	108
<i>Tabla 26. Duración prevista de los estudios según su diseño, por períodos</i>	109
<i>Tabla 27. Objetivos de los estudios, por períodos.....</i>	110
<i>Tabla 28. Ámbito asistencial de los estudios, por períodos.....</i>	111
<i>Tabla 29. Número de estudios según el número de centros en los que se realiza, por períodos.</i>	111
<i>Tabla 30. Número de investigadores previstos, por períodos</i>	112
<i>Tabla 31. Descripción del plan de trabajo en el protocolo, por períodos.....</i>	113
<i>Tabla 32. Descripción la variable principal del estudio en el protocolo, por período</i>	114

<i>Tabla 33. Estudios en los que se especifican los criterios de notificación de SRAM, por período</i>	115
<i>Tabla 34. Estudios que plantean informar al paciente por escrito, por período</i>	116
<i>Tabla 35. Estudios que plantean solicitar consentimiento informado al paciente, por período</i>	116
<i>Tabla 36. Estudios que describen el procedimiento de confidencialidad de datos que van a aplicar, por período</i>	117
<i>Tabla 37. Estudios que pretenden solicitar evaluación de un CEIC, por período</i> ..	118
<i>Tabla 38. Modelos predictivos multivariantes de la solicitud de consentimiento informado, descripción del procedimiento de confidencialidad o previsión de solicitud de evaluación al ceic, según las características más relevantes de los protocolos</i>	118
<i>Tabla 39. Estudios de seguimiento prospectivo que enviaron algún informe de seguimiento, por períodos</i>	120
<i>Tabla 40. Tasa de registro (nº de estudios registrados/100 días) de EPA</i>	122
<i>Tabla 41. Impacto global de la normativa, variables dicotómicas</i>	123
<i>Tabla 42. Impacto global de la normativa en estudios promovidos por industria farmacéutica, variables dicotómicas</i>	124
<i>Tabla 43. Impacto global de la normativa, variables cuantitativas</i>	125
<i>Tabla 44. Impacto global de la normativa en estudios promovidos por industria farmacéutica, variables cuantitativas</i>	125
<i>Tabla 45. Número de estudios e índice kappa de los pares analizados, según período</i>	127
<i>Tabla 46. Nº de comparaciones y porcentaje, según categoría de índice kappa y período</i>	131
<i>Tabla 47. Nº de comparaciones con más de 30 estudios y porcentaje, según categoría de índice kappa y período</i>	133

<i>Tabla 48. Valores del índice kappa generalizado, por períodos.....</i>	134
<i>Tabla 49. Estudios evaluados y denegados por al menos una comunidad autónoma, por períodos</i>	135
<i>Tabla 50. Número de estudios evaluados, porcentaje de denegados por comunidad autónoma y análisis de tendencia a lo largo de los períodos de estudio.</i>	135
<i>Tabla 51. Motivos de denegación de las comunidades autónomas, por períodos.</i>	137
<i>Tabla 52. Características de los protocolos asociadas a la decisión de las comunidades autónomas seleccionadas. Análisis mediante regresión logística univariante.</i>	138
<i>Tabla 53. Modelos predictivos multivariantes de la autorización de las CCAA según las características de los protocolos.</i>	141

FIGURAS

<i>Figura 1.- Algoritmo de clasificación de epa tras la publicación de la orden sas/3470/2009.....</i>	48
<i>Figura 2.- Procedimiento administrativo a seguir para EPA, tras la publicación de la orden SAS/3470/2009</i>	50
<i>Figura 3.- Hitos de la legislación aplicable a EPA.....</i>	54
<i>Figura 4. Tasa de registro por períodos y tipo de promotor.....</i>	90
<i>Figura 5. Tasa de registro de estudios promovidos por industria farmacéutica, según categoría</i>	91
<i>Figura 6. Tasa de registro de estudios promovidos por investigadores independientes, según categoría.....</i>	91
<i>Figura 7. Tasa de registro de estudios promovidos por sociedades científicas/fundaciones de investigación, según categoría.....</i>	92
<i>Figura 8. Porcentaje de estudios de ámbito nacional según el tipo de promotor, por períodos.</i>	98

Figura 9. Porcentaje de estudios de ámbito nacional en cada categoría de estudios, por períodos.98

Figura 10. Localización del centro del investigador principal, por comunidades autónomas.....113

Figura 11. Categorías de índice kappa, según períodos.....132

Figura 12. Porcentaje de cada categoría de índice kappa de Cohen por comunidad autónoma.....132

Figura 13. Categorías del índice kappa para comparaciones con más de 30 estudios, según períodos.....133

Figura 14. Forest Plot de los modelos univariantes para cada una de las comunidades autónomas evaluadas.....140

ABREVIATURAS

AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
BfArM	Agencia Alemana de Medicamentos y Productos Sanitarios
BPC	Guías de Buena Práctica Clínica
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CEI	Comité de Ética de la Investigación
CEPA	Comité de Coordinación de Estudios Posautorización
CIOMS	The Council of International Organizations for Medical Science
CSMH	Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano
DE	Desviación estándar
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
EPA	Estudio Posautorización de tipo observacional
ENCePP	European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
GPP	Good Pharmacoepidemiology Practices
ISPE	International Society of Pharmacoepidemiology
OMS	Organización Mundial de la Salud
RI	Rango Intercuartil
SRAM	Sospechas de reacciones adversas a medicamentos
TAC	Titular de la autorización de comercialización
UE	Unión Europea
WMA	World Medical Association

GLOSARIO

EPA-AS	Estudio posautorización de tipo observacional y seguimiento prospectivo promovido por Administración Sanitaria o financiado con fondos públicos
EPA-LA	Estudio posautorización de tipo observacional requerido por las autoridades competentes o incluido en planes de gestión de riesgos
EPA-OD	Estudio posautorización de tipo observacional con diseño diferente al seguimiento prospectivo que no es requerido por Autoridades Competentes o incluido en planes de gestión de riesgos
EPA-SP	Estudio posautorización de tipo observacional y seguimiento prospectivo no promovido por Administración sanitaria, no financiado con fondos públicos, no requerido por la autoridad competente ni incluido en planes de gestión de riesgos
No-EPA	Estudio no posautorización

RESUMEN

a) Objetivos

Objetivo principal: Evaluar el impacto de la normativa sobre los estudios posautorización de tipo observacional (EPA) en su calidad metodológica y ética a lo largo del período evaluado.

Objetivos secundarios:

- Determinar la concordancia entre las resoluciones de las autoridades competentes respecto a las solicitudes de autorización de estos estudios.
- Determinar la concordancia entre los motivos de denegación de las solicitudes de autorización de un mismo EPA por parte de las autoridades competentes, entre aquellas resoluciones desestimatorias.

b) Metodología

Se han revisado todos los estudios posautorización de tipo observacional registrados en España desde el 25 de abril de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2011. De cada protocolo de estudio se ha extraído información administrativa, metodológica y de seguimiento, así como las decisiones de las autoridades competentes. Se compararon los resultados obtenidos en cada período normativo con el período previo, así como los correspondientes al período normativo agrupado en comparación con el período anterior a la normativa.

Asimismo, se valoró la concordancia entre las decisiones de las autoridades competentes. El análisis de concordancia se realizó de forma detallada para cada comunidad autónoma (mediante el índice Kappa para dos observadores independientes con dos posibles categorías), y de forma agrupada para los períodos normativos (mediante el índice Kappa para tres o más observadores con dos categorías). En cuanto a la influencia que presentan las diferentes características de los protocolos en las decisiones de las autoridades competentes, se elaboraron modelos predictivos mediante regresión logística multivariante para aquellas comunidades autónomas que habían comunicado suficiente número de decisiones.

c) Principales hallazgos:

Los resultados obtenidos en el período normativo agrupado (desde el año 2002 al año 2011) han sido mejores que los correspondientes al período previo (desde el año 2000 al 2002) en cuanto a estudios de carácter internacional (35,24% vs. 4,28%, $p < 0,001$), estudios con duración de seguimiento mayor de doce meses (46,5% vs. 23,68%, $p < 0,001$), solicitud de consentimiento informado (85,64% vs. 19,5%), presentación a un CEIC (96,87% vs. 9,48%, $p < 0,001$) o descripción del procedimiento de confidencialidad de datos (84,64% vs. 41,28%, $p < 0,001$). La tasa de registro (n° estudios registrados/100 días) resultó similar en ambos períodos (38,85 vs. 40,06), La menor tasa de registro correspondió al período 2002-2007 (19,08), siendo los estudios EPA-SP promovidos por industria farmacéutica en los que mayor descenso se observó.

Las denegaciones por parte muchas comunidades autónomas presentaron tendencia decreciente a lo largo del período de estudio (Andalucía -del 43,06% al 27,85%-, Aragón -del 81,52% al 29,03%-, Cataluña -del 44,83% al 14,55%- o Madrid -del 59,73% al 27,71%-). Asimismo, en cuanto a la concordancia entre las decisiones de las comunidades autónomas, se observaron valores bajos de índice kappa (0,16 en el período 2002-2007, 0,15 en el período 2007-2009 y 0,25 en el período 2009-2011). No se encontraron características comunes de los estudios que predijeran su autorización o denegación por parte de las comunidades autónomas analizadas.

d) Conclusiones:

La normativa española sobre EPA ha supuesto un gran impacto en los estudios, mejorando especialmente la calidad de los aspectos éticos y más discretamente la de los aspectos metodológicos. A su vez, la actividad investigadora en nuestro país no se ha visto disminuida. Se considera por tanto que esta normativa en su conjunto es la primera que ha demostrado ser efectiva en la minimización del uso promocional de los estudios observacionales, mejorando a la vez su calidad.

La concordancia observada entre las decisiones de las autoridades competentes ha sido pobre, y los criterios de evaluación poco homogéneos, por lo que los futuros cambios normativos deberían centrarse en mejorar estos resultados.

ABSTRACT

a) Objectives

Main Objective: To study the impact of the regulation regarding non-interventional post-authorization studies on their methodological and ethic quality in the investigated period.

Secondary objectives:

- To estimate the concordance between the decisions of the competent authorities regarding the application for authorization of these studies.
- To estimate the concordance among the reasons of authorisation refusal by the competent authorities.

b) Method

Non-interventional post-authorization studies registered in Spain from 25th April 2000 to 31st December 2011 were reviewed. Relevant information from the protocols was extracted, including: administrative, methodological and monitoring information. Study authorization or non-authorization decisions by the competent authorities were also gathered. Results of each regulatory period were compared with those of the previous one, and results of the overall regulatory period were compared with the period without regulation.

The concordance between the decisions of the competent authorities was estimated for each autonomous community (Kappa test for two independent observers with two categories was calculated). Pooled concordance was estimated for the different aggregate regulatory periods (Kappa test for three or more independent observers with two categories was calculated). Multivariate logistic regression predictive models were built for autonomous communities who notified enough number of decisions, in order to evaluate the strength of the association between the protocol's characteristics and the study authorization decision.

c) Main results

Overall, the regulatory period (2002-2011) showed better results compared with the non regulated period (2000-2002). A higher proportion of studies had: international scope (35.24% vs. 4.28%, $p < 0,001$), follow-up longer or equal to 12 months (46.,5% vs. 23.68%, $p < 0,001$), request of the informed consent (85,64% vs. 19,5%), evaluation by an Ethics Committee (96.87% vs. 9.48%, $p < 0,001$) or description of the data confidentiality procedure (84,64% vs. 41,28%, $p < 0,001$). The registry rate (number of studies registered/100 days) was similar in both periods (38,85 vs. 40,06). The lowest registry rate (19.08) was observed in the 2002-2007 period, being the studies with prospective follow-up design sponsored by pharmaceutical industry those which exhibited the largest decrease as compared to the previous period.

Authorization refusals by autonomous communities showed a decreasing trend (Andalucía -from 43.06% to 27.85%-, Aragón -from 81.52% to 29.03%-, Cataluña -from 44.83% to 14.55%- o Madrid -from 59.73% to 27.71%-). Low kappa values were observed in the decisions by the autonomous communities (0.16 in the 2002-2007 period, 0.15 in the 2007-2009 period and 0.25 in the 2009-2011 period). No common predictors for the study authorization or refusal were found in the analyzed autonomous communities.

d) Conclusions

The Spanish regulation regarding non-interventional post-authorization studies showed a great impact. Ethical quality was improved and to a less extent methodological quality improved too. The research activity using observational studies didn't decrease in the regulatory period compared with the period without regulation. This regulation is considered the first that has demonstrated to be effective in the minimization of the promotional use of the observational studies.

The concordance between the decisions of the competent authorities was poor, and the evaluation criteria showed lack of homogeneity. Forthcoming regulations should be focused on the improvement of the identified issues.

1. INTRODUCCIÓN

La autorización de comercialización de los medicamentos no determina la finalización de la búsqueda del conocimiento relacionado con los mismos, más bien se puede considerar el punto de partida de un largo y difícil camino hacia un conocimiento más completo sobre su seguridad, efectividad y patrones de uso. Es en este camino en el que entran en juego los estudios observacionales con medicamentos.

Antes de entrar a discutir la importancia y limitaciones de los estudios observacionales, así como los problemas surgidos en estos años de experiencia en su aplicación, es necesario detenerse en el concepto de estudio observacional y las diferentes definiciones que se le han asignado a lo largo del período de estudio de esta investigación.

1.1. DEFINICIÓN DE ESTUDIO OBSERVACIONAL

Desde el punto de vista del razonamiento científico, y la idea que nos aporta su propio nombre, los estudios observacionales podrían ser definidos como aquellos en los que no se interviene sobre la exposición motivo de estudio (en nuestro caso, la terapia farmacológica).

Así, la Organización Mundial de la Salud (OMS) otorga a dicha intervención el papel fundamental a la hora de definir los estudios que se consideran opuestos a los estudios observacionales, los ensayos clínicos: *“Un ensayo clínico intervencional es aquel estudio de investigación que prospectivamente asigna a los sujetos o grupo de sujetos a una o más intervenciones relacionadas con salud, entre las que se incluyen (pero no restringido a) medicamentos, células y otros productos biológicos, procedimientos quirúrgicos y radiológicos, productos sanitarios, etc...”* (1).

Este concepto clásico de estudio observacional ha sido utilizado por algunos de los tratados más relevantes de la farmacoepidemiología (2-4). No obstante, la definición “legal” de estos estudios en el ámbito europeo se ha alejado históricamente del concepto más intuitivo. Así, aunque comparte el concepto básico de disociación de la prescripción de los medicamentos y la participación de los pacientes en el estudio, incorpora otros dos elementos ajenos a la definición clásica

de estudio observacional. Por un lado, en dichos estudios los medicamentos se han de prescribir de acuerdo con las condiciones autorizadas para los medicamentos (ficha técnica). Por otro, no se puede aplicar a los pacientes ningún procedimiento de monitorización o diagnóstico. El motivo principal para establecer esta definición habría que buscarlo en la intención de crear un gran espacio regulador que aglutine la mayor parte de la investigación con medicamentos. Dado que los ensayos clínicos disponen de un estricto control por parte de las autoridades competentes en países en los que los estudios observacionales no están regulados, se busca con una definición amplia de ensayo clínico incluir el máximo número de estudios observacionales (desde el punto de vista intuitivo) en la cobertura reguladora mencionada, llamándolos a todos ellos ensayos clínicos con medicamentos.

Esta definición ha generado problemas en el ámbito científico e incluso regulador, situación que ha sido descrita y analizada en diversas publicaciones (5, 6).

En la realizada por el grupo ENCEPP (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance, organización financiada por la Comisión Europea e íntimamente ligada con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)), se exponen los problemas de interpretación que la definición de estudio observacional genera, así como situaciones aberrantes a las que conduce su aplicación literal (7).

A efectos del presente trabajo, se han considerado estudios observacionales con medicamentos aquellos que recibieron tal calificación por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), que aplicó en cada momento la definición que la normativa establecía y a su vez los criterios de interpretación que permitieran compatibilizar en la mayor medida posible la visión reguladora y la visión científica.

1.2. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES

A efectos de contextualizar la presente investigación, es preciso definir el papel que tienen los estudios observacionales en la adquisición de nueva información sobre los medicamentos. Aunque a los ensayos clínicos controlados y aleatorizados se les asigna el mayor grado de evidencia entre las diferentes metodologías en investigación de resultados en salud (8), también presentan limitaciones en las siguientes situaciones (9):

- Cuando el ensayo clínico se considera no factible o inviable: Se produce cuando se estudian reacciones adversas poco frecuentes, cuando se pretende evaluar una intervención para prevenir un evento poco frecuente, cuando existe un período de tiempo importante entre la exposición y el resultado que se quiere evaluar o cuando la propia aleatorización reduzca la efectividad de la intervención.

- Cuando el ensayo clínico se considera imposible: Cuando no es posible reclutar investigadores y sujetos para su realización (principalmente porque existe demasiada incertidumbre sobre la intervención) o cuando el ensayo no es viable por motivos éticos o legales. También nos encontraremos en esta situación cuando la actuación del investigador en un grupo de sujetos condiciona su actuación en el otro grupo. Finalmente, también se considera imposible realizar un ensayo clínico si requiere una inversión económica no disponible.

- Cuando el ensayo clínico se considera inadecuado: Principalmente cuando los resultados de un ensayo no son extrapolables a la población general, y no permiten conocer el efecto de los medicamentos en la práctica clínica habitual.

- Cuando el ensayo clínico se considera innecesario: Se produce cuando el efecto de la intervención farmacológica es conocido y tiene gran repercusión en los resultados de salud de los sujetos (por ejemplo, utilización de tiroxina en hipotiroidismo).

En todas estas situaciones parece razonable emplear métodos alternativos de investigación, y los estudios observacionales se consideran en muchas de ellas el método adecuado. No obstante, en los primeros años de desarrollo de la farmacoepidemiología (en la década de 1980-1990), surgieron dudas respecto a su utilidad como herramienta para ampliar el conocimiento sobre la seguridad de los medicamentos (10). Se identificaban ciertas limitaciones:

- Legales: Se concebía como problema el hecho de identificar una sospecha de reacción adversa a medicamentos (SRAM) en el desarrollo del estudio y darle el mismo valor que aquella identificada a través de los sistemas de notificación espontánea.
- Diseño: Se consideraba improbable identificar un grupo control adecuado con el que comparar los resultados en salud observados en el grupo de interés.
- Tamaño del estudio: Se estimaba que para describir el efecto del medicamento en ciertas poblaciones sería preciso incluir en los estudios un número de sujetos muy elevado.
- Formación: Se consideraba difícil contar con investigadores preparados para desarrollar este tipo de estudios.
- Relación beneficio-riesgo: Al estudiar diferentes condiciones de uso de los medicamentos, que podrían no ser las autorizadas, se le podía atribuir con mayor probabilidad al medicamento una relación beneficio-riesgo negativa.
- Medicamentos a investigar: No quedaba claro qué medicamentos eran susceptibles de ser investigados mediante estudios observacionales.

Por todo ello, para la evaluación de la seguridad de los medicamentos autorizados y comercializados en muchas ocasiones se seguían eligiendo las actividades tradicionales de farmacovigilancia (notificación espontánea y programas de monitorización de prescripciones y eventos -también denominado "prescription event monitoring"-), incluso algunos autores consideraban dudoso el futuro a largo plazo de los estudios observacionales (10).

Con el objetivo de determinar la utilidad de los estudios observacionales longitudinales prospectivos para identificar nuevas reacciones adversas, Rossi y colaboradores revisaron en 1983 los resultados obtenidos en 3 de ellos realizados en grandes poblaciones con medicamentos diferentes, y los compararon con los datos del sistema de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas implementado en Estados Unidos (11). Encontraron que dos de los estudios no aportaban información relevante sobre seguridad de medicamentos (no habían sido capaces de detectar ninguna nueva reacción adversa asociada al uso de los medicamentos investigados). En el tercero se identificaron casos de nuevas reacciones adversas, pero supusieron tan solo un 10% del total de casos conocidos en el momento de modificación de la ficha técnica del medicamento. Por todo ello, concluyeron que la farmacovigilancia no podía realizarse únicamente con estudios farmacoepidemiológicos. En una publicación posterior (1998), Hasford J. y Lamprecht T. encontraron también resultados desalentadores acerca de la calidad de los estudios observacionales, tras el análisis de 35 estudios para los que se contaba con el artículo que publicaba sus resultados o con informes aportados por los mismos promotores de los estudios (12).

Teniendo en cuenta las publicaciones mencionadas, que reflejaban una cierta visión pesimista de la comunidad científica sobre estos estudios, sería oportuno valorar la necesidad de contar con este tipo de investigación para completar la información sobre los medicamentos disponible en el momento de la autorización. Los estudios observacionales, cuando están bien diseñados, presentan entre sus fortalezas las siguientes (13, 14):

- Tienen pocas restricciones en el número y tipo de sujetos incluidos, permitiendo incorporar poblaciones insuficientemente estudiadas en el desarrollo clínico de los medicamentos (niños, ancianos, embarazadas, pacientes polimedicados o con pluripatología, etc...)
- Presentan mayor capacidad que los ensayos clínicos para identificar reacciones adversas poco frecuentes.
- Tienen criterios de inclusión y exclusión menos exigentes que los ensayos clínicos, pudiendo reclutar mayor número de sujetos y haciendo más generalizables sus resultados.

- Algunos diseños observacionales permitirían evaluar varias intervenciones mediante un único estudio.
- Permiten realizar un seguimiento a largo plazo de los sujetos.
- Tienen menos implicaciones éticas que los ensayos clínicos.
- La utilización de datos retrospectivos disminuye los costes del estudio.

No obstante, para que el estudio pueda ser considerado bien diseñado ha de tener en cuenta sus principales limitaciones. Una de ellas, considerada de especial relevancia, es la posibilidad de presencia de sesgos (15, 16), que podrían limitar la validez interna del estudio. Estos sesgos se pueden producir en diferentes situaciones, y entre los más relevantes se pueden citar los sesgos de selección, de información, y aquellos introducidos por variables confusoras.

Otra posible limitación de estos estudios es la calidad de la información disponible cuando los datos han sido recogidos por otros motivos, independientes del propio estudio. También resulta apropiado citar entre sus posibles limitaciones el elevado coste de las investigaciones que conllevan un seguimiento prospectivo de los sujetos.

El desarrollo de la farmacoepidemiología en los últimos años ha introducido sofisticadas estrategias para el diseño de los estudios y análisis de los datos, que en principio podrían minimizar las limitaciones mencionadas (17, 18). A su vez, la creación y explotación de bases de datos sanitarias longitudinales ha permitido llevar a cabo investigaciones a gran escala posibilitando aplicar los nuevos métodos de análisis mencionados y han aportado datos relevantes con una óptima validez externa, incrementado enormemente los horizontes de la investigación farmacoepidemiológica (19-22).

Actualmente, ante la pregunta *¿son más creíbles los resultados obtenidos en un ensayo clínico o en un estudio observacional?*, no parece adecuado responder sin antes definir cuál es la duda científica que se desea resolver. En este sentido, diversos autores proponen que cuando se plantea evaluar las reacciones adversas de los medicamentos, los resultados de estudios observacionales y ensayos clínicos (cuando ambos están correctamente diseñados y su interpretación es adecuada) pueden ser completamente equiparables (23).

La apuesta por la investigación farmacoepidemiológica en el ámbito europeo parece clara. Forman parte importante de la planificación de la farmacovigilancia prevista en los planes de gestión de riesgos, siendo una herramienta fundamental para ampliar la información de los riesgos ya conocidos para los medicamentos, permitiendo explorar otros riesgos potenciales y evaluar el efecto de los medicamentos en poblaciones para las que hasta ese momento la información se considera insuficiente (24-27).

En la actualidad, los estudios observacionales contribuyen de forma muy relevante a la toma de decisiones reguladoras sobre la seguridad de medicamentos. En un trabajo previo (28) se identificaron las medidas reguladoras tomadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la AEMPS en el período comprendido entre enero y junio de 2011. Los estudios observacionales contribuyeron a la toma de decisiones en el 29% de las ocasiones, considerándose la fuente de información que generó la señal de farmacovigilancia en el 16% de los casos. En otra publicación en la que se analizaron las retiradas del mercado por motivos de seguridad en la Unión Europea en el período 2002-2011 (29), se concluyó que los estudios observacionales de casos y controles o de cohortes contribuyeron con información en el 24% de las ocasiones. Estas publicaciones sirven como muestra para poner de manifiesto la importancia de los estudios observacionales en la actualidad, a la hora de evaluar la seguridad de los medicamentos una vez comercializados y de tomar decisiones encaminadas a la defensa de la salud pública.

1.3. USO PROMOCIONAL DE LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Al escepticismo inicial sobre el uso de estudios observacionales habría que unir el descrédito que éstos sufrieron por su utilización en determinadas ocasiones con fines promocionales. Con dicho uso, se pretende que los prescriptores estén más familiarizados con el medicamento (en muchas ocasiones de reciente comercialización) y a su vez se busca en cierto modo ligar la prescripción del medicamento y la inclusión del paciente en el estudio para así conseguir su

prescripción a pacientes que de otro modo podrían no recibirlo (30). En muchas ocasiones los pacientes a los que se les prescribe el medicamento por motivo de su participación en el estudio, continúan con este tratamiento una vez el estudio finaliza, de lo que se obtiene un claro beneficio comercial por parte del Titular de la Autorización de Comercialización (TAC). Si a esto añadimos que estos estudios suelen carecer de valor científico y por tanto violan las normas éticas básicas, estamos ante un claro fraude del que son víctimas la comunidad científica, los sujetos participantes, la administración sanitaria, y en general, la sociedad.

Las primeras señales respecto a la ocurrencia de lo mencionado se detectarían a mediados de los años 80, identificándose supuestos estudios observacionales en los que la prescripción del tratamiento farmacológico estaba ligada directamente a la participación del paciente en dicho estudio (por ejemplo, estudios llevados a cabo en hospitales en los que no estaba disponible el medicamento investigado) (31). Años después en Reino Unido (a través de un Comité formado por representantes de Association of the British Pharmaceutical Industry -ABPI-, British Medical Association -BMA-, Committee on Safety of Medicines -CSM- y Royal College of General Practitioners -RCGP-) y en Estados Unidos (a través de la American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics -ASCPT-) se publicaron sendas guías o recomendaciones para el desarrollo de estudios observacionales, con el fin de erradicar estas prácticas promocionales y garantizar la calidad de los estudios realizados (32, 33).

En Reino Unido se evaluó el impacto que habían tenido las recomendaciones emitidas sobre la calidad de los estudios observacionales registrados, concluyendo que éstos habían contribuido de forma débil al conocimiento de los medicamentos debido en gran parte a que presentaban diseños no adecuados y que sufrían de dificultades en el reclutamiento de los sujetos previstos (34). En dicha publicación se consideraba necesaria una modificación de las recomendaciones publicadas. Otros autores propusieron otras medidas, como la mayor presencia de promotores mixtos formados por industria farmacéutica y sociedades científicas (35), y otros argumentaron que los estudios analizados podían no ser tan deficitarios como se indicaba (36). Finalmente se decidió modificar las guías previas, justificando dicha decisión en la falta de control existente sobre estos estudios por parte de las autoridades competentes (37). El resultado final incluyó una descripción más detallada de los diferentes diseños a

utilizar en estudios observacionales, así como medidas más estrictas de control de su realización (incluyendo las etapas de desarrollo del protocolo del estudio) (38). El impacto de todas estas medidas no ha sido evaluado, pero teniendo en cuenta publicaciones posteriores parece claro que no llegaron a resolver los problemas de uso promocional de los estudios observacionales.

Otro país de la Unión Europea que ha establecido ciertas exigencias a la realización de estudios observacionales es Alemania. Entre 2007 y 2010 se publicaron una serie de recomendaciones sobre los aspectos que los protocolos debían contener, con el objetivo de mejorar su calidad y además, evitar su uso promocional (39, 40). Posteriormente se evaluó la calidad de los estudios recibidos por la Agencia alemana de medicamentos (Federal Institute for Drugs and Medical Devices –BfArM-), concluyendo que estas medidas no habían conseguido la realización de estudios observacionales de calidad (por lo menos, la que se considera exigible a este tipo de investigación) (41).

En España, la primera publicación identificada que discutió el posible uso promocional de los estudios fase IV corresponde a De Abajo y col. en el año 1989 (42). Dicha publicación analiza un estudio que evaluó la efectividad de nifedipina retardada. Ante las carencias que dicho estudio presentaba, los autores indicaban lo siguiente:

“No ignoramos la necesidad que las compañías farmacéuticas tienen de promocionar sus productos, nada tenemos en contra de ello, pero lo que no nos parece adecuado es encubrir esta actividad bajo el disfraz de los mal llamados estudios de eficacia o ensayos clínicos en fase IV que no utilizan la mínima regla del contraste científico: el grupo control”

Otros autores también lo identificaron (43) antes de que la Comisión Nacional de Farmacovigilancia emitiera una serie de recomendaciones en 1990 sobre la realización de estudios observacionales, encaminadas a limitar su uso con fines promocionales.

Históricamente, se han publicado otros artículos que han tratado el asunto del uso promocional de los estudios posautorización de tipo observacional, y que se pueden considerar relevantes. Kessler y colaboradores encontraron que la justificación científica de muchos estudios observacionales era inexistente,

presentando indicios de uso promocional (44, 45). Los definieron como “*estudios de siembra*”, por considerarlos “*intentos descarados de atracción de médicos hacia la prescripción de un medicamento recientemente disponible en el mercado*”. Aunque estas publicaciones generaron gran controversia (46-52), lo cierto es que ayudaron a asentar la creencia en el mundo científico y regulador de la escasa valía de muchos estudios observacionales (más allá de su uso promocional).

En otra publicación (53), Inman y colaboradores atribuyeron a la realización de estudios observacionales con fines promocionales la concentración de prescripciones de nuevos medicamentos en un reducido grupo de médicos. Entre las críticas que este artículo recibió, se podrían citar la debilidad de los datos que corroboraran sus afirmaciones (54) y la falta de rigor al atribuir a todos los estudios observacionales un sesgo generalizado debido a su finalidad promocional (55).

Entre las pocas publicaciones que han analizado profundamente un conjunto de estudios para demostrar objetivamente sus fines promocionales se encuentra un artículo más reciente, publicado por Gale y col. en el que analizan los estudios observacionales promovidos por diversos TAC de análogos de insulinas (56). Observaron que los estudios analizados presentaban tamaños de muestra excesivamente grandes, realizaban un seguimiento a corto plazo de los pacientes, no disponían de grupo control y su realización se supervisaba insuficientemente. Además, los resultados de dichos estudios, cuando fueron publicados, lo hicieron en forma de subanálisis sin ver la luz una publicación global del estudio.

Se publicaron diversas cartas en respuesta a este artículo que merece la pena mencionar. Yudkin JS aportó datos adicionales que afianzaban las conclusiones de Gale y col., acusando a las compañías farmacéuticas promotoras de los estudios de causar un gasto sanitario catastrófico para los sistemas de salud de aquellos países en los que los estudios habían sido llevado a cabo, muchos de ellos considerados países de escasos recursos (57). A su vez, se publicó la visión de un empleado anónimo de una gran compañía farmacéutica, en la que describía su participación en el desarrollo de estudios posautorización de gran envergadura (58). A su juicio, éstos eran considerados por la compañía farmacéutica como una excelente oportunidad para incrementar el reconocimiento del nombre comercial del medicamento por parte de gran número de pacientes y prescriptores. A su vez, se intentaba incluir en su desarrollo a científicos que pudieran ser considerados líderes

de opinión, lo que aportaba mayor capacidad al estudio para influir en los prescriptores. Todo ello, supervisado por el equipo de marketing, íntimamente involucrado en el desarrollo del estudio. En otra carta, Godlee F. apoyaba la visión de Gale y col., añadiendo que el beneficio comercial de estos estudios se apoya también en el pago por parte de los pacientes y/o sistemas de salud del coste de la medicación empleada en el estudio (59). Finalmente, un investigador colaborador habitual de la industria farmacéutica, defendía la realización de estudios observacionales bien diseñados, que incluso en ciertas ocasiones eran requeridos por las autoridades competentes (60).

Diversos autores han sugerido que el uso de una investigación supuestamente científica con fines promocionales no resulta tan solo ligado a los estudios observacionales, sino que también se encuentra asociado con la realización de ensayos clínicos (61, 62). Así, en el año 2008 Hill y col. analizaron el ensayo clínico ADVANTAGE (aleatorizado, controlado, doble ciego), que había tenido gran relevancia mediática y reguladora por haber estudiado un medicamento rodeado de gran controversia, el rofecoxib (Vioxx®) (63). Los autores se hicieron con gran cantidad de documentos internos de la compañía que les permitieron demostrar los fines promocionales de este ensayo clínico: fue diseñado y desarrollado con la finalidad principal de captar prescriptores en atención primaria y así conseguir que estos adquirieran un mayor conocimiento del medicamento. Entre los objetivos de marketing que se propuso el promotor (y TAC), uno importante: mejorar las tasas de prescripción de Vioxx® entre los investigadores participantes. Además, el ensayo poseía un objetivo científico de valor limitado y la captación de investigadores se realizó teniendo en cuenta sus hábitos de prescripción.

En respuesta a este artículo, un representante del TAC aseguró que el estudio se realizó para resolver cuestiones científicas, y que cumplió con todos los requisitos legales exigibles a este tipo de investigación (64). Sox HC. por su parte cargó gran parte de culpa sobre los investigadores que accedieron a participar en el estudio (65). Finalmente, Rabin A. imputó al sistema la responsabilidad sobre la existencia de este tipo de estudios (66).

Con posterioridad se han publicado casos similares al mencionado con otros ensayos clínicos (67, 68).

En nuestro país, la principal asociación de la industria farmacéutica (Farmaindustria) se posicionó hace tiempo en contra del uso promocional de los estudios observacionales. Así, en el código español de buenas prácticas de promoción de medicamentos y de interrelación de la industria farmacéutica con los profesionales sanitarios, se establece literalmente que *“estos estudios no deben emprenderse bajo ningún concepto como un procedimiento para promocionar un producto o con el fin de inducir a la prescripción”* (69).

Finalmente, para cerrar el controvertido asunto del uso promocional de los estudios observacionales, cabría mencionar una publicación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (70), en la que se menciona que hasta el año 2004 tan solo un sistema regulador de estudios posautorización de tipo observacional implementado con la finalidad principal de erradicar su uso promocional ha sido evaluado (el implantado por Reino Unido en 1.988, evaluado por Waller PC. en 1992). En esta publicación, la OMS concluye que este sistema fracasó.

1.4. DESCRIPCIÓN DE LAS NORMATIVAS, GUÍAS Y RECOMENDACIONES APLICABLES A LOS EPA

Al ser la normativa sobre estudios posautorización de tipo observacional la intervención objeto de estudio en esta investigación, se procede a continuación a la descripción detallada de aquella que estuvo en vigor en el período analizado, así como de la normativa previa y otras recomendaciones o guías que pudieran haber influido en el desarrollo de los estudios incluidos y sus características.

1.4.1. NORMATIVA EN EL ÁMBITO NACIONAL Y DE LA UNIÓN EUROPEA

En el año 1990 la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, perteneciente al Ministerio de Sanidad, publicó la **Circular 18/1990**, de 21 de noviembre (71) (Anexo 1). Aunque no tenía carácter vinculante, esta circular se puede considerar la primera actuación de la Administración de nuestro país

encaminada a la regulación de los EPA, y constituyó una iniciativa paralela a la seguida por otros países como Reino Unido en 1988 (32) y Estados Unidos en 1990 (33).

En su preámbulo se indicaba como la principal causa de su publicación “*la proliferación en los últimos años de una serie de estudios publicitarios disfrazados de estudios de farmacovigilancia*”. Los trece puntos que constituyen estas directrices, plantean en resumen lo siguiente:

Estos estudios debían ser un medio para resolver una duda, y no un objetivo en sí mismos. Debía existir una hipótesis innovadora, relevante y bien definida que fuese factible poner a prueba. Además de realizarse a iniciativa del promotor, estos estudios podían ser requeridos por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Para responder a las hipótesis planteadas, se consideraban necesarios estudios analíticos, y se consideraba aconsejable utilizar complementariamente análisis farmacoeconómicos.

Se establecía también el contenido mínimo del protocolo del estudio (incluyendo la metodología a seguir, que habría de ser definida previamente). Dicho protocolo debía comunicarse a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, pudiendo solicitar el promotor opinión de dicha Dirección General. Ésta podía requerir los resultados de los estudios previamente comunicados.

En cuanto a los investigadores, establecía que podrían requerir el protocolo del estudio, y en su caso, solicitar asesoramiento sobre su participación a los Centros Regionales y Centro Coordinador de Farmacovigilancia. Respecto a la comunicación de sospechas de reacciones adversas, se indicaba que se debía cumplir el programa de notificación voluntaria del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Esta circular finaliza estableciendo que “*en ningún caso, estos estudios podrán suponer una inducción a la prescripción de una determinada Especialidad Farmacéutica*”, lo que muestra claramente el objetivo principal de su publicación.

Aunque la Circular 18/1990 establece recomendaciones sobre estudios posautorización de tipo observacional, no entra a definir éstos. Una primera aproximación a la definición de estudio experimental (y por extensión la de su

complementario, el estudio observacional), se encuentra en el **Real Decreto 15/1993**, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos (72). De acuerdo con este Real Decreto, todo estudio que conlleve una evaluación experimental será ensayo clínico. No obstante, la definición que se incluye en esta normativa del término “evaluación experimental” podría considerarse inespecífica:

“Se considerará siempre evaluación experimental aquel estudio en el que los sujetos sean asignados a uno u otro grupo de intervención terapéutica de forma aleatoria, o bien se condicione, directa o indirectamente, el proceso de prescripción médica habitual”

Esta definición tan subjetiva dejó abierta la posibilidad de denominar ensayo clínico a cualquier estudio de seguimiento prospectivo, asignara o no el tratamiento objeto de estudio.

En el año 1995 la Comisión Europea publicó el documento “**Notice to applicants III/5944/954**” (73) (Anexo 2). El capítulo V versaba sobre estudios de seguridad posteriores a la comercialización de los medicamentos, promovidos por compañías farmacéuticas. Estas recomendaciones resultaban aplicables a estudios en los que el medicamento se prescribía siguiendo los cauces habituales, así como aquellos estudios en los que los medicamentos eran proporcionados por el promotor. Entre los objetivos que se citaban en estas recomendaciones se encontraban:

- Identificación de problemas de seguridad no reconocidos hasta el momento (generación de hipótesis).
- Investigación de posibles riesgos ya identificados (contraste de hipótesis).
- Cuantificación de los efectos adversos y determinar los factores de riesgo.

Estas guías establecían claramente que estos estudios no se podían realizar con el objetivo de promocionar los medicamentos, evitando a su vez la participación en los estudios de la red de comerciales de las compañías. También se listaban los posibles diseños que podían adoptar los estudios, entre los que citaban estudios de cohortes, casos y controles, vigilancia específica de casos y ensayos clínicos fase IV. Entre otros aspectos que se discutían, los más relevantes eran los siguientes:

- Procedimientos del estudio: Se hacía especial hincapié en que el estudio fuera responsabilidad del departamento médico de la compañía, que se contara con un comité externo que lo evaluara y un investigador encargado de la supervisión en cada uno de los países en los que el estudio se desarrollara.

- Relación con las autoridades competentes: Se recomendaba discutir con éstas el protocolo de estudio en fases tempranas de su desarrollo, se requería el envío del protocolo final al menos tres meses antes del inicio del estudio, notificación de su fecha de inicio, informes semestrales de seguimiento, la notificación de reacciones adversas, envío de informe preliminar en los 3 meses posteriores a su finalización e informe final en los 6 meses posteriores a su finalización.

- Participación del médico: El pago que se realizara sería en concepto de recompensa por el tiempo dedicado y otros gastos que se hubiesen generado por motivo del estudio.

- Aspectos éticos: Se reforzó el derecho a la confidencialidad que tienen los participantes, y la necesidad de la revisión por parte de un Comité Ético en especial cuando se realizaban investigaciones adicionales o cuando se proponía asignar sistemáticamente el tratamiento de los participantes.

Finalmente, este documento incluía tres anexos relativos al formato del protocolo de estudio, formato del informe de seguimiento y formato del informe final que incluya los resultados del estudio.

También en 1995, Farmaindustria publicó la **Circular 31/95** (74), denominada “La farmacovigilancia en el nuevo sistema europeo. Guía para la industria farmacéutica en España”. Dicha circular recogía lo descrito en el documento mencionado anteriormente, constituyendo prácticamente una traducción del mismo.

En enero de 1999 la EMA actualizó el documento “Notice to Applicants III/5944/954”, denominado “**Notice to MAH’s PhV guidelines. CPMP/PhVWP/108/99**”(75). La sección 4ª, capítulo 5º trataba sobre los EPA de seguridad promovidos por los TAC. Al igual que en las directrices anteriores, esta guía mencionaba las situaciones en las que podría ser necesario realizar un EPA, así como los posibles objetivos a alcanzar con este tipo de investigación y los

diseños más frecuentes para llevarlos a cabo. Se establecía que no se debían realizar EPA con fines promocionales. También detallaba las relaciones que habrían de existir entre las autoridades competentes y los TAC que actúen como promotores de estos estudios, que no difieren en gran medida respecto a las instrucciones previas. En cuanto a aspectos éticos, también se recomendaba codificar la identidad del paciente, y se requería la evaluación de un Comité Ético si se suministraba información a los pacientes, si se les realizaba alguna investigación adicional o si se dirigía a éstos a un determinado tratamiento farmacológico.

La publicación en el ámbito europeo de las Guías de Farmacovigilancia mencionadas, hizo necesaria la actualización de las recomendaciones sobre farmacovigilancia en nuestro país. Esto se consiguió mediante la **Circular 4/2000** (76). Entre los aspectos de farmacovigilancia que contemplaba, incluía los estudios posautorización de seguridad de tipo observacional (Anexo 3). Al respecto, se indicaba en resumen lo siguiente:

Se recomendaba discutir el protocolo del estudio con la AEMPS, y en todo caso que se comunicara la documentación del estudio un mes antes del inicio. La compañía farmacéutica también debía notificar la fecha de inicio, informes de seguimiento cada seis meses y un informe final en los 3-6 meses posteriores a la finalización del estudio.

Se establecía la obligatoriedad de comunicar las sospechas de reacciones adversas detectadas durante el transcurso del estudio, y se recomendaba su evaluación por parte de un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC).

Transcurrido un año tras la publicación de estas directrices, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) creó una **comisión de seguimiento de asuntos relacionados con EPA**, con la finalidad de proponer medidas racionales que impidieran el uso promocional de estos estudios y promovieran, en cambio, su uso con fines científicos. Dicha comisión elaboró y adoptó el 19 de noviembre 2001 un primer informe sobre procedimientos de evaluación y control a emplear con los estudios posautorización (Anexo 4).

Este informe recogía los aspectos fundamentales de los EPA, tales como sus posibles objetivos, las distintas fuentes de información a utilizar y los diseños más comúnmente empleados. Además, se incluyeron una serie de

recomendaciones sobre la evaluación y control de estos estudios. Entre ellas, se encontraban las siguientes:

- Se identificaron los responsables de los estudios (promotor, monitor, investigadores e investigador principal), y se describieron las responsabilidades que debería asumir cada uno de ellos.
- Se detalló el esquema básico que habría de seguir el protocolo de los EPA.
- Se especificaron los requisitos éticos que deberían cumplir los estudios antes de su inicio, entre los que detallaba la obligatoriedad de solicitud de evaluación por parte de un CEIC, y la solicitud de consentimiento informado escrito u oral ante testigo, en todos aquellos estudios que requieran entrevistar al sujeto. En el resto de estudios (sin entrevista con el sujeto), se dejaría a consideración del CEIC requerir o no solicitud de consentimiento informado y facilitar información al participante. También se indicaba que los estudios deberían garantizar la confidencialidad de los datos de carácter personal de los sujetos.
- En cuanto a la autorización previa de los EPA que se realizan en nuestro país, la comisión asesora recomendaba la evaluación por parte de la AEMPS, de forma que ningún estudio pudiera iniciarse sin el visto bueno de esta Agencia. Además se recomendaba requerir al promotor la presentación de informes de seguimiento anuales y uno final en los 6 meses posteriores tras la finalización del estudio, así como la notificación de sospechas de reacciones adversas detectadas durante su desarrollo.
- Finalmente, se indicaba en este informe que los estudios podrían ser inspeccionados por parte de las autoridades competentes, bien en el curso del mismo o una vez finalizado.

Estas recomendaciones suponían sin duda un cambio drástico en la línea de actuación administrativa respecto a los EPA, y tendrían gran repercusión en la normativa que se publicaría posteriormente.

Tras la publicación de este informe, la legislación que se aprobaría en primer lugar fue el **Real Decreto 711/2002**, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (77) (Anexo 5). En este real

decreto se incluyen las bases de la regulación futura de los EPA en España. A su vez, es la primera ocasión en la que se rebasa la frontera de las recomendaciones en lo que concierne a EPA, convirtiéndose su regulación en legislación de obligado cumplimiento por parte de todos los agentes involucrados.

Se dedicó un capítulo de dicho real decreto a los EPA, iniciándose el mismo con la idea básica que ha presidido la regulación de este tipo de investigación desde su inicio: la erradicación de aquellas prácticas encaminadas a planificar, realizar o financiar EPA con la finalidad de promover la prescripción de los medicamentos.

El apartado segundo del artículo 18 abre la puerta por primera vez a la intervención administrativa de los EPA, estableciendo que estos estudios se llevaran a cabo de acuerdo con las condiciones que establezcan las administraciones sanitarias en el ámbito de sus competencias. En este real decreto también se incorporó otra novedad, como fue la creación de un registro por parte de la AEMPS de estudios que requieran autorización previa de las administraciones sanitarias. La finalidad de dicho registro sería doble. Por un lado recoger en una única fuente de información los datos más relevantes sobre estos estudios, y por otro, el intercambio de información entre las administraciones para en su caso compartir sus decisiones y así armonizar en lo posible los criterios a seguir en las evaluaciones.

El objetivo de este real decreto era principalmente sentar las bases de la regulación sobre EPA, por lo que fue preciso a continuación realizar un desarrollo normativo más conciso. El mismo se llevó a cabo mediante la **Circular 15/2002** de la AEMPS, publicada el 2 de octubre de 2002 (78) (Anexo 6).

Entre las consideraciones sobre farmacovigilancia que se recogían, figuraban las aplicables a los EPA. Éstas fueron incluidas en forma de Directrices, cuya base fue el informe elaborado por la comisión asesora del CSMH. Este informe sería discutido por CSMH, AEMPS y comunidades autónomas. Estas partes adoptaron finalmente un documento de directrices el 2 de julio de 2002, que posteriormente se incluiría íntegramente como anexo de la Circular 15/2002.

Esta circular incorpora por primera vez en la normativa nacional la definición de estudio observacional (que a su vez se corresponde con la recogida en la

Directiva 2001/20 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados Miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano)(79).

Se define estudio observacional como aquel estudio en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones normales de la práctica clínica. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por un protocolo de ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

Desde su publicación en la Directiva 2001/20, esta definición ha generado gran controversia en el ámbito europeo. Aún en la actualidad se continúa debatiendo sobre su correcta interpretación y aplicabilidad, ya que la literalidad con la que es utilizada en numerosas ocasiones genera diferencias insalvables entre los conceptos reguladores y los ya consolidados en la comunidad científica.

En cuanto a otros aspectos (objetivos de los EPA, consideraciones éticas, identificación de los responsables del estudio, esquema de protocolo, registro de los estudios, remisión de informes de seguimiento y anuales, notificación de sospechas de reacciones adversas e inspecciones), las directrices publicadas por la Circular 15/2002 trasladan de forma general los conceptos previamente recogidos en el informe de la comisión asesora del CSMH. No obstante, en cuanto a la intervención administrativa de los EPA, estableció que los EPA de seguimiento prospectivo debieran ser autorizados por las comunidades autónomas en las que se pretendían realizar. Atendiendo a la distribución constitucional de competencias sobre la ordenación y ejecución de la legislación farmacéutica, correspondió finalmente a las comunidades autónomas y no la AEMPS la evaluación de estos estudios y la autorización en su caso.

Este hecho implicaba que aquellos promotores de estudios que se pretendieran desarrollar en todo el territorio nacional, habían de solicitar autorización a todas las comunidades autónomas. Además, al ser necesario un desarrollo legislativo en cada ámbito autonómico, cada solicitud de autorización había de seguir procedimientos diferentes dependiendo del territorio en el que se presentara. Esta situación generó bastantes dudas en cuanto a la viabilidad de los estudios que precisaran de su realización en todo el Estado, y en particular suscitaba mayor preocupación en aquellos estudios que constituyeran una condición de la autorización de comercialización de los medicamentos.

Esta última situación se resolvió parcialmente mediante la **Orden SCO/3461/2003, de 26 de noviembre** (80)(Anexo 7). Esta orden ministerial actualizó el anexo II del Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo (81), incorporando a nuestro ordenamiento jurídico la Directiva 2003/63/CE de la Comisión (82). De acuerdo con esta Orden, el procedimiento para la realización de los estudios complementarios en el caso de autorizaciones de comercialización sometidas a condiciones especiales, en lo referente a autorización y control de los mismos, se regiría por la normativa aplicable a los ensayos clínicos. Las condiciones de su realización se debían ajustar a las establecidas en la autorización de comercialización y sus resultados debían ser remitidos a la AEMPS.

Todo ello se traduce en que aquellos estudios que se consideraran complementarios a la autorización de comercialización de un medicamento, debían ser autorizados únicamente por la AEMPS, siendo válida dicha autorización en todo el territorio nacional (tal y como ocurre con los ensayos clínicos con medicamentos)

El 7 de febrero de 2004 se publica el **Real Decreto 223/2004**, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (83), que traspone a nuestro ordenamiento jurídico la Directiva 2001/20 (79). Este Real Decreto no describe procedimientos aplicables a EPA. No obstante, se incluye una vez más en la normativa española la definición de estudio observacional con el fin de describir el ensayo clínico como la investigación opuesta (al igual que se haría en la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios) (84). Esta definición es idéntica a la ya incluida en la Circular 15/2002 de la AEMPS.

En diciembre del año 2005 se publicó, en el ámbito de la Unión Europea, el **Volumen 9A** (*Volume 9A of the Rules governing Medicinal Products in the European Union: The Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use*) (85). Este texto ha de entenderse como una guía, en la que se recogen las recomendaciones a tener en cuenta por autoridades competentes y TAC en la ejecución de actividades relativas a farmacovigilancia en la Unión Europea.

El capítulo 7 del Volumen 9A se dedicaba íntegramente a los estudios posautorización de seguridad promovidos por compañías farmacéuticas. De su contenido, cabe resaltar que gran parte de los aspectos recogidos ya habían sido regulados en el ámbito nacional mediante la normativa publicada previamente. Adicionalmente, se incluían los siguientes aspectos:

- En la introducción del capítulo, se establecían los límites entre ensayo clínico y estudio observacional. Así, se indicaba que cuando en un estudio se recoge de forma sistemática información relativa al diagnóstico o monitorización de una condición médica se podrá considerar estudio observacional si lo que se hace no va más allá de la práctica clínica habitual (entendiendo las entrevistas, cuestionarios y muestras de sangre como parte de la misma).
- Para aquellos estudios requeridos por las autoridades competentes, se establecía quien sería el interlocutor con los promotores y por tanto evaluador del protocolo del estudio (si dicha evaluación se llegaba a producir).
- Para el desarrollo del estudio, así como el formato del informe final, se seguirían las Guías de Buena Práctica en Farmacoepidemiología de la Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología (ISPE)(86).
- En cuanto a aspectos éticos, el Volumen 9A refiere a la normativa de los Estados Miembros en los que el estudio se desarrolle.

No habría nueva legislación aplicable a EPA hasta el año 2007, en la que se publica la **Ley 14/2007**, de 3 de julio, de investigación biomédica (87). Esta ley se estructura en cinco partes bien diferenciadas. Las tres primeras, que versan sobre la investigación con procedimientos invasivos en seres humanos, la donación y uso

de embriones y fetos humanos, de sus células, tejidos u órganos, y la obtención y uso de células y tejidos de origen embrionario humano y de otras células semejantes, no son comúnmente aplicables a los EPA por la naturaleza observacional de estos estudios.

La cuarta parte, dedicada a los análisis genéticos, muestras biológicas y biobancos, resulta de aplicación a los EPA con cierta frecuencia al planificar en muchos de estos estudios la obtención de muestras (siempre que dicha obtención no se considere por sí misma un procedimiento invasivo). Aunque atendiendo literalmente a la definición de estudio observacional no se podría planificar la realización de ningún procedimiento diagnóstico o de seguimiento sobre los pacientes (y la obtención de muestras podría llegar a considerarse como tal), el Volumen 9A aclaraba este aspecto tal y como se mencionó anteriormente, permitiendo su recogida en estudios observacionales.

En líneas generales, este cuarto apartado de la ley hace especial hincapié en la necesidad de obtención del consentimiento informado por parte del participante en la investigación, para que de este modo sea consciente de que una muestra biológica que se le haya extraído (o los datos genéticos que se obtengan tras su análisis) podrán ser utilizados con fines de investigación. El análisis genético presenta la peculiaridad de requerir la obtención de un consentimiento informado por escrito de forma expresa y específica. En este tipo de análisis también se establece el compromiso de suministrar consejo genético una vez obtenidos y evaluados los resultados del análisis.

En cuanto a la obtención de muestras, se especifica la información que el donante de la muestra ha de recibir antes de decidir al respecto (información que se establece con muchos más detalles si la muestra obtenida no va a ser anonimizada). Esta Ley permite obtener muestras sin consentimiento informado previo si no fuera posible obtenerlo o si el esfuerzo para su obtención sea no razonable. El Comité de Ética de la Investigación (CEI) en estos casos debe valorar que se trate de una investigación de interés general, que se lleve a cabo por la misma institución que solicitó el consentimiento para la obtención de las muestras, que la investigación sea menos efectiva o no sea posible sin los datos identificativos del sujeto fuente, que no conste una objeción expresa del mismo o que se garantice la confidencialidad de los datos de carácter personal. También se

establece que es preciso en todo caso el informe favorable del CEI correspondiente al centro para la obtención y utilización de muestras biológicas para investigación biomédica o estudios de biodiversidad. En relación con los biobancos, se crea el registro nacional.

En el último de los apartados de esta Ley se regulan los Comités de Ética de la Investigación (CEI). Estos pasarían a sustituir a los antiguos CEIC regulados por el Real Decreto 223/2004(83). Serán éstos por lo tanto quienes habrán de evaluar los EPA en cuanto a sus aspectos éticos y metodológicos.

Poco tiempo después se publicaría el **Real Decreto 1344/2007**, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (88) (Anexo 8). Esta norma deroga el Real Decreto en vigor hasta entonces, el Real Decreto 711/2002 (77).

En lo que respecta a EPA, el capítulo V recoge ciertos cambios en la normativa en vigor hasta ese momento. Por un lado, establece procedimientos administrativos diferentes y más sencillos para dos tipos de estudios: aquellos que forman parte de la autorización de comercialización (porque se requieran en el momento de otorgar la misma o con posterioridad, o porque se incluyan en el plan de gestión de riesgos del medicamento) y por otro lado aquellos que son promovidos por Administraciones Sanitarias o financiados con fondos públicos.

La necesidad de dichos procedimientos simplificados se puso en evidencia tras manifestarse dificultades importantes en la realización de estos estudios en todo el territorio nacional. El principal obstáculo que se observó fue la necesidad de múltiples evaluaciones y decisiones en algunas ocasiones discrepantes por parte de las diferentes comunidades autónomas evaluadoras. Esto planteó situaciones de manifiesta indefensión por parte de los promotores (a su vez TAC), ya que al no poder llevar a cabo estos proyectos, se les podría anular la autorización de comercialización en un caso o debían devolver parte de la financiación otorgada en otro. Entendiendo que estos estudios se consideraban de interés general, era preciso facilitar en la medida de lo posible su realización.

Otro problema detectado fue la falta de entendimiento entre organismos y autoridades competentes respecto al tipo de estudio sometido a evaluación y/o registro. De este modo, el mismo estudio podía recibir múltiples calificaciones a la

hora de someterlo a la evaluación de las autoridades competentes de las diferentes comunidades autónomas, o incluso por parte de alguno de los CEIC que lo evaluaba. Las bases para resolver este problema se establecieron en este Real Decreto, por el que la AEMPS debía informar previamente a todos los promotores de EPA sobre el procedimiento administrativo que le correspondía a su estudio, otorgando una vía administrativa inequívoca.

Finalmente, con el objetivo de mejorar la coordinación entre las autoridades competentes de España, este Real Decreto determinó la creación del Comité de Coordinación de Estudios Posautorización (CEPA), integrado por representantes de la AEMPS y comunidades autónomas. Este Comité celebró su primera sesión en septiembre de 2008, y sigue ejerciendo sus funciones en la actualidad. Fue en el seno de este Comité en el que se discutieron y acordaron unas nuevas directrices aplicables a los EPA con medicamentos de uso humano, que en esencia desarrollaron los preceptos incorporados en el Real Decreto 1344/2007 (88).

Este trabajo de coordinación y consenso dio como fruto la **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 (89)(Anexo 9). En comparación con sus predecesoras (las directrices incluidas en la Circular 15/2002 (78)), estas nuevas directrices introducen una serie de cambios:

En cuanto a los aspectos éticos, se indicó que para la puesta en marcha de un estudio era preciso contar con el dictamen de un CEIC acreditado en España. Esta novedad facilitaba la puesta en marcha de un EPA al evitar que un mismo estudio tuviera que ser presentado en múltiples CEIC para su evaluación, garantizando a la vez en todo momento la protección y derechos de los participantes. Asimismo, se establece que el consentimiento informado ha de solicitarse a los participantes siempre por escrito.

El protocolo sugerido de estudio se adapta al incorporado al Volumen 9A (que a su vez se basa en el propuesto en las Buenas Prácticas en Farmacoepidemiología de la Sociedad internacional de Farmacoepidemiología, ISPE (86)).

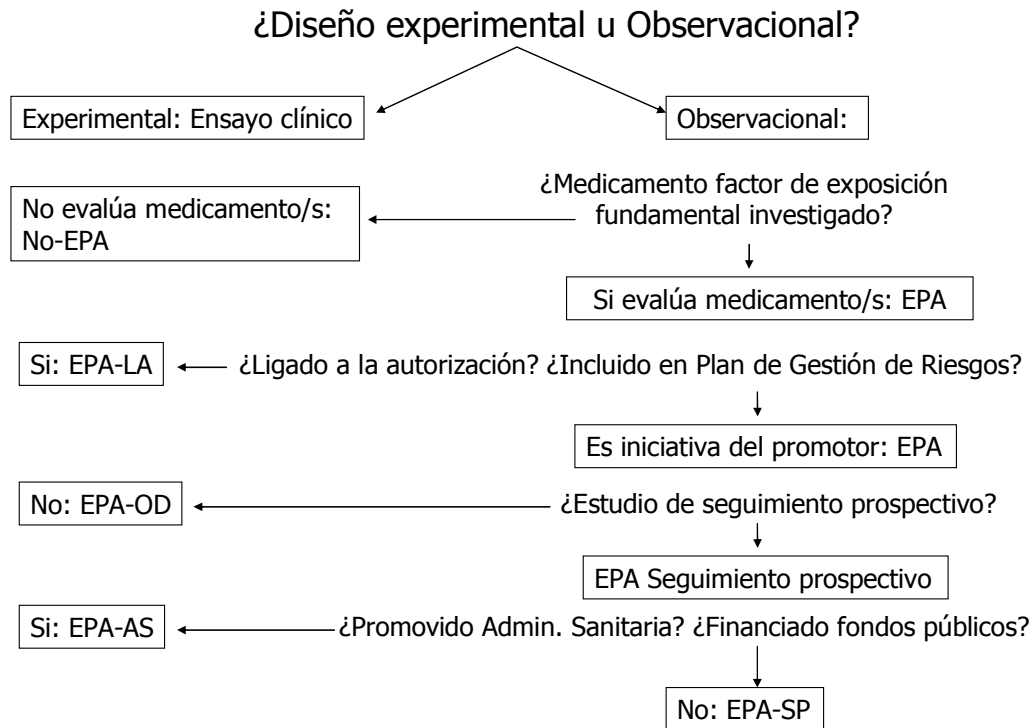
Se detalla el procedimiento que se seguirá para la clasificación de todos los posibles EPA. Según éste, el promotor habrá de solicitar clasificación de todos

aquellos estudios clínicos o epidemiológicos realizados en seres humanos o registros médicos en el que se recoja información sobre medicamentos. El plazo para la resolución de la AEMPS se fija en 30 días, estableciendo cinco posibles categorías de clasificación que a su vez se traducen en cinco procedimientos administrativos diferentes:

- EPA que sean una condición establecida en el momento de la autorización de un medicamento, o bien constituya una exigencia de la autoridad competente para aclarar cuestiones relativas a la seguridad del medicamento, o forme parte del plan de gestión de riesgos (abreviados como EPA-LA).
- EPA de seguimiento prospectivo promovidos por las Administraciones sanitarias o financiados con fondos públicos (abreviados como EPA-AS).
- EPA de seguimiento prospectivo, no incluidos en las categorías anteriores (abreviados como EPA-SP)
- EPA con otros diseños (abreviados como EPA-OD)
- Estudios no posautorización (abreviados como No-EPA)

Aunque muchas de las administraciones sanitarias venían trabajando con las categorías expresadas anteriormente, hasta este momento no se había establecido en la normativa el procedimiento administrativo que les resultaba aplicable. A continuación se indica el algoritmo de decisión para determinar el tipo de EPA, utilizado por la unidad de farmacoepidemiología de la AEMPS tras la entrada en vigor de la Orden SAS/3470/2009.

FIGURA 1.- ALGORITMO DE CLASIFICACIÓN DE EPA TRAS LA PUBLICACIÓN DE LA ORDEN SAS/3470/2009



En cuanto al procedimiento administrativo correspondiente a cada categoría, se contempla la simplificación del procedimiento administrativo para EPA-LA y EPA-AS. En ambos, se requiere la autorización de la AEMPS para iniciar el estudio (en el segundo caso será precisa la evaluación previa del CEPA), con plazos de resolución menores (60 y 30 días respectivamente).

Respecto al procedimiento aplicable a EPA-SP esta Orden no introduce cambios, debiéndose evaluar por parte de aquellas comunidades autónomas en las que se pretenda llevar a cabo el estudio, en un plazo máximo de 90 días.

Finalmente, para los EPA-OD y No-EPA no se producen cambios relevantes, no siendo obligatoria la autorización previa de ninguna autoridad competente para su inicio. Sí que se introduce la obligatoriedad del registro de los estudios por la AEMPS.

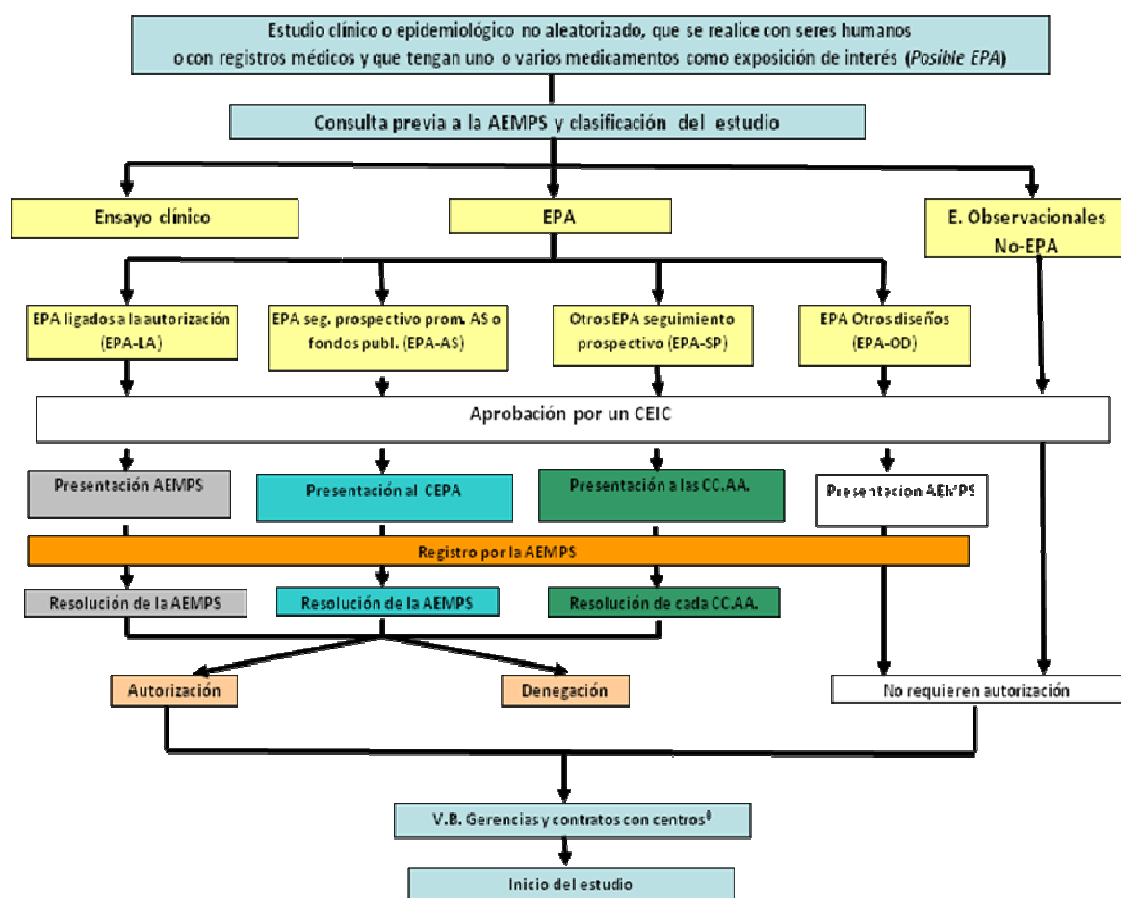
Para todos ellos, se mantiene la obligatoriedad de contar con el dictamen favorable de un CEIC. Una vez obtenidas las autorizaciones pertinentes, el promotor del estudio debe acordar su realización (y en su caso firma de contrato)

con la Dirección/Gerencia de los centros en los que pretenda llevarlo a cabo. La figura 2 resume los procedimientos descritos.

También se establece la obligatoriedad de someter a evaluación las modificaciones relevantes del protocolo (siendo éstas las que modifican los apartados relativos a aspectos éticos, métodos y objetivos). Se indican a su vez los procedimientos para la notificación de sospechas de reacciones adversas, teniendo en cuenta para su actualización los procedimientos aplicables en ese momento: transmisión electrónica para los TAC, carga on-line para grupos de investigadores y tarjeta amarilla para investigadores independientes. También se exime a los promotores de la obligación de notificar por vía expeditiva las SRAM detectadas en estudios con diseño diferente al seguimiento prospectivo.

Por último, se añade un nuevo apartado referente al archivo de los documentos del estudio, según el cual el promotor debe almacenarlos durante un plazo mínimo de 5 años y debe establecer medidas de control en cuanto a titularidad de datos, responsable del archivo, acceso al mismo, soporte utilizado para conservación de documentos, etc...

FIGURA 2.- PROCEDIMIENTO ADMINISTRATIVO A SEGUIR PARA EPA, TRAS LA PUBLICACIÓN DE LA ORDEN SAS/3470/2009



Una vez entró en vigor la Orden SAS/3470/2009, surgieron diversas dudas por parte de los agentes involucrados en los EPA, que fueron recogidas y resueltas en el documento de preguntas y respuestas que publicó la AEMPS el 9 de marzo de 2011 (previo consenso con el CEPA) (90). En este documento se recogen entre otros, aspectos relacionados con el carácter transitorio de la orden, presentación de la documentación, la clasificación de la AEMPS, obligaciones de los agentes que intervienen, contenido de los protocolos, notificación de SRAM graves y formalización del acuerdo con los centros.

La aclaración más importante que se incorpora es la relativa al reconocimiento del dictamen de un único CEIC en todo el territorio nacional, por parte de las autoridades competentes, otros CEIC y Centros.

En abril de 2011 la AEMPS publicó unas instrucciones para la realización de solicitudes de clasificación, mediante el documento correspondiente (91). A partir de su entrada en vigor, el solicitante debía proponer la clasificación de su estudio, considerándose silencio positivo si la AEMPS no resolvía en un plazo de 30 días.

En diciembre de 2010 se publicaría la **Directiva 2010/84**, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010 que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (92), así como el **Reglamento 1234/2010**, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, 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) 1394/2007 sobre medicamentos de terapia avanzada (93). Ambas disposiciones tenían contenidos similares, diferenciándose principalmente en el tipo de medicamentos a los que les resultaba aplicable (la Directiva aplicable a medicamentos autorizados por procedimiento nacional, reconocimiento mutuo o descentralizado, y el Reglamento a medicamentos autorizados por procedimiento centralizado). Esta Directiva y Reglamento han sido la primera normativa europea con rango legal en la que los EPA son regulados, ya que anteriormente únicamente aparecieron en recomendaciones (Volumen 9A).

Posteriormente, las disposiciones relativas a EPA de la Directiva y Reglamento mencionados serían desarrolladas mediante el Módulo VIII de las Buenas Prácticas en Farmacovigilancia Europeas (GVP) (24) y el **Reglamento de Ejecución (UE) 520/2012** de la Comisión de 19 de junio de 2012 sobre la realización de las actividades de farmacovigilancia previstas en el Reglamento (CE) 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo y en la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo (94), y traspuestas a nuestro ordenamiento jurídico mediante el Real Decreto 577/2013, por el que se regula la farmacovigilancia(95)

Aunque esta normativa (Directiva, Reglamentos, GVP Módulo VIII y Real Decreto 577/2013) suponen un cambio importante respecto a la regulación de los EPA en España y Europa, no se desarrollan con más profundidad en este trabajo ya que su entrada en vigor efectiva es posterior al período investigado (2000-2011).

Un aspecto de capital importancia en los estudios observacionales es el uso que se realiza de los datos de carácter personal de los participantes. Dado que en los estudios observacionales los pacientes no debieran ser sometidos a riesgos adicionales a los asumidos en la práctica clínica habitual, la protección de dichos datos se convierte en el derecho principal en cuyo cumplimiento mayores esfuerzos hay que invertir. Esta responsabilidad recae fundamentalmente en los CEIC (o CEI).

La normativa que recoge los aspectos fundamentales que garantizan este derecho es la siguiente:

- **Directiva 95/96** del parlamento europeo y del consejo, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de los datos personales y a la libre circulación de estos datos (96).
- **Ley 15/1999**, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal (97).
- **Ley 41/2002**, de 14 de noviembre, básica reguladora de autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (98).
- **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 (99).

En resumen, la citada normativa establece que para acceder a los datos de carácter personal de los participantes en un estudio, se necesitará obtener el consentimiento informado de los participantes (tal y como se ha mencionado anteriormente). Además se garantiza que los participantes que acceden a participar, disponen de derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición sobre los datos de carácter personal, que en el caso de los EPA estarán en disposición del investigador y/o promotor del estudio (dependiendo de si se trabaja

con datos disociados o directamente con los datos personales). Esta última característica es la más importante para definir los requisitos y exigencias que habrán de cumplir los responsables del estudio respecto al tratamiento de los datos de carácter personal de los participantes en el estudio.

En noviembre de 2009, Farmaindustria publicó un **Código Tipo** (100) de protección de datos personales en el ámbito de la investigación clínica y de la farmacovigilancia. Aunque no resulta de obligado cumplimiento para la Industria Farmacéutica que actúa como promotor de un estudio, aquellas que lo deseen se pueden adherir a dicho Código Tipo, en cuyo caso se comprometerán a su cumplimiento.

El Código Tipo, en cuya redacción participó la Agencia Española de Protección de datos, recoge los aspectos más relevantes sobre protección de datos aplicable a la investigación clínica (ya sean ensayos clínicos o estudios observacionales). Desarrolla en algunos aspectos concretos puntos que habían sido descritos de forma muy general en la normativa previa, por lo que es considerado un documento con gran sentido práctico y útil.

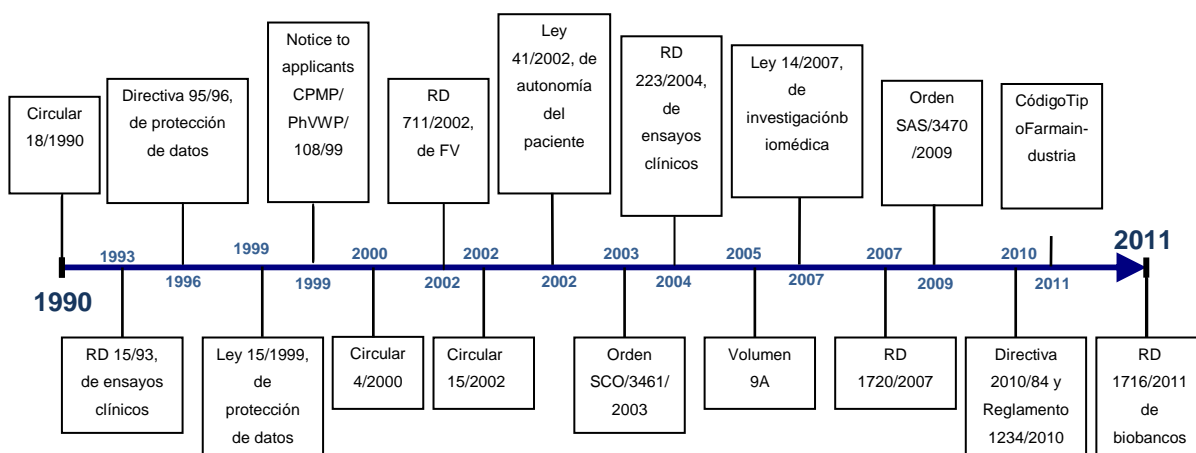
La última normativa publicada en el ámbito nacional que puede afectar al desarrollo de los EPA es el **Real Decreto 1716/2011**, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica (101). Este Real Decreto desarrolla la Ley 14/2007, de investigación biomédica (87), en lo que respecta a biobancos.

Es preciso indicar que la normativa mencionada hasta el momento regula la realización de EPA en el ámbito estrictamente sanitario, no siéndole por tanto de aplicación a la realización de estudios en instituciones penitenciarias. La realización de EPA en instituciones penitenciarias viene regulada por el Real Decreto 190/1996, de 9 de febrero, por el que se aprueba el reglamento penitenciario (102), y por la Instrucción 11/2005 de Instituciones penitenciarias (103). Según dicha normativa, toda investigación que se haga con reclusos deberá contar con la autorización de la Dirección General de Instituciones Penitenciarias. Además, por tratarse los sujetos participantes población especialmente vulnerable en cuanto al cumplimiento de sus

derechos, estos estudios podrán requerir la evaluación por parte de una Comisión Ética específica que podrá ser adicional a la realizada por un CEIC.

Los hitos más importantes respecto a la normativa aplicable a EPA acaecidos en las dos últimas décadas se resumen en la figura 3.

FIGURA 3.- HITOS DE LA LEGISLACIÓN APLICABLE A EPA



Teniendo en cuenta la complejidad legislativa de la normativa expuesta, diversas publicaciones han recogido de forma resumida el procedimiento administrativo aplicable a los EPA, incluyendo también aquellos requisitos establecidos por legislación no específica de estos estudios (5, 104-106).

1.4.2. NORMATIVA EN EL ÁMBITO AUTONÓMICO

Desde el año 2002, en el que es publicada la Circular 15/2002 de la AEMPS (78), las comunidades autónomas han tenido la responsabilidad de regular en su ámbito territorial el desarrollo de los estudios calificados como EPA-SP. Muchas de ellas han decidido no publicar legislación concreta al respecto, y han descrito una serie de instrucciones para el desarrollo de este tipo de estudios a través de recomendaciones públicas. Este es el caso de Galicia, Principado de Asturias, Cantabria, Comunidad Foral de Navarra, La Rioja, Cataluña, Canarias, Extremadura, Castilla y León, Islas Baleares y Región de Murcia. En el resto, la normativa sobre EPA publicada en el periodo de estudio ha sido la siguiente:

País Vasco: **Decreto 102/2005**, de 26 de abril, por el que se regula la realización de estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos (107).

Aragón: **Orden de 30 de julio de 2008**, de la Consejería de Salud y Consumo, por la que se regulan los estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos en la comunidad autónoma de Aragón (108).

Posteriormente, esta Orden sería derogada por la **Orden de 12 de abril de 2010**, de la Consejera de Salud y Consumo, por la que se regulan los estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos en la comunidad autónoma de Aragón (109).

Andalucía: **Decreto 232/2002**, de 17 de septiembre, por el que se regulan los órganos de ética e investigación sanitarias y los de ensayos clínicos en Andalucía (110).

Castilla-La Mancha: **Orden de 25/11/2004**, de la Consejería de Sanidad, de las autorizaciones de los estudios observacionales post-autorización en Castilla la Mancha (111).

Posteriormente, esta Orden sería derogada por la **Orden de 21/09/2010**, de la Consejería de Salud y Bienestar Social, por la que se regulan los estudios postautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano en Castilla-La Mancha (112).

Comunidad de Madrid: **Orden 730/2004**, de 30 de junio, del Consejero de Sanidad y Consumo. BOCM núm. 165, de 13 de julio de 2002, por la que se establecen los requisitos para la realización de estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano en la Comunidad de Madrid (113).

Comunidad Valenciana: **Decreto 73/2009**, de 5 de junio, del Consell, por el que se regula la gestión de los ensayos clínicos y estudios postautorización observacionales con medicamentos y productos sanitarios (114).

Aunque en líneas generales la normativa y las recomendaciones emitidas por las comunidades autónomas han respetado la normativa publicada en el ámbito

estatal, se han producido ciertas discrepancias en las que su aplicación generaba problemas. En este sentido, cabe resaltar las siguientes situaciones de discrepancia normativa:

- Castilla la Mancha exigía mediante la Orden de 25 del noviembre de 2004 el dictamen favorable de un CEIC de dicha CCAA, sin reconocer el emitido por otro CEIC ubicado en centros de otra comunidad autónoma.
- Aragón estableció mediante la Orden de 30 de julio del 2008 para los estudios catalogados como EPA-OD la obligatoriedad de contar con la autorización administrativa, previo a su inicio (similar a la establecida para estudios EPA-SP).

Ambas situaciones fueron resueltas en las actualizaciones normativas que dichas comunidades autónomas realizaron una vez fue creado el CEPA y publicada la Orden SAS/3470/2009 (89).

Otro aspecto relevante que cabe resaltar es la falta de homogeneidad en los procedimientos administrativos previstos por cada comunidad autónoma, estableciendo cada una en su ámbito unos requisitos específicos en cuanto al formato de la solicitud. Este hecho creó la necesidad para muchos de los promotores de contar con personas experimentadas y familiarizadas con los requisitos administrativos para poder poner en marcha un estudio. Aunque esta situación se intentó homogeneizar mediante de la Orden SAS/3470/2009 estableciendo requisitos comunes, su éxito podría calificarse como parcial.

1.4.3. NORMATIVA EN OTROS ESTADOS MIEMBROS DE LA UNIÓN EUROPEA

Con el objetivo de contextualizar la normativa nacional y conocer en qué situación se encuentra la misma en comparación con la de otros Estados Miembros de la Unión Europea, a continuación se describe de forma resumida la normativa de los principales países de nuestro entorno.

Los datos sobre normativa de ámbito nacional en cada Estado Miembro han sido obtenidos a través de las respuestas de cada uno de ellos a dos solicitudes de información dirigidas a los responsables de los EPA, realizadas en febrero de 2009 y en abril de 2011.

La información solicitada se recogió en las siguientes preguntas:

Pregunta 1: ¿Existen guías locales o legislación nacional sobre estudios posautorización de tipo observacional en su país?

Pregunta 2: Si la respuesta anterior es afirmativa, de acuerdo con las guías o legislación existente:

- a. ¿Se le requiere al solicitante únicamente notificar a las autoridades competentes que el estudio se llevará a cabo en este país?
- b. ¿o es la autoridad competente la responsable de evaluar y autorizar el protocolo de los estudios?

Pregunta 3: Si la respuesta a 2b es afirmativa, ¿están involucradas otras entidades nacionales (Comités de ética, comisión nacional de protección de datos de carácter personal, etc...)?

En total 21 Estados Miembros contestaron a las preguntas formuladas. Las respuestas obtenidas se resumen a continuación:

Austria, Bélgica y Noruega: No disponen de guías/legislación nacional y tampoco está involucrado ningún otro organismo nacional en el procedimiento aplicable a los EPA.

Alemania: La normativa exige que el promotor notifique a la autoridad competente la realización del estudio y su protocolo, aunque el estudio no precisa la autorización de la Administración competente. Asimismo, el promotor debe facilitar a las instituciones locales información sobre el estudio (objetivos, dónde y cuándo se realiza, nombres de los investigadores participantes, etc...)

Dinamarca: Aunque no tienen normativa específica sobre EPA, la Agencia de Protección de Datos interviene en el desarrollo de los estudios.

Eslovaquia: La normativa local dispone que los responsables de los EPA sean los Comités Éticos y las Gerencias de los centros en los que se desarrollan. Estos estudios no requieren autorización por parte de la autoridad competente antes de su comienzo.

Eslovenia: Los EPA deben contar con el dictamen favorable de los Comités Éticos, y a su vez haber notificado la realización del estudio a las autoridades competentes.

Estonia: Disponen de normativa, por la que los estudios pueden iniciarse si cuentan con el dictamen favorable de un Comité Ético. Las autoridades competentes no evalúan ni autorizan los estudios.

Finlandia: La autoridad competente no evalúa ni autoriza los estudios, aunque es necesario contar con el visto bueno de un Comité de Ética local.

Francia: No disponen de legislación específica al respecto. No obstante, la Agencia francesa de medicamentos (AFSSAPS) revisa los estudios que son requeridos por dicha Agencia o aquellos que están incluidos en Planes de Gestión de Riesgos. Además diversas entidades intervienen de una u otra forma en el desarrollo de los EPA, como son el Consejo Nacional de Médicos (CNOM) y Consejo Nacional de Farmacéuticos (CNOF) en los casos en los que los profesionales sanitarios reciben dinero por su participación; el Comité Nacional Asesor de protección de datos en investigación en salud (CCTIRS); la Autoridad Nacional de Protección de Datos (CNIL) y la Dirección Ética (CPP). El visto bueno de las dos últimas es preciso para iniciar un EPA en Francia.

Grecia: Dispone de legislación nacional. Aunque hasta hace poco tiempo el promotor del estudio debía notificarlo a las autoridades competentes, y éstas eran las encargadas de evaluar y en su caso autorizar el estudio, han dejado de ejercer dicha revisión y por lo tanto los EPA ya no requieren autorización. Asimismo, se requiere la autorización de una entidad local (Comité Científico o Ético, o Consejo de Administración) del centro en el que el EPA se lleva a cabo.

Hungría: Los EPA son evaluados por Comités de Ética y Comités Científicos, y requieren la autorización del Ministerio de Sanidad del país.

Irlanda: Los promotores deben notificar el estudio a la autoridad competente. Ésta tan solo lleva a cabo la evaluación de aquellos estudios requeridos por esta misma autoridad competente (aunque no existe autorización formal). Si el estudio está incluido en un plan de gestión de riesgos, entonces el promotor ha de enviar informes periódicos de seguimiento. Además, los estudios deben contar con el dictamen favorable de los Comités Éticos.

Italia: Disponen de normativa nacional, mediante guías que tratan sobre la clasificación de EPA y el modo de llevar a cabo estos estudios. Los promotores deben notificar a la autoridad competente los EPA que se realicen, que son incorporados a un registro nacional. Los Comités Éticos han de evaluar y aprobar los EPA de seguimiento prospectivo, para el resto basta con notificarles su realización.

Lituania: Un reglamento recoge la normativa para la realización de ensayos clínicos y EPA, así como etiquetado de medicamentos en investigación y los procedimientos de inspección para verificar el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica. El investigador o un representante del titular del medicamento investigado han de enviar solicitudes de evaluación a los Comités Éticos y a la Agencia de Medicamentos nacional. El estudio tan solo podrá comenzar tras el dictamen favorable del Comité Ético, y si transcurridos 30 días la Agencia de Medicamentos no se opone a su inicio.

Países Bajos: Los estudios no son autorizados formalmente por la Agencia de Medicamentos holandesa (MEB). No obstante, otras instituciones (Comités Éticos y WMO-Medical Research Involving Human Subjects Act-) sí que lo hacen.

Portugal: Aunque los estudios no son evaluados por la Agencia del Medicamento portuguesa (ICAMED), requieren el visto bueno de Comités de Ética y la Autoridad Portuguesa de Protección de Datos.

Reino Unido: Disponen de normativa local aplicable a los EPA de seguridad. Aunque no emiten resoluciones de autorización de los EPA, mantienen un diálogo con los promotores cuando es preciso asegurar que las características de los estudios podrían no cumplir los requisitos impuestos.

República Checa: Disponen de normativa nacional, consistente únicamente en la notificación de los estudios a las autoridades competentes. La evaluación por parte de un Comité Ético es una recomendación, no siendo exigible.

Rumania: Dispone de normativa local, por la cual el promotor de un EPA debe notificarlo a los Comités de Ética y a la Agencia de Medicamentos nacional. El estudio puede comenzar una vez ambas entidades confirman el recibo de dicha notificación, sin precisar autorización explícita.

Suecia: Aunque no disponen de legislación local, llevan a cabo tareas de evaluación de EPA cuando están incluidos en un Plan de Gestión de Riesgos o son requeridos por sus autoridades competentes. Además, aconsejan a los promotores sobre la clasificación de los estudios. En cuanto a los aspectos éticos, los EPA deben contar con el dictamen favorable de los Comités Éticos.

La normativa de los 21 Estados Miembros para los que se ha obtenido información se puede resumir de la siguiente forma:

- **12 Estados Miembros disponen de normativa específica sobre EPA:** Alemania, Eslovaquia, Eslovenia, España, Estonia, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Reino Unido, República Checa y Rumania.
- **3 Estados Miembros requieren la autorización previa de los protocolos de los EPA:** España, Hungría y Lituania.
- **2 Estados Miembros clasifican los EPA:** España y Suecia (en esta última el procedimiento de clasificación no es obligatorio, al contrario de como ocurre actualmente en España).
- **15 Estados Miembros establecen que un Comité Ético ha de evaluar los EPA y emitir dictamen favorable:** Eslovaquia, Eslovenia, Estonia, España, Finlandia, Francia, Grecia, Hungría, Irlanda, Italia, Lituania, Países Bajos, Portugal, Reino Unido y Suecia.

De toda esta información, se puede concluir que la normativa española es la más restrictiva de la Unión Europea en cuanto a EPA, al requerir la clasificación de todos los estudios y un dictamen favorable de un CEIC, así como la autorización previa de aquellos que prevean seguimiento prospectivo.

1.4.4. GUÍAS Y RECOMENDACIONES

En los años 50 la Asociación Médica Mundial (WMA) inició los trabajos de lo que más tarde alcanzaría la denominación de “**Declaración de Helsinki**”, promulgada en 1964 en dicha ciudad. Dicha Declaración se considera la conexión

principal entre la Declaración de los derechos humanos y los principios éticos a seguir en investigaciones médicas.

Esta Declaración ha sido revisada en diversas ocasiones, siendo la revisión más reciente la llevada a cabo en 2013 y cuya redacción final comprende 37 puntos (115).

En su primera parte (introducción) se mencionan entre otras cuestiones que el bienestar del sujeto precede a cualquier otro interés de la investigación, así como la protección de todos los participantes en general, y de los más desprotegidos y vulnerables en particular.

A continuación, en la segunda parte, se citan una serie de principios aplicables a cualquier investigación médica, entre los que se encuentran la obligación del investigador a proteger la vida, salud, dignidad, integridad, derecho de autodeterminación, privacidad y confidencialidad de los sujetos. Asimismo, establece que toda investigación debe contar con un protocolo, y que el mismo sea revisado por un Comité Ético, así como el carácter voluntario de los sujetos para decidir su participación.

Finalmente, en la tercera y última parte, se indican otros principios más específicos para investigaciones médicas que conllevan atención médica. Entre ellos, merecen ser citados los siguientes: toda intervención médica ha de ser comparada con alguna de las intervenciones actuales que hayan probado estar entre las mejores; y la negativa a participar de un sujeto o su salida del estudio no interferirá en su cuidado médico.

En definitiva, esta Declaración es considerada a día de hoy un documento esencial para garantizar el carácter ético de las investigaciones con seres humanos, habiendo tenido gran impacto en las normativas internacionales, regionales y nacionales, así como en numerosos códigos de conducta profesional.

El Consejo de Organizaciones Internacionales sobre Ciencias Médicas (CIOMS) publicó en el año 1991 el documento "***Internacional Ethical Guidelines for Epidemiological Studies***", siendo actualizado posteriormente en el año 2009 (116). Este documento ha sido un pilar fundamental para garantizar el cumplimiento de los preceptos éticos más relevantes en el desarrollo de este tipo de investigación. Dado que a gran parte de los EPA se les consideran estudios

epidemiológicos, es menester que los aspectos fundamentales de la guía mencionada sean descritos en este trabajo.

Los objetivos principales de esta guía son definir las responsabilidades de cada agente para conseguir que los planes de investigación sean transparentes, que los datos de los sujetos y sus muestras biológicas sea usadas para estudios válidos, que los resultados de los estudios se hagan públicos y que los obstáculos administrativos innecesarios en el desarrollo de una investigación sean eliminados. Se compone de veinticuatro puntos, que versan cada uno de ellos sobre un aspecto que pudiera estar asociado a la investigación epidemiológica (desde la solicitud del consentimiento informado hasta la obtención de muestras biológicas de los sujetos, pasando por otros asuntos como la protección de personas desfavorecidas, incapaces de otorgar consentimiento informado o participación de niños en la investigación).

Además de los documentos mencionados, existe un Convenio promulgado por el Consejo de Europa que también puede ser aplicable a EPA y al que España está adherido, como es el **Convenio Europeo sobre los derechos humanos y la biomedicina**: 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 (también llamado Convenio de Oviedo por ser en esta ciudad en la que fue firmado en abril de 1997)(117). Asimismo, en el año 2005 se desarrolló un protocolo adicional que desarrolló este Convenio en lo referente a la investigación biomédica (118)

Aunque es cierto que este Convenio y el protocolo adicional mencionado se centran en las situaciones en las que se somete a los sujetos a intervenciones que conllevan ciertos riesgos (no presentes hoy por hoy en los EPA), alguno de sus artículos sí podría resultar aplicable. Tal es el caso del artículo 10 del Convenio, que versa sobre la vida privada y derecho a la información de los sujetos.

Finalmente, para cerrar este apartado, resulta necesario citar el documento **“Guías de Buena Práctica en Farmacoepidemiología”** (86), promulgadas por la ISPE. Podrían ser equivalentes a las Guías de Buena Práctica Clínica (BPC) de ensayos clínicos, pero aplicable a estudios farmacoepidemiológicos. Tratan diversos temas, como son el desarrollo del protocolo del estudio, los agentes que intervienen, sus responsabilidades, los recursos para llevar a cabo la investigación,

los compromisos para mantenerlos durante su desarrollo, las garantías que debe ofrecer el contratante para respetar estas guías, comunicación de los resultados, notificación de sospechas de reacciones adversas y archivo de la documentación. Todas las prácticas y procedimientos descritos en estas guías, tienen la finalidad de garantizar la calidad y la integridad de la investigación. Se considera un documento especialmente importante, estando este hecho sustentado por la recomendación de su uso que recogen primero el Volumen 9A (85) y después el Módulo VIII de GVP (24).

2. JUSTIFICACIÓN

Los estudios observacionales se consideran herramientas de gran valía en el campo de la farmacovigilancia, y los convierte en imprescindibles en su marco operativo (119). Así mismo constituyen una herramienta cada vez más necesaria para evaluar la efectividad (eficacia en condiciones reales de uso) de los medicamentos, en especial cuando se trata de comparar la efectividad de las distintas alternativas terapéuticas existentes (estudios de efectividad comparada). Desafortunadamente, durante muchos años estos estudios han sido utilizados por la industria farmacéutica con fines exclusivamente promocionales, lo que ha contribuido a su descrédito. Ello llevó a que en diversos países se tratara de establecer algún tipo de regulación que permitiera evitar su uso con fines distintos a los científicos. España en particular se ha destacado por disponer de una de las normativas más exigentes en esta materia.

En nuestro país este sistema regulador impone numerosos requisitos para el inicio de un EPA, tales como su clasificación, evaluación por parte de un CEIC y autorización administrativa si el estudio se considera de seguimiento prospectivo y, por tanto, con riesgo de que pueda ser utilizado con fines promocionales. No obstante, hasta el momento no se ha llevado a cabo una evaluación completa para determinar si se han alcanzado los objetivos para los que fue implementado, básicamente, si ha mejorado la calidad metodológica y ética de los estudios. Este es el propósito fundamental de la presente tesis. Para ello se han evaluado todos los EPA registrados en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios desde el año 2000, cuando comienza el registro efectivo de los EPA. A partir de aquí se han dividido los estudios en 4 periodos: un periodo basal anterior a la primera normativa importante de octubre de 2002 y tres periodos en los que se evalúa el impacto de las normativas de 2002, 2007 y 2009 que introdujeron cambios relevantes.

La evaluación empírica de las consecuencias de las medidas legislativas tomadas es también importante para identificar posibles puntos de mejora que permitan así introducir las correcciones oportunas para alcanzar, una mayor eficiencia en el sistema regulador instaurado y de este modo garantizar mejor la defensa de los intereses públicos y, a su vez, la realización de estudios de calidad que aporten información relevante desde el punto de vista científico.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

Hipótesis:

La regulación de los años 2002, 2007 y 2009 ha introducido cambios administrativos en los EPA y ha modificado sustancialmente los aspectos metodológicos y éticos de los mismos, mejorando su calidad.

Objetivo principal:

- Evaluar el impacto que ha podido tener la normativa sobre los EPA en su número, tipo de estudio y calidad a lo largo de los diferentes períodos evaluados.

Objetivos secundarios:

- Determinar la concordancia entre las resoluciones de las autoridades competentes sobre estos estudios.
- Determinar la concordancia entre los motivos de denegación de las solicitudes de autorización de un mismo EPA por parte de las autoridades competentes, entre aquellas resoluciones desestimatorias.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se han incluido en esta investigación todos los EPA registrados en la AEMPS en el período de estudio, para los que se encontrara disponible el protocolo presentado por su promotor. A efectos del presente trabajo, se han considerado EPA aquellos que recibieron tal calificación por la AEMPS en el momento de su registro.

4.2. PERÍODO DE ESTUDIO

El período de estudio se inicia el 24 de abril de 2000 y finaliza el 31 de diciembre de 2011. La fecha de inicio fue fijada por ser la fecha de entrada en vigor de la circular 4/2000 y el comienzo del registro de estudios por parte de la AEMPS.

Teniendo en cuenta la fecha de entrada en vigor de la normativa más relevante en el ámbito nacional, el análisis de los resultados se realizó de forma independiente para los siguientes períodos de acuerdo con la fecha de entrada del estudio en la AEMPS:

- a. PERÍODO GLOBAL: Del 24 de abril de 2000 al 31 de diciembre de 2011 (4.268 días).
- b. PERÍODO 1: Del 24 de abril de 2000 al 2 de octubre de 2002 (891 días). Vigente la Circular 4/2000 (76).
- c. PERÍODO 2: Del 3 de octubre de 2002 al 1 de noviembre de 2007 (1.855 días). Vigente la Circular 15/2002 (78).
- d. PERÍODO 3: Del 2 de noviembre de 2007 al 25 de diciembre 2009 (784 días). Vigente el Real Decreto 1344/2007 (88).
- e. PERÍODO 4: Del 26 de diciembre de 2009 al 31 de diciembre de 2011 (735 días). Vigente la Orden SAS/3470/2009 (89).

4.3. FUENTES DE INFORMACIÓN CONSULTADAS

- a. Archivo en papel: Archivo de la AEMPS, que incluye toda la documentación recibida en este formato sobre EPA en el período evaluado.
- b. Base de datos GESTO: Incluye los EPA de seguimiento prospectivo (EPA-SP) registrados por la AEMPS en el período 2003-2009. A partir de 2010, esta base de datos incluye todos los EPA registrados por la AEMPS, independientemente de la categoría a la que pertenecieran. Para los estudios EPA-SP, también incluye información sobre la decisión de autorización o denegación del mismo por parte de las autoridades competentes de las comunidades autónomas. Esta información se introduce en la base de datos por estas últimas.
- c. Base de datos BADEPA: Creada y mantenida por la AEMPS, es complementaria a la base de datos GESTO. En ella se encuentran registrados todos los EPA recibidos por la AEMPS hasta el año 2009, independientemente de que fueran o no incluidos en la base de datos GESTO.
- d. Comunidades autónomas: Las comunidades autónomas son los órganos competentes en aspectos relativos a medicamentos comercializados, y por tanto son los encargados de evaluar y en su caso autorizar la realización en su ámbito territorial de los estudios clasificados como EPA-SP. Por ello, se les ha solicitado información complementaria sobre sus decisiones de autorización/denegación cuando ésta no era completa.
- e. Promotores de los estudios: La información que se consideró relevante y que no estaba disponible en las fuentes de información anteriormente citadas, se solicitó a los promotores de los estudios.
- f. Fuentes de información bibliográfica: PUBMED, SCOPUS y revisión de las principales revistas españolas no indexadas.

4.4. DATOS EXTRAÍDOS

Se revisaron las distintas fuentes, extrayendo cuando estaba disponible la siguiente información para cada uno de los EPA registrado (entre paréntesis las distintas posibilidades de las variables categóricas):

a. Datos Administrativos

1. Número identificador del estudio
2. Código del estudio
3. Título del estudio
4. Denominación abreviada, si existe
5. Clasificación del estudio por la AEMPS (EPA-AS, EPA-LA, EPA-OD, EPA-SP)
6. Clasificación propuesta por el promotor (EPA-AS, EPA-LA, EPA-OD, EPA-SP, No-EPA)
7. Fecha de entrada. Según período normativo y tipo de estudio, corresponde a la fecha de la solicitud de clasificación, fecha de la solicitud de autorización a la AEMPS o la fecha de recepción de la documentación del estudio para su registro
8. Período normativo al que pertenece el estudio (1, 2, 3 ó 4)
9. Fecha de emisión de resolución de la clasificación por la AEMPS, para solicitudes de clasificación
10. Fecha de emisión de propuesta de resolución de clasificación por la AEMPS, para solicitudes de clasificación
11. Fecha de emisión de la resolución de la autorización/denegación por la AEMPS, para solicitudes de autorización
12. Situación del estudio (desconocido, no iniciado, en marcha, finalizado o interrumpido)
13. Motivo del estudio (iniciativa del promotor, requerido por autoridades sanitarias, incluido en plan de gestión de riesgos, financiado con fondos públicos, promovido por administración sanitaria u otros motivos)
14. Promotor

15. Tipo de promotor (industria farmacéutica, investigador independiente, organizaciones de profesionales o administración sanitaria)
16. Dirección de correo electrónico del promotor
17. Dirección postal del promotor
18. Monitor
19. Medicamentos de interés
20. Principios activos de interés
21. Medicamentos de referencia
22. Principios activos de referencia
23. Denominación genérica del grupo, cuando se investiga globalmente un grupo de medicamentos
24. Grupo terapéutico de los medicamentos investigados, de acuerdo con la clasificación ATC (120)
25. Investigador coordinador
26. Centro de trabajo del investigador coordinador
27. Comunidad autónoma del investigador coordinador
28. Observaciones

b. Datos Metodológicos

1. Ámbito (nacional/internacional)
2. Fuente de información (médico, farmacéutico, enfermería, historia clínica u otra fuente de información)
3. Diseño del estudio (seguimiento controlado, seguimiento no controlado, casos y controles, corte transversal o corte transversal + seguimiento no controlado)
4. Dirección del seguimiento (prospectivo, retrospectivo, ambispectivo o no aplica)
5. Cálculo del tamaño muestral (Sí/No)
6. Error tipo I o nivel de confianza, fijado para el cálculo de tamaño muestral
7. Error tipo II o error muestral, fijado para el cálculo de tamaño muestral
8. Pérdidas previstas en cálculo de tamaño muestral

9. Número de pacientes previsto en el grupo de interés
10. Número de pacientes previsto en el grupo control
11. Número de pacientes previsto total
12. Razón del nº de pacientes en el grupo de interés vs. grupo control, para estudios controlados
13. Duración total prevista del estudio
14. Duración del seguimiento por individuo, si procede
15. Objetivos (investigación de resultados –efectividad, calidad de vida-, seguridad –cuantificación de frecuencias, evaluación de intervenciones, identificación de nuevas reacciones adversas, identificación de factores de riesgos, no especificado-, estudio de utilización de medicamentos –cualitativo, cuantitativo, cumplimiento-, farmacoeconomía –coste/beneficio, coste/utilidad, coste/efectividad-, farmacogenética, farmacocinética, otros)
16. Parámetro de evaluación principal
17. Número de investigadores previsto
18. Ámbito asistencial (atención primaria, atención hospitalaria, atención especializada, mixta, militar, prisiones, no consta)
19. Multicéntrico (Sí/No)
20. Descripción del plan de trabajo (Sí/No)
21. Incluye ficha técnica (Sí/No)
22. Incluye cuaderno de recogida de datos (Sí/No)
23. Descripción de criterios para notificación de sospechas de reacciones adversas graves (Sí/No)
24. Descripción del procedimiento de notificación de sospechas de reacciones adversas (Sí/No)
25. Observaciones

c. Aspectos éticos:

1. Información al paciente (Sí/No/No procede)
2. Solicita consentimiento informado (Sí/No/No procede)
3. Descripción del procedimiento de confidencialidad (Sí/No/No procede)

4. Intención explícita de envío del protocolo a un CEIC (Sí/No)
5. CEIC que lo evalúa
6. Observaciones

d. Datos de Seguimiento

1. Fecha de inicio del estudio
2. Anulación del estudio (Sí/No)
3. Fecha de anulación, si procede
4. Interrupción del estudio (Sí/No)
5. Fecha de interrupción, si procede
6. Informes de seguimiento descritos en el protocolo (Sí/No)
7. Nº de informes de seguimiento recibidos
8. Informe final descrito en el protocolo (Sí/No)
9. Informe final recibido (Sí/No)
10. Fecha de recepción del informe final
11. Fecha de fin de estudio
12. Intervalo entre fecha de fin de estudio y recepción de informe final
(>6meses, <6meses, desconocido)
13. Número de pacientes incluidos en el estudio
14. Porcentaje de pacientes incluidos respecto a los previstos
15. Número de pacientes evaluables
16. Porcentaje de pacientes evaluables respecto a los incluidos
17. Informes requeridos (Sí/No)
18. Fecha de requerimiento de informe
19. Fecha de recepción de informes requeridos
20. Publicación del estudio (Sí/No)
21. Referencia de la publicación
22. Incidencias
23. Observaciones

e. Datos correspondientes al Dictamen de las autoridades competentes

1. Dictamen de la autoridad competente
2. Fecha de dictamen
3. Si se denegó, motivos de denegación

4. Fecha anulación, si el estudio finalmente no se llevó a cabo tras haber obtenido dictamen favorable
5. Observaciones

La información extraída de todos los EPA se incorporó a una base de datos Microsoft Access® 2007, que se diseñó con este fin.

4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados agrupados de las variables discretas se expresan como porcentaje y los de las variables continuas como la mediana y amplitud intercuartil (percentil 25 y percentil 75) o media y desviación estándar (DE). Para la comparación de 2 porcentajes se empleó la prueba exacta de Fisher si el número de observaciones era inferior a 5. En caso contrario, se utilizó la prueba Chi cuadrado.

Para la comparación de dos medias se utilizó la prueba t de Student. Para contrastes no paramétricos entre dos variables continuas se empleó la prueba U de Mann-Whitney. Para cuantificar el número de estudios registrados por unidad de tiempo en los períodos definidos en el estudio se calculó la tasa de registro, definida como el número de estudios registrados en la AEMPS en 100 días naturales.

Para conocer la influencia de las características más relevantes de los estudios en los aspectos éticos (petición de consentimiento informado, detalle del procedimiento de confidencialidad de datos y previsión de envío a un CEIC), se obtuvieron diversos modelos multivariantes mediante regresión logística. La bondad del ajuste (calibración) se determinó mediante el test de Hosmer-Lemeshow y la capacidad de discriminación mediante el estadístico C(121).

Se valoró la concordancia entre las decisiones de las autoridades competentes mediante el índice Kappa para dos observadores independientes y dos posibles categorías (Kappa de Cohen (122)). Los valores de dicho índice se interpretaron de acuerdo con las recomendaciones recogidas en la literatura (123)

(tabla 1). La concordancia de períodos completos se calculó mediante el índice Kappa para 3 o más observadores independientes y dos posibles categorías (Kappa generalizado o Kappa de Fleiss (124)).

TABLA 1. INTERPRETACIÓN DE LOS VALORES DEL ÍNDICE KAPPA

Valor Kappa	Interpretación de la concordancia
Mayor/igual que 0 y menor que 0,2	Muy débil
Mayor/igual que 0,2 y menor que 0,4	Débil
Mayor/igual que 0,4 y menor que 0,6	Moderada
Mayor/igual que 0,6 y menor que 0,8	Buena
Mayor/igual que 0,8 y menor/igual que 1	Muy buena

Para analizar la influencia de los diferentes períodos normativos en las denegaciones de las comunidades autónomas, se realizó un análisis de tendencia (125).

Para determinar las características de los protocolos que influían en las decisiones de las autoridades competentes, se seleccionaron aquellas comunidades autónomas para las que se disponía de mayor número de decisiones (más de 200 registradas). El impacto de estas características se analizó mediante regresión logística univariante, determinando el Odds Ratio (OR) e intervalo de confianza del 95%. A su vez, para evaluar la fuerza de su asociación de las variables dependientes con la autorización por parte de las comunidades autónomas seleccionadas, se construyeron modelos multivariantes mediante regresión logística. Para ello se utilizó el método de eliminación retrógrada (backward regression) con una probabilidad de desechar la variable del 10% ($p \geq 0,10$) y una probabilidad de incluir la variable en el modelo del 5% ($p < 0,05$) para retener las variables significativas. Se determinó el Odds Ratio (OR) e intervalo de confianza del 95% de cada variable. La bondad del ajuste (calibración) de los modelos se determinó mediante el test de Hosmer-Lemeshow y la capacidad de discriminación mediante el estadístico C(121). Para el análisis de los datos, se utilizó el programa Stata 12.1 (StataCorp LP, CollegeStation, TX, EE. UU.).

5. RESULTADOS

5.1. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS, POR PERÍODOS

5.1.1. NÚMERO DE ESTUDIOS REGISTRADOS

En el período de estudio la AEMPS registró 1.688 EPA (equivalente a una tasa de registro de 39 estudios/100 días). Para todos ellos se encontraba disponible el protocolo de estudio (ya fuera en papel o formato electrónico), por lo que todos los estudios registrados fueron incluidos en la investigación.

En términos absolutos, el período normativo en el que se registraron más estudios fue el período 4 (tabla 2). El incremento de la tasa de registro en el período 4 es aproximadamente 5 veces superior a la tasa registro del período 2.

TABLA 2. NÚMERO DE ESTUDIOS REGISTRADOS Y TASA DE REGISTRO

Período	Nº de estudios (%)	Tasa de registro (nº estudios registrados/100 días)
1	357 (21,40)	40,07
2	354 (21,22)	19,08
3	238 (14,27)	30,36
4	719 (43,11)	97,82
Global	1.688 (100)	39,08

Más de la mitad de los estudios registrados en el período global correspondían a la categoría EPA-SP, siendo EPA-OD la siguiente categoría más representada (tabla 3).

Si se estratifican estos datos por períodos normativos, se puede comprobar cómo la distribución de las diferentes categorías de clasificación es diferente. Así, en el período 4 los estudios que con más frecuencia se presentaban correspondían a la categoría EPA-OD, mientras que en el período 1 estos estudios se registraban de forma anecdótica.

TABLA 3. ESTUDIOS REGISTRADOS EN LA AEMPS POR CATEGORÍA

	Nº Período 1 %	Nº Período 2 %	Nº Período 3 %	Nº Período 4 %	Nº Global %
EPA-SP	351 98,32	238 67,23	82 34,45	253 35,19	924 55,40
EPA-OD	6 1,68	100 28,25	110 46,22	395 54,94	612 36,63
EPA-LA	0	16 4,52	43 18,07	37 5,15	95 5,76
EPA-AS	0	0	3 1,26	34 4,73	37 2,22
Total	357 100	354 100	238 100	719 100	1.668 100

Los estudios EPA-LA y EPA-AS se comenzaron a registrar una vez fueron definidas dichas categorías en la normativa, en los años 2003 y 2009 respectivamente.

A partir de abril de 2011, por instrucciones de la AEMPS el solicitante de la clasificación debía proponer una categoría para su estudio (EPA-LA, EPA-AS, EPA-SP y EPA-OD). En 260 estudios de los EPA registrados el promotor propuso dicha clasificación. Ésta coincidía con la otorgada por la AEMPS en el 72,3% de los casos.

5.1.2. TIPO DE PROMOTOR

La industria farmacéutica promovió más de la mitad de los estudios. Así, en el período 1 llevaban a cabo más del 90% de los mismos. No obstante, su papel se ha ido diluyendo por la creciente presencia de investigadores independientes que actúan a la vez como promotores, así como por el incremento del registro de aquellos estudios llevados a cabo por sociedades científicas o fundaciones de investigación. De este modo, en el período 4 el número de estudios promovidos por investigadores independientes prácticamente iguala a aquellos promovidos por la industria farmacéutica (tabla 4).

TABLA 4. Nº DE ESTUDIOS REGISTRADOS SEGÚN EL TIPO DE PROMOTOR, POR PERÍODOS.

	Nº Período1 %	Nº Período 2 %	Nº Período 3 %	Nº Período4 %	Nº Global %
Industria	327 91,6	265 74,86 <i>*p<0,001</i>	182 76,47 <i>*p=0,655</i>	288 40,06 <i>*p<0,001</i>	1.062 63,67
Investigador Independiente	19 5,32	40 11,30	24 10,08	263 36,58	346 20,74
Soc.Cient/ Fundaciones	7 1,96	46 12,99	31 13,03	155 21,56	239 14,33
Mixta (industria/ inv. indep)	0	3 0,85	0	0	3 0,18
Admin. Sanitaria	0	0	0	12 1,67	12 0,72
CRO	4 1,12	0	1 0,42	1 0,14	6 0,36
Total	357 100	354 100	238 100	719 100	1.668 100

*valor p en comparación con el período previo;

CRO: Empresa independiente de investigación ("Contract Research Organization")

Las tablas 5, 6 y 7 describen la distribución de los diferentes tipos de promotor según la categoría de EPA (no se muestran los datos para la categoría de estudios EPA-LA por ser todos ellos promovidos por industria farmacéutica).

TABLA 5. DISTRIBUCIÓN DE LOS DIFERENTES TIPOS DE PROMOTOR EN ESTUDIOS EPA-SP, POR PERÍODOS

	Nº Período 1 %	Nº Período 2 %	Nº Período 3 %	Nº Período 4 %	Nº Global %
Industria	321 91,45	164 68,91 <i>*p<0,001</i>	54 65,85 <i>*p=0,609</i>	86 33,99 <i>*p<0,001</i>	625 67,40
Investigador Independiente	19 5,41	33 13,87	9 10,98	109 43,08	170 18,40
Mixto	0 0	1 0,42	0 0	0 0	1 0,11
Soc. Cient. /Fundaciones	7 1,99	40 16,81	18 21,95	58 22,92	123 13,31
CRO	4 1,14	0 0	1 1,22	0 0	5 0,54
Total	351 100	238 100	82 100	253 100	924 100

*valor p en comparación con el período previo

La actividad investigadora de la industria farmacéutica en el ámbito de estos estudios presentó un importante descenso en el período 2, remontando desde entonces y alcanzando en el período 4 valores similares a los iniciales (figura 4).

Los estudios registrados en los que los investigadores independientes o las sociedades científicas/fundaciones de investigación actúan como promotores presentan un incremento en el último período de estudio (multiplicándose por 10 y por 5 respectivamente respecto a su actividad investigadora en el período 3).

TABLA 6. DISTRIBUCIÓN DE LOS DIFERENTES TIPOS DE PROMOTOR EN ESTUDIOS EPA-OD, POR PERÍODOS.

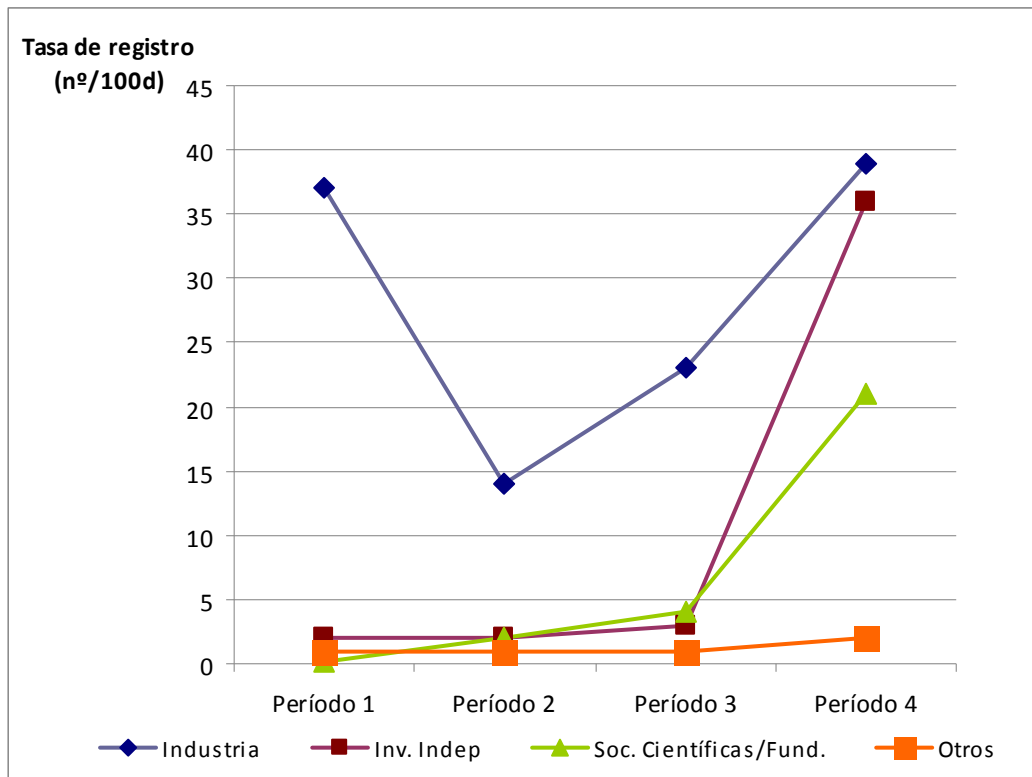
	Nº Período 1	Nº Período 2	Nº Período 3	Nº Período 4	Nº Global
	%	%	%	%	%
Industria	6 100	85 85 <i>*p=0,306</i>	85 77,27 <i>*p=0,154</i>	165 41,77 <i>*p=0,004</i>	345 55,88
Investigador Independiente	0 0	7 7	14 12,73	139 35,1	160 26,14
Mixto	0 0	2 2	0 0	0 0	2 0,33
Soc. Científicas /Fundaciones	0 0	6 6	11 10	84 21,21	101 16,5
Administración Sanitaria	0 0	0 0	0 0	6 1,52	6 0,98
CRO	0 0	0 0	0 0	1 0,25	1 0,16
Total	6 100	100 100	110 100	395 100	612 100

*valor p en comparación con el período previo

TABLA 7. DISTRIBUCIÓN DE LOS DIFERENTES TIPOS DE PROMOTOR EN ESTUDIOS EPA-AS

	Nº Período 3	Nº Período 4	Nº Global
	%	%	%
Investigador Independiente	1 33,33	15 44,12	16 43,24
Soc. Cient./ Fundaciones	2 66,67	13 38,24	15 40,54
Administración Sanitaria	0 0	6 17,65	6 16,22
Total	3 100	34 100	37 100

FIGURA 4. TASA DE REGISTRO POR PERÍODOS Y TIPO DE PROMOTOR



En cuanto al tipo de estudios promovidos por la industria farmacéutica, se observa un claro punto de inflexión en el paso del período 1 al 2, en el que desciende drásticamente el número de estudios EPA-SP registrados. A lo largo del período de estudio, se ha ido incrementando el número de estudios EPA-OD promovidos por esta industria (figura 5).

Respecto a los estudios promovidos por investigadores independientes, la figura 6 muestra el incremento que se produce en su registro en los últimos períodos.

FIGURA 5. TASA DE REGISTRO DE ESTUDIOS PROMOVIDOS POR INDUSTRIA FARMACÉUTICA, SEGÚN CATEGORÍA

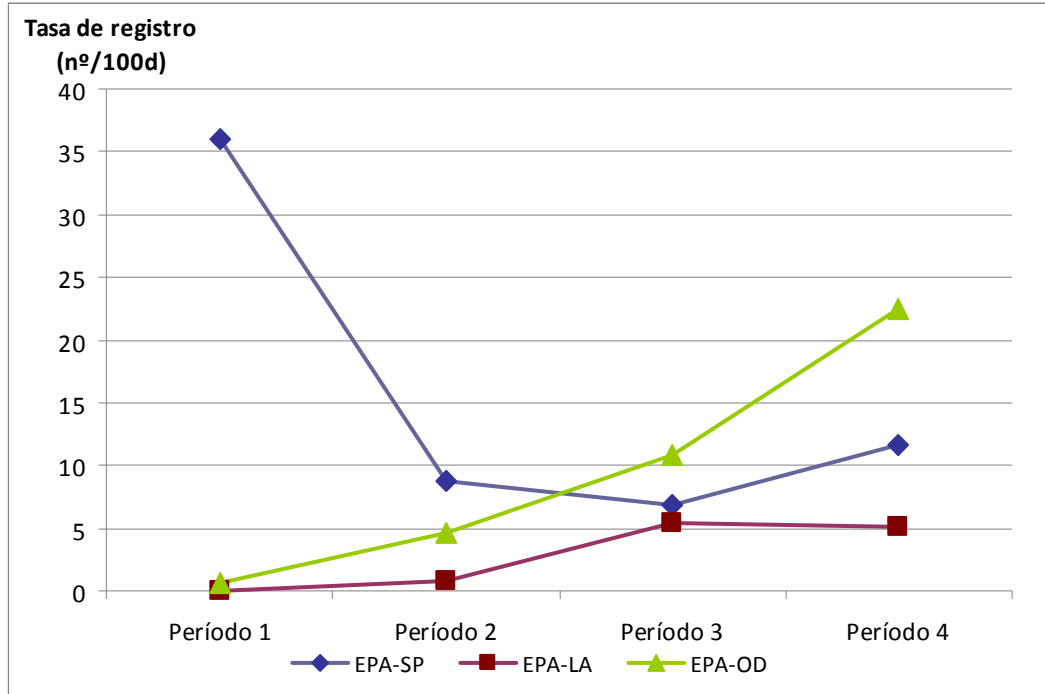
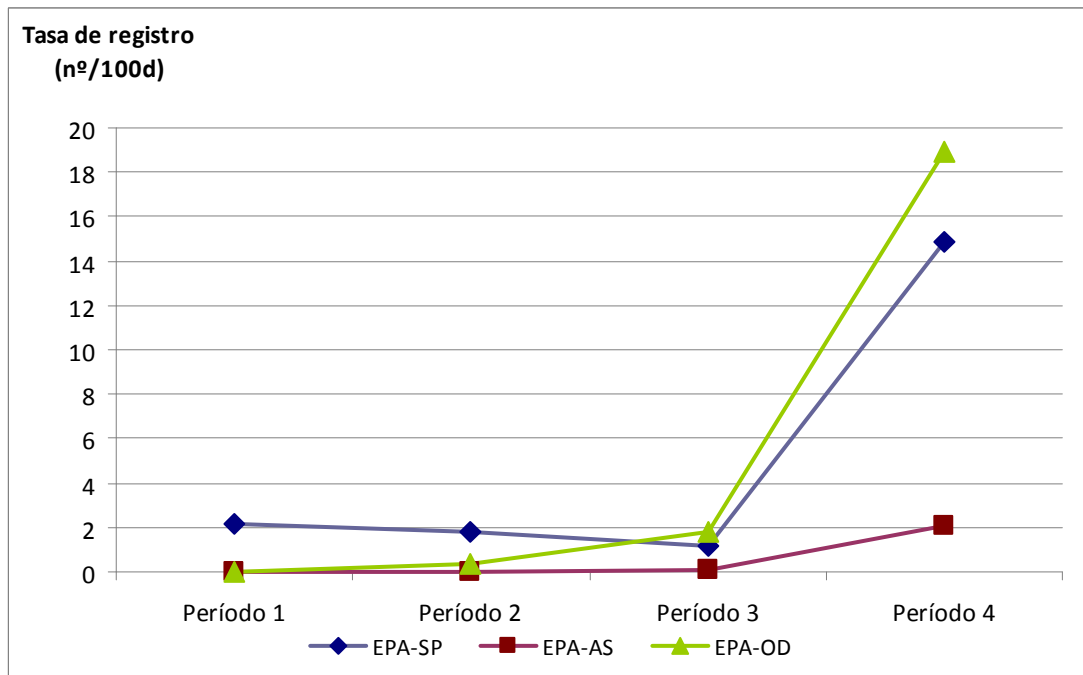
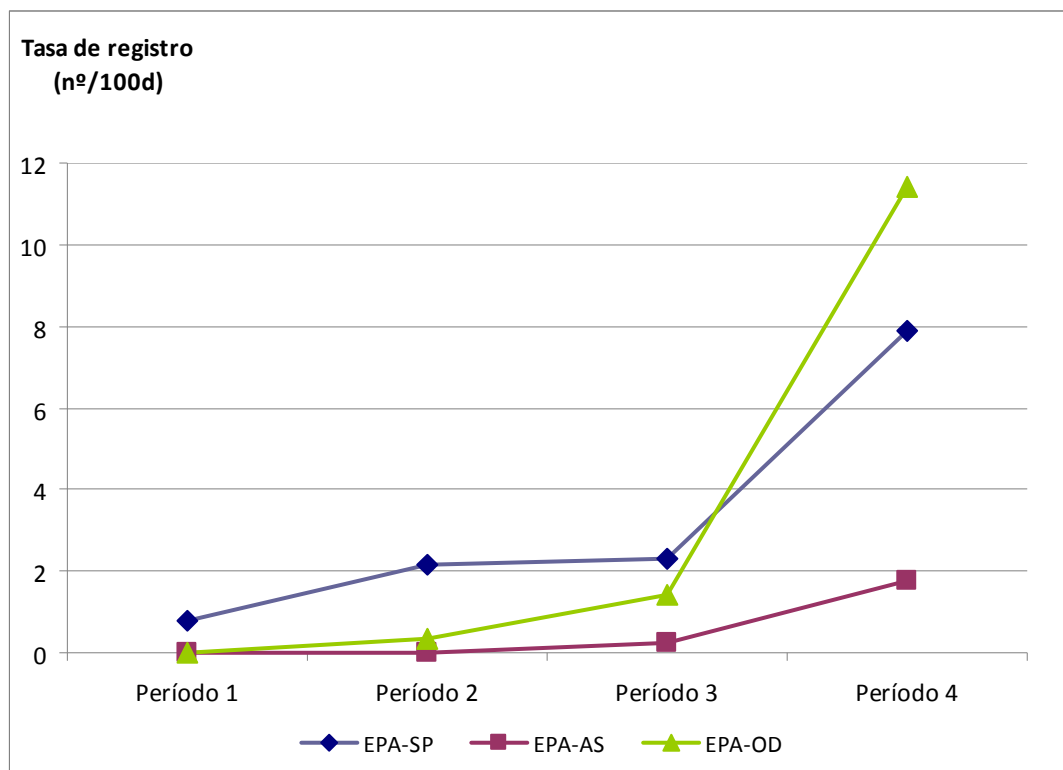


FIGURA 6. TASA DE REGISTRO DE ESTUDIOS PROMOVIDOS POR INVESTIGADORES INDEPENDIENTES, SEGÚN CATEGORÍA



En cuanto a los estudios promovidos por sociedades científicas o fundaciones de investigación, son los estudios EPA-OD los registrados con más frecuencia (figura 7).

FIGURA 7. TASA DE REGISTRO DE ESTUDIOS PROMOVIDOS POR SOCIEDADES CIENTÍFICAS/FUNDACIONES DE INVESTIGACIÓN, SEGÚN CATEGORÍA



5.1.3. MOTIVO DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

El motivo más frecuente para la realización de los EPA ha sido en todos los períodos la propia iniciativa del promotor (tabla 8). Otros motivos, como su inclusión en el plan de gestión de riesgos del medicamento, o el requerimiento por parte de una autoridad competente, han ido aumentando a lo largo de los diferentes períodos, siendo más frecuentes en los dos últimos.

TABLA 8. NÚMERO Y PORCENTAJE DE ESTUDIOS SEGÚN EL MOTIVO PARA SU REALIZACIÓN Y EL PERÍODO CORRESPONDIENTE

	Nº Período 1	Nº Período 2	Nº Período 3	Nº Período 4	Nº Global
	%	%	%	%	%
Financiado con fondos públicos	0 0	1 0,28	4 1,68	29 4,03	34 2,04
Iniciativa del promotor	355 99,44	335 94,63	191 80,25	653 90,82	1.534 91,97
Plan de gestión de riesgos	0 0	1 0,28	10 4,2	12 1,67	23 1,38
Requerido por autoridad competente	2 0,56	17 4,8	33 13,87	25 3,48	77 4,62
Total	357 100	354 100	238 100	719 100	1.668 100

5.1.4. SITUACIÓN DEL ESTUDIO

La situación del estudio fue asignada de acuerdo con la información que el promotor había notificado a la AEMPS, o en su defecto aquella que había incluido en el protocolo. Así, se asignó como iniciado aquel estudio para el que su promotor hubiese notificado la fecha de inicio efectiva o en su defecto aquel en cuyo protocolo se estimaba la fecha de inicio. Se calificaron como finalizados aquellos estudios cuyos promotores notificaron su finalización (con o sin informe final del estudio).

Aquellos estudios en los que no se disponía de información respecto a su inicio o finalización se clasificaron como situación “desconocida”. Si se había notificado la decisión del promotor de no llevar a cabo el estudio, cuando éste aún no había comenzado, se calificó su estado como “no iniciado”. Si una vez iniciado el estudio se interrumpía, se recogió la fecha de interrupción así como el motivo de dicha interrupción si se especificaba, asignándoles la situación “interrumpido”. Si se

disponía de fecha de inicio del estudio pero no se había notificado su interrupción o finalización, se asignó la categoría “en marcha”.

En menos del 20% del total de los estudios se había notificado su finalización, siendo el período con mayor porcentaje de estudios finalizados el período 2 (38,98%) (Tabla 9). Existe un alto porcentaje de estudios para los que se desconocía su fecha de inicio y de finalización (26,74%).

Finalmente, respecto a los estudios interrumpidos, la tabla 10 muestra los motivos para aquellos que indicaron esta información.

TABLA 9. NÚMERO DE ESTUDIOS SEGÚN LA SITUACIÓN EN LA QUE SE ENCONTRABAN EN EL MOMENTO DE LA EVALUACIÓN, POR PERÍODOS.

	Nº Período1 %	Nº Período2 %	Nº Período3 %	Nº Período4 %	Nº Global %
Desconocido	53 14,85	25 7,06	39 16,39	329 45,76	446 26,74
En marcha	163 45,66	127 35,88	139 58,4	341 47,43	769 46,1
Finalizado	111 31,09	136 38,42	49 20,59	20 2,78	316 18,94
No iniciado	6 1,68	44 12,43	5 2,1	28 3,89	83 4,98
Interrumpido	24 6,72	22 6,21	6 2,52	1 0,14	53 3,18
Total	357 100	354 100	238 100	719 100	1.668 100

TABLA 10. MOTIVOS DE INTERRUPCIÓN DE LOS ESTUDIOS, POR PERÍODOS

	Nº Período 1 %	Nº Período2 %	Nº Período3 %	Nº Período4 %	Nº Global %
Cambio de normativa	17 70,83	0 0	1 16,67	0 0	18 33,96
Bajo reclutamiento	3 12,5	9 40,91	2 33,33	0 0	14 26,42
Decisión de autoridad competente	1 4,17	2 9,1	1 16,67	0 0	4 7,54
Problemas logísticos	2 8,33	1 4,55	0 0	0 0	3 5,66
Retirada del mercado	0 0	1 4,55	1 16,67	0 0	2 3,77
Resultados del análisis intermedio	0 0	1 4,55	0 0	0 0	1 1,89
Desconocido	1 4,17	8 36,36	1 16,67	1 100	11 20,75
Total	24 100	22 100	6 100	1 100	53 100

5.1.5. MEDICAMENTOS INVESTIGADOS

Se recogió el grupo terapéutico de los medicamentos investigados, siguiendo para ello el sistema de clasificación ATC. Cuando el estudio evaluaba el uso global de medicamentos (sin especificar uno concreto o un grupo de ellos), se calificó como “no procede”. Si por el contrario el estudio indicaba su intención de evaluar medicamentos de diversos grupos terapéuticos, se asignó aquel que se consideró más relevante en la investigación.

Los resultados observados se muestran en la tabla 11.

TABLA 11. NÚMERO DE ESTUDIOS SEGÚN EL ATC DE LOS MEDICAMENTOS INVESTIGADOS, POR PERÍODO

	Nº Período 1	Nº Período 2	Nº Período 3	Nº Período 4	Nº Global
	%	%	%	%	%
A (S. digestivo y metabolismo)	30 8,4	14 3,95	17 7,14	76 10,57	137 8,21
B (Sangre y órg. Hematopoyéticos)	42 11,76	43 12,15	37 15,55	72 10,01	194 11,63
C (S. cardiovascular)	78 21,85	30 8,47	20 8,4	41 5,7	169 10,13
D (Dermatológicos)	8 2,24	5 1,41	0 0	2 0,28	15 0,9
G (A. genitourinario y horm. sexuales)	13 3,64	11 3,11	7 2,94	10 1,39	41 2,46
H (Horm. sistémicas excepto sexuales)	17 4,76	19 5,37	11 4,62	33 4,59	80 4,8
J (Antiinfecciosos)	26 7,28	44 12,43	21 8,82	96 13,35	187 11,21
L (Antineoplásicos e inmunomod.)	25 7	77 21,75	72 30,25	200 27,82	374 22,42
M (S. musculo-esquelético)	12 3,36	16 4,52	8 3,36	18 2,5	54 3,24
N (S. nervioso)	79 22,13	67 18,93	26 10,92	104 14,46	276 16,55
P (Antiparasitarios, insecticidas y repelentes)	0 0	0 0	1 0,42	0 0	1 0,06
R (S. Respiratorio)	19 5,32	14 3,95	6 2,52	19 2,64	58 3,48
S (Órganos sentidos)	6 1,68	6 1,69	5 2,1	11 1,53	28 1,68

TABLA 11. NÚMERO DE ESTUDIOS SEGÚN EL ATC DE LOS MEDICAMENTOS INVESTIGADOS, POR PERÍODO (continuación)

	Nº Período 1 %	Nº Período 2 %	Nº Período 3 %	Nº Período 4 %	Nº Global %
V (Varios)	2 0,56	8 2,26	7 2,94	23 3,20	40 2,40
No procede	0 0	0 0	0 0	14 1,95	14 0,84
Total	357 100	354 100	238 100	719 100	1.668 100

5.1.6. ÁMBITO DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

Para la clasificación de los estudios en cuanto a su ámbito de realización se tuvo en cuenta el número de países en los que estaba previsto llevarlo a cabo. Así, si tan solo se pretendían realizar en España fueron calificados como de ámbito nacional, y si se pretendían realizar en otro país además de España, se calificaban como estudios de ámbito internacional. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 12.

TABLA 12. NÚMERO DE ESTUDIOS SEGÚN SU ÁMBITO, POR PERÍODOS

	Nº Período 1 %	Nº Período 2 %	Nº Período 3 %	Nº Período 4 %	Nº Global %
Nacional	343 96,08	269 75,99 $p < 0,001^*$	151 63,45 $p = 0,001^*$	597 83,03 $p < 0,001^*$	1.360 81,53
Internacional	14 3,92	85 24,01	87 36,55	122 16,97	308 18,47
Total	357 100	354 100	238 100	719 100	1.668 100

*valor p en comparación con el período previo

Las figuras 8 y 9 recogen los estudios de ámbito nacional para principales tipos de promotores y clasificación de los EPA respectivamente.

FIGURA 8. PORCENTAJE DE ESTUDIOS DE ÁMBITO NACIONAL SEGÚN EL TIPO DE PROMOTOR, POR PERÍODOS.

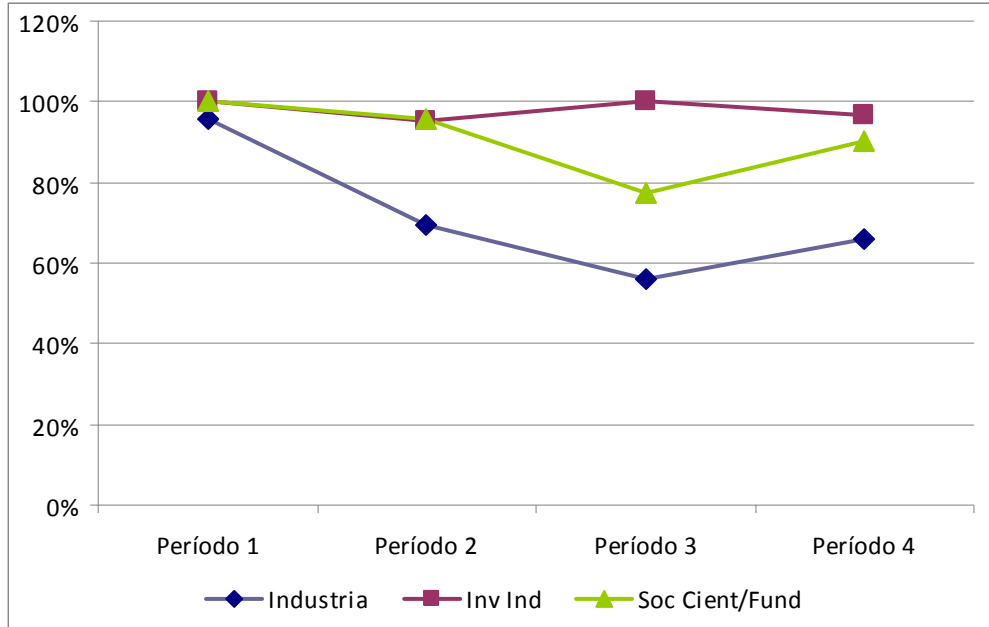
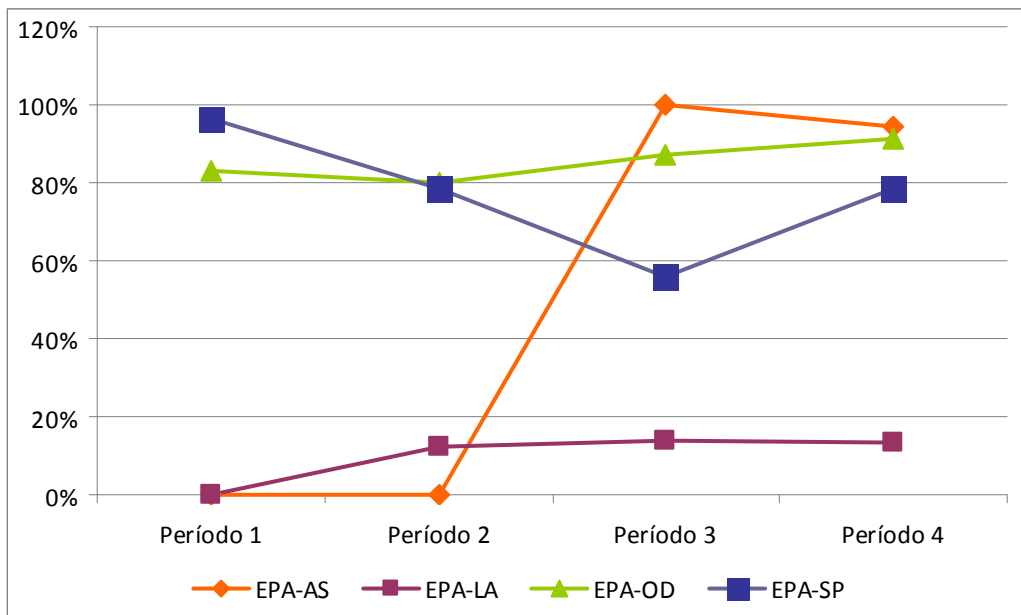


FIGURA 9. PORCENTAJE DE ESTUDIOS DE ÁMBITO NACIONAL EN CADA CATEGORÍA DE ESTUDIOS, POR PERÍODOS.



5.1.7. FUENTE DE INFORMACIÓN

El médico ha sido en todos los períodos la fuente de información principal de los EPA. No obstante, el porcentaje de estudios que utilizaban el médico como fuente de información ha ido descendiendo a lo largo de los períodos investigados (tabla 13).

TABLA 13. Nº DE ESTUDIOS SEGÚN SU FUENTE DE INFORMACIÓN, POR PERÍODOS.

	Nº Período 1 %	Nº Período 2 %	Nº Período 3 %	Nº Período 4 %	Nº Global %
Base de datos	0 0	0 0	1 0,42	33 4,59	34 2,04
Farmacéutico	1 0,28	9 2,54	3 1,26	13 1,81	26 1,56
Historia Clínica	0 0	19 5,37	39 16,39	224 31,15	282 16,91
Médico	350 98,04	282 79,66 *p<0,001	145 60,92 *p<0,001	277 38,53 *p<0,001	1.054 63,19
Médico + Hª Clínica	6 1,68	43 12,15	43 18,07	138 19,19	230 13,79
Otras fuentes	0 0	1 0,28	7 2,94	34 4,73	42 2,52
Total	357 100	354 100	238 100	719 100	1.668 100

*valor p en comparación con el período previo

La industria farmacéutica es el tipo de promotor que con mayor frecuencia ha utilizado el médico como única fuente de información del estudio (759 de los 1.062 estudios que promovió [71,47%]), por encima de investigadores independientes (166 de un total de 356 estudios [47,98%]) o sociedades científicas/fundaciones de investigación (118 estudios de 239 promovidos [49,37%]). Asimismo, el médico constituía la única fuente de información en el 85,17% de los 924 estudios clasificados como EPA-SP (787 estudios).

5.1.8. DISEÑO DEL ESTUDIO

El diseño más frecuentemente utilizado ha sido en todos los períodos el seguimiento no controlado, aunque ha variado ostensiblemente el porcentaje que ha supuesto en el total de estudios (tabla 14).

TABLA 14. DISEÑO DEL ESTUDIO POR PERÍODOS

	Nº Período 1 %	Nº Período 2 %	Nº Período 3 %	Nº Período 4 %	Nº Global %
Casos y controles	1 0,28	1 0,28	1 0,42	14 1,95	17 1,02
Corte transversal	5 1,4	33 9,32	35 14,71	119 16,55	192 11,51
Seguimiento no controlado	303 84,87	237 66,95	134 56,3	476 66,2	1.150 68,94
Seguimiento no controlado + transversal	2 0,56	22 6,21	36 15,13	26 3,62	86 5,16
Seguimiento controlado	46 12,89	61 17,23 *p=0,105	32 13,45 *p=0,215	84 11,68 *p=0,470	223 13,37
Total	357 100	354 100	238 100	719 100	1.668 100

*valor p en comparación con el período previo

Si se agrupan los datos de acuerdo con la presencia o ausencia de grupo control, se observa que el porcentaje de estudios controlados es muy similar en diversos períodos (tabla 15).

TABLA 15. ESTUDIOS CONTROLADOS VS. NO CONTROLADOS, POR PERÍODOS

	Nº Período 1 %	Nº Período 2 %	Nº Período 3 %	Nº Período 4 %	Nº Global %
No controlado	310 86,83	292 82,49	205 86,13	621 86,37	1.428 85,61
Controlado	47 13,17	62 17,51 *p=0,108	33 13,87 *p=0,236	98 13,63 *p=0,927	240 14,39
Total	357 100	354 100	238 100	719 100	1.668 100

*valor p en comparación con el período previo

La tabla 16 muestra el tipo de promotor de los estudios controlados por períodos, incluyendo estudios longitudinales y casos y controles.

TABLA 16. TIPO DE PROMOTOR DE LOS ESTUDIOS CONTROLADOS, POR PERÍODOS.

	Nº Período 1 %	Nº Período 2 %	Nº Período 3 %	Nº Período 4 %	Nº Global %
Industria	42 89,36	47 75,81 *p<0,001	25 75,76 *p=0,996	19 19,39 *p<0,001	133 55,42
Inv. Ind.	2 4,26	6 9,8	2 6,06	53 54,08	63 26,25
Soc. Cient./ Fundaciones	2 4,26	9 14,52	6 18,18	23 23,47	40 16,67
Administración Sanitaria	0	0	0	2 2,04	2 0,83
CRO	1 2,13	0 0,00	0 0,00	1 1,02	2 0,83
Total	47 100	62 100	33 100	98 100	240 100

*valor p en comparación con el período previo

En esta investigación se calificó como seguimiento prospectivo aquel estudio en el que el período investigado era posterior a la fecha de inicio del estudio, indistintamente de si se producía en parte o en su totalidad. Este fue el diseño que predominó en el seguimiento de los pacientes en los estudios longitudinales (tabla 17).

TABLA 17. DIRECCIÓN DE SEGUIMIENTO EN ESTUDIOS LONGITUDINALES, SEGÚN PERÍODO

	Nº Período 1 %	Nº Período 2 %	Nº Período 3 %	Nº Período 4 %	Nº Global %
Ambispectivo	7 1,99	3 0,94	13 6,47	18 3,07	41 2,81
Prospectivo	344 98,01	250 78,37 *p<0,001	110 54,73 *p<0,001	296 50,51 *p=0,172	1.000 68,63
Retrospectivo	0 0,00	66 20,69	78 38,80	272 46,42	416 28,56
Total	351 100	319 100	201 100	586 100	1.457 100

*valor p en comparación con el período previo

5.1.9. TAMAÑO MUESTRAL

Aunque en el último período el número de estudios que realizan predeterminación del tamaño de muestra ha aumentado en números absolutos, en términos porcentuales se produce un descenso que alcanza significación estadística si lo comparamos con el período 3.

La predeterminación del tamaño de muestra es más frecuente en estudios promovidos por industria farmacéutica (67,08%) que en aquellos promovidos por investigadores independientes (41,61%) o Sociedades Científicas/Fundaciones (55,22%). No obstante, es en los primeros en los que se observa un descenso más acentuado del porcentaje de estudios que lo especifican en último período (pasan del 73,08% en el período 3 al 59,72% en el período 4). El descenso de porcentaje

de estudios que realizan predeterminación del tamaño de muestra en este período es similar en todos los tipos de estudios, atendiendo a su clasificación administrativa.

TABLA 18. ESTUDIOS QUE CALCULAN EL TAMAÑO MUESTRAL, POR PERÍODOS

	Nº Período 1 %	Nº Período 2 %	Nº Período 3 %	Nº Período 4 %	Nº Global %
No	127 35,57	117 33,05	73 30,67	368 51,18	685 41,07
Si	230 64,43	237 66,95 <i>*p=0,479</i>	165 69,33 <i>*p=0,576</i>	351 48,82 <i>*p<0,001</i>	983 58,93
Total	357 100	354 100	238 100	719 100	1.668 100

*valor p en comparación con el período previo

En cuanto a los parámetros utilizados para la predeterminación del tamaño de muestra se han recogido el nivel de confianza y error muestral para aquellos estudios que realizaban una estimación del tamaño de muestra en estudios descriptivos (que pretenden determinar una media o un porcentaje en una población concreta, y por lo tanto no pretenden contrastar ninguna hipótesis), así como el error tipo I (alfa) y error tipo II (beta) en estudios analíticos (en los que sí se pretendía contrastar una hipótesis). Se han observado los siguientes valores medios (tablas 19 y 20):

TABLA 19. NUMERO DE ESTUDIOS, VALORES MEDIOS Y RANGO INTERCUARTIL DE LOS PARÁMETROS ESTIMADOS EN LA PREDETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE MUESTRA DE LOS ESTUDIOS DESCRIPTIVOS, POR PERÍODOS.

	Nº Período 1 Mediana (RI)	Nº Período 2 Mediana (RI)	Nº Período 3 Mediana (RI)	Nº Período 4 Mediana (RI)	Nº Total Mediana (RI)
Nivel de confianza (en %)	208 95 (95-95)	217 95 (95-95) *p=0,499	158 95 (95-95) *p=0,111	333 95 (95-95) *p=0,542	916 95 (95-95)
Margen de error (en %) fijado para determinar porcentaje en una muestra	79 7 (2-20)	101 5 (3,5-20) *p=0,772	68 5,5 (2,7-20) *p=0,864	190 6 (4-16) *p=0,629	438 6 (3,5-20)

*valor p en comparación con el período previo; RI: Rango intercuartil

TABLA 20. NUMERO DE ESTUDIOS, VALORES MEDIOS Y RANGO INTERCUARTIL DE LOS PARÁMETROS ESTIMADOS EN LA PREDETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE MUESTRA DE LOS ESTUDIOS ANALÍTICOS, POR PERÍODOS.

	Nº Período 1 Mediana (RI)	Nº Período 2 Mediana (RI)	Nº Período 3 Mediana (RI)	Nº Período 4 Mediana (RI)	Nº Total Mediana (RI)
Error tipo I (alfa) (%)	39 5 5-5	42 5 (5-5) *p=0,499	24 5 (5-5) *p=0,566	52 5 (5-5) p=0,924*	157 5 (5-5)
Error tipo II (beta) (%)	37 20 (10-20)	41 10 (10-20) *p=0,508	21 16 (5-20) *p=0,529	52 20 (10-20) *p=0,345	139 20 (10-20)

*valor p en comparación con el período previo; RI: Rango intercuartil

El error tipo II asumido en la predeterminación del tamaño muestral en estudios analíticos promovidos por la industria farmacéutica presenta un valor algo más bajo que el correspondiente a los estudios promovidos por otro tipo de promotores (mediana 15%; RI10-20 y 20%; RI 10-20, respectivamente; p=0,1273).

En cuanto al porcentaje de pérdidas previstas en el cálculo de tamaño de muestra, se encontraron los siguientes valores (tabla 21):

TABLA 21. NÚMERO DE ESTUDIOS Y PORCENTAJE DE PÉRDIDAS ESTIMADAS EN EL CÁLCULO DE TAMAÑO MUESTRAL, POR PERÍODOS

	Nº Período 1 Mediana (RI)	Nº Período 2 Mediana (RI)	Nº Período 3 Mediana (RI)	Nº Período 4 Mediana (RI)	Nº Total Mediana RI
% Pérdidas	165 20 (10-20)	139 15 (10-20) *p<0,001	89 10 (5-15) *p=0,952	162 10 (5-15) *p=0,279	674 10 (10-20)

*p valor en comparación con el período 1; RI: Rango Intercuartil

Los valores medios del porcentaje de pérdidas previstas en la predeterminación del cálculo de muestra han descendido un 25-50% en los períodos 2, 3 y 4 respecto al período 1. En el período global, las pérdidas previstas en los estudios que conllevaban seguimiento prospectivo o ambispectivo fueron mayores que las estimadas en estudios longitudinales de seguimiento retrospectivo (mediana 15%; RI 10-20 y 10%; RI 10-20 respectivamente, p<0,0001).

De los informes finales de los estudios presentados a la AEMPS se extrajo también la información correspondiente a los sujetos finalmente incluidos en los estudios, así como aquellos que se consideraron evaluables en el análisis de los datos. Esta información, junto con la correspondiente al número de pacientes previsto en los estudios, se muestra en la tabla 22.

TABLA 22. PACIENTES PREVISTOS, INCLUIDOS Y EVALUABLES EN LOS ESTUDIOS, POR PERÍODOS

	Período 1	Período 2	Período 3	Período 4	Global
<u>Nº sujetos previstos:</u>	951	500	500	285	409
Mediana	300-2050	200-1460	182-15000	102-946	150-1407
RI		*p<0,001	*p=0,930	*p<0,001	
Nº estudios con información disponible en informe final	108	134	45	13	300
<u>Nº sujetos incluidos:</u>	775	295	438	552	451
Mediana	301-2389	127-781	176-1397	350-1975	172,5-1436
RI		*p<0,001	*p=0,176	*p=0,047	
<u>% de los previstos:</u>	84	76	87,5	103,5	84
Mediana	54-107	44-101	79-96	95-120	51,5-102,5
RI		*p=0,048	*p=0,087	*p=0,010	
<u>% evaluables:</u>	93	99	91,5	97	96
Mediana	83-98	91-100	77-99	93-100	85-100
RI		*p<0,001	*p<0,001	*p=0,144	

*valor p en comparación con el período previo; RI: Rango intercuartil

En los estudios controlados (que por lo tanto presentaban grupo de interés y grupo control), se extrajo el número de pacientes por grupo cuando éste estaba disponible. La mediana de la razón entre el número de pacientes en el grupo de interés y el número de pacientes en el grupo control para el período global fue 1 (RI 0,6-1). La tabla 23 describe este resultado por períodos.

TABLA 23. RATIO DEL NÚMERO DE PACIENTES EN GRUPO DE INTERÉS VS. GRUPO CONTROL, POR PERÍODOS

	Período 1	Período 2	Período 3	Período 4	Global
<u>Ratio grupo interés/ grupo control:</u>	1	1	1	1	1
Mediana	0,45-1	0,56-1	0,6-1	0,67-1,11	0,6-1
RI					

RI: Rango intercuartil

5.1.10. DURACIÓN DEL SEGUIMIENTO EN ESTUDIOS LONGITUDINALES

En aquellos estudios con diseño longitudinal, el tiempo medio de seguimiento de los participantes previsto en el protocolo se resume en la siguiente tabla.

TABLA 24. TIEMPO DE SEGUIMIENTO POR PACIENTE EN DÍAS, POR PERÍODOS

	Período 1 Mediana RI	Período 2 Mediana RI	Período 3 Mediana RI	Período 4 Mediana RI	Global Mediana RI
Seguimiento prospectivo	183 91,5-305	246 90-540 <i>*p<0,001</i>	365,25 180-730 <i>*p=0,008</i>	365,25 90-655,75 <i>*p=0,035</i>	183 91,5-365,25
Seguimiento retrospectivo	- -	122 14-365,25	175,5.5 1-365,25	90 1-360	91.5 1-365,25
Seguimiento ambispectivo	244 42-457,5	183 30-365,25	540 183-1825	540 365,25-1825	365,25 213,5-912,87
Total estudios longitudinales	183 91,5-365,25	183 90-504 <i>*p=0,051</i>	365,25 91,5-720 <i>*p=0,037</i>	213,5 30-420 <i>*p=0,009</i>	183 90-365,25

*valor p en comparación con el período previo; RI: Rango intercuartil.

Si se diferencian los estudios que prevén una duración del seguimiento mayor de doce meses respecto a los que prevén un seguimiento menor, se obtienen los resultados que muestra la tabla 25.

TABLA 25. N° DE ESTUDIOS CON DURACIÓN DE SEGUIMIENTO MAYOR O MENOR DE 12 MESES, POR PERÍODOS

	Nº Período 1	Nº Período 2	Nº Período 3	Nº Período 4	Nº Global
	%	%	%	%	%
<12 meses	251 75,15	174 57,43	71 45,51	196 55,21	692 60,28
≥12 meses	83 24,85	129 42,57 <i>*p<0,001</i>	85 54,49 <i>*p=0,015</i>	159 44,79 <i>*p=0,043</i>	456 39,72
Total	334 100	303 100	156 100	355 100	1.148 100

*valor p en comparación con el período previo

5.1.11. DURACIÓN PREVISTA DEL ESTUDIO

En 1.539 protocolos de estudios se incluía información sobre la duración prevista del mismo (261 protocolos en el período 1, 365 en el período 2, 214 en el período 3 y 623 en el período 4). La tabla 26 resume la información encontrada.

5.1.12. OBJETIVOS DE LOS ESTUDIOS

Globalmente, el objetivo más frecuente entre los estudios registrados ha sido investigación de resultados en salud (que incluye efectividad de los medicamentos y calidad de vida de los pacientes tratados), seguido de seguridad y la descripción de los patrones de uso de los medicamentos. El porcentaje de estudios que tenía como objetivo alguno de los dos primeros presenta una tendencia decreciente a lo largo del período de estudio, mientras que el correspondiente a utilización de medicamentos es más frecuente en los períodos 3 y 4 (tabla 27).

TABLA 26. DURACIÓN PREVISTA DE LOS ESTUDIOS SEGÚN SU DISEÑO, POR PERÍODOS

	Período 1 Mediana (días) RI	Período 2 Mediana (días) RI	Período 3 Mediana (días) RI	Período 4 Mediana (días) RI	Global Mediana (días) RI
Casos y controles	457,5 457,5-457,5	762,5 762,5-762,5 <i>*p=0,317</i>	1.095 1.095-1.095 <i>*p=0,317</i>	365,25 365,25-1.095,75 <i>*p=0,465</i>	528 365,25-1.095
Seg. Controlado	365,25 183-549	365,25 210-730 <i>*p=0,701</i>	725 365,25-1825 <i>*p=0,016</i>	378 180-731,25 <i>*p=0,005</i>	393,25 196,5-731,25
Seg. No controlado	365,25 183-730	365,25 183-725 <i>*p<0,001</i>	365,25 183-720 <i>*p=0,389</i>	365,25 183-720 <i>*p=0,401</i>	365,25 183-720
Transversal	152,5 106,75-639,375	91,5 76,25-167,75 <i>*p=0,183</i>	167,65 91,5-244 <i>*p=0,052</i>	183 91,5-300 <i>*p=0,448</i>	166,25 91,5-270
Total estudios	305 183-457,5	365,25 183-720 <i>*p=0,017</i>	365,25 152,5-730 <i>*p=0,389</i>	365,25 180-720 <i>*p=0,401</i>	365,25 180-720

*valor p en comparación con el período previo; RI: Rango intercuartil.

5.1.13. CENTROS EN LOS QUE SE REALIZARON LOS EPA

a) Ámbito asistencial:

La atención especializada fue el ámbito principal en el que se llevaron a cabo los EPA. En el último período se produjo un ligero incremento en el porcentaje de estudios que se realizaron en atención primaria y hospitalaria, aunque continuaron siendo minoritarios (tabla 28).

TABLA 27. OBJETIVOS DE LOS ESTUDIOS, POR PERÍODOS

	Nº Período 1 %	Nº Período 2 %	Nº Período 3 %	Nº Período 4 %	Nº Global %
Epidemiología de la enfermedad	9 2,52	40 11,40	52 21,76	125 17,39	226 13,55
Investigación resultados	302 84,59	257 73,22	149 62,34	412 57,30	1.120 67,15
Seguridad	265 74,23	215 61,25	119 49,79	272 37,83	871 52,22
Farmacoeconomía	6 1,68	10 2,85	6 2,51	35 4,87	57 3,42
Farmacogenética	3 0,84	3 0,85	6 2,51	32 4,45	44 2,64
Farmacocinética	0,00	0,00	0,00	8 1,11	8 0,48
Estudios de utilización	66 18,49	101 28,77	94 39,33	270 37,55	531 31,83
Otros	2 0,56	31 8,83	13 5,44	1 0,14	47 2,82
Total estudios registrados	357 100	351 100	239 100	719 100	1.668 100

Nota: La suma del número de estudios por categoría es mayor al número total de estudios registrados, ya que un mismo estudio podía presentar varios objetivos.

b) Número de centros:

Los estudios multicéntricos fueron mayoritarios entre los EPA registrados. No obstante, en el último período el porcentaje de estudios multicéntricos descendió ostensiblemente (del 96,64% en el período 3 al 76,08% en el período 4) (tabla 29).

TABLA 28. ÁMBITO ASISTENCIAL DE LOS ESTUDIOS, POR PERÍODOS

	Nº Período 1 %	Nº Período 2 %	Nº Período 3 %	Nº Período 4 %	Nº Global %
A. primaria	103 28,85	36 10,17 <i>*p<0,001</i>	13 5,46 <i>*p=0,042</i>	69 9,6 <i>*p=0,048</i>	221 13,25
A. especializada	218 61,06	226 63,84	177 74,37	483 67,18	1.104 66,19
Mixta	15 4,2	15 4,24	22 9,24	41 5,7	93 5,58
A. hospitalaria	20 5,6	71 20,06	25 10,5	120 16,69	236 14,15
No consta	0 0	5 1,41	1 0,42	4 0,56	10 0,6
Militar	1 0,28	0 0	0 0	1 0,14	2 0,12
Prisiones	0 0	1 0,28	0 0	1 0,14	2 0,12
Total	357 100	354 100	238 100	719 100	1.668 100

*valor p en comparación con el período previo

TABLA 29. NÚMERO DE ESTUDIOS SEGÚN EL NÚMERO DE CENTROS EN LOS QUE SE REALIZA, POR PERÍODOS.

	Nº Período 1 %	Nº Período 2 %	Nº Período 3 %	Nº Período 4 %	Nº Global %
Unicéntrico	10 2,8	12 3,39	8 3,36	158 21,97	188 11,27
Multicéntrico	332 93	340 96,05 <i>*p=0,715</i>	230 96,64 <i>*p=0,975</i>	547 76,08 <i>*p<0,001</i>	1.449 86,87
No procede/ desconocido	15 4,2	2 0,56	0 0	14 1,95	31 1,86
Total	357 100	354 100	238 100	719 100	1.668 100

*valor p en comparación con el período previo

c) Número de investigadores:

El número de investigadores cuya participación estaba prevista en el protocolo del estudio ha descendido ostensiblemente en los períodos 2, 3 y 4 en comparación con el período 1.

TABLA 30. NÚMERO DE INVESTIGADORES PREVISTOS, POR PERÍODOS

	Período 1	Período 2	Período 3	Período 4	Global
Nº inv. previstos:	130	42	50	15	35
Mediana	(34,5-390)	(14-120)	(15-110)	(6-50)	(10-120)
(RI)		* $p<0,001$	* $p=0,824$	* $p<0,001$	

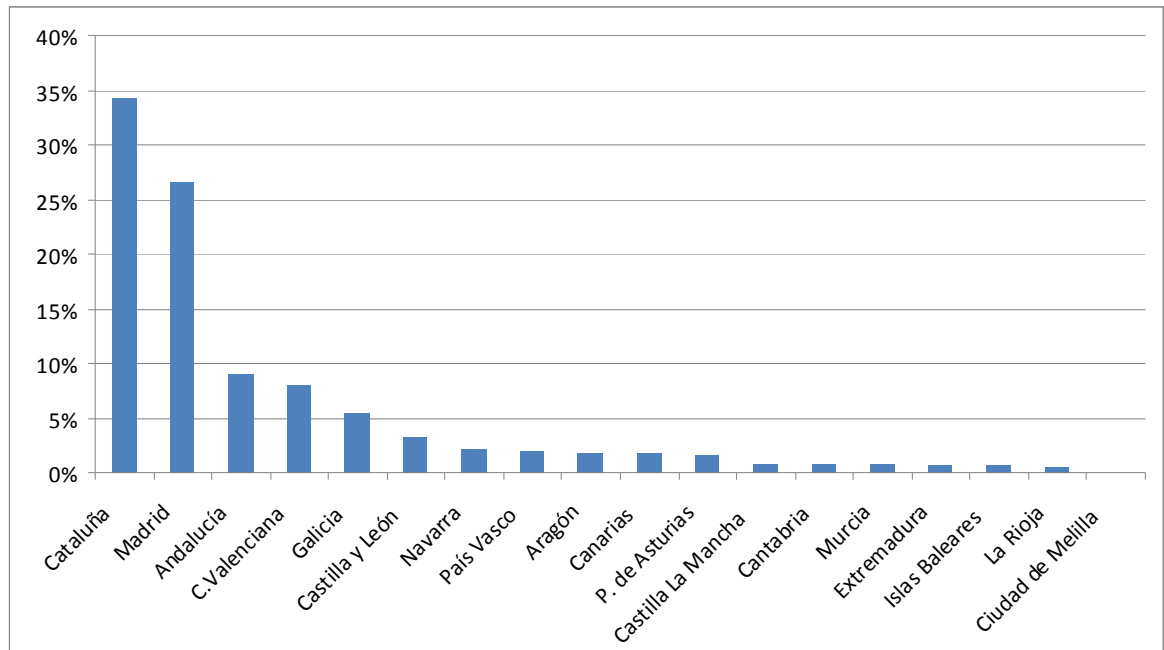
*valor p en comparación con el período previo; RI: Rango intercuartil

La mediana de investigadores en estudios promovidos por industria farmacéutica es de 60 (RI 23-200), muy superior a la correspondiente a estudios promovidos por otro tipo de promotor (10; RI 5-30, $p<0,001$). Entre los primeros, en el período 1 se presenta el valor más alto (141,5 [RI 40-400]) y en el período 4, el más bajo (50 [RI 20-120]). En aquellos no promovidos por industria farmacéutica, la mediana de investigadores del período 1 es 29 (RI 6,5-161) y la del período 2 es 8 (RI 4-20). Las comparaciones de estos valores entre los diferentes tipos de promotor son estadísticamente significativas para el período 1 y el período 2 ($p=0,001$ y $p<0,001$ respectivamente).

d) Comunidad autónoma del investigador principal:

La comunidad autónoma a la que pertenecía el centro en el que trabajaba el investigador principal o coordinador del estudio se conocía en 1.351 estudios. La comunidad autónoma más representada fue Cataluña (464 estudios -34,34%-), seguida de Madrid (358 estudios -26,50%-) y Andalucía (121 estudios -8,96%-) (figura 10).

FIGURA 10. LOCALIZACIÓN DEL CENTRO DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL, POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS.



5.1.14. DESCRIPCIÓN DEL PLAN DE TRABAJO EN EL PROTOCOLO

En comparación con los períodos previos, en el último período se produjo un ligero descenso en el porcentaje de protocolos que describen el plan de trabajo (tabla 31).

TABLA 31. DESCRIPCIÓN DEL PLAN DE TRABAJO EN EL PROTOCOLO, POR PERÍODOS

	Nº Período 1 %	Nº Período 2 %	Nº Período 3 %	Nº Período 4 %	Nº Global %
No	38 10,64	69 19,49	30 12,61	168 23,37	305 18,29
Si	319 89,36	285 80,51 <i>*p=0,001</i>	208 87,39 <i>*p=0,028</i>	551 76,63 <i>*p<0,001</i>	1.363 81,71
Total	357 100	354 100	238 100	719 100	1.668 100

*valor p en comparación con el período previo

5.1.15. DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE PRINCIPAL

De los estudios registrados, un 87% describía en el protocolo la variable principal del estudio. La tabla 32 describe la distribución de los estudios de acuerdo a la descripción de la variable principal en el protocolo, sin entrar a valorar su idoneidad.

TABLA 32. DESCRIPCIÓN LA VARIABLE PRINCIPAL DEL ESTUDIO EN EL PROTOCOLO, POR PERÍODO

	Nº Período 1 %	Nº Período 2 %	Nº Período 3 %	Nº Período 4 %	Nº Global %
No	22 6,16	56 15,82	49 20,59	90 12,52	217 13,01
Si	335 93,84	298 84,18 <i>*p<0,001</i>	189 79,41 <i>*p=0,136</i>	629 87,48 <i>*p=0,002</i>	1.451 86,99
Total	357 100	354 100	238 100	719 100	1.668 100

*valor p en comparación con el período previo

5.1.16. NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Entre la información recogida, se encuentra la descripción en el protocolo de los criterios para notificar las sospechas de reacciones adversas. Los resultados se resumen en la tabla 33. Sin tener en cuenta los estudios en los que no procedía detallar los criterios para notificar sospechas de reacciones adversas, el porcentaje de estudios que lo hizo descendió en los 3 últimos períodos en comparación con el período 1.

TABLA 33. ESTUDIOS EN LOS QUE SE ESPECIFICAN LOS CRITERIOS DE NOTIFICACIÓN DE SRAM, POR PERÍODO

	Nº Período 1 %	Nº Período 2 %	Nº Período 3 %	Nº Período 4 %	Nº Global %
No	108 30,25	126 35,59	90 37,82	192 26,7	516 30,94
Sí	249 69,75	226 63,84 <i>*p=0,117</i>	108 45,38 <i>*p=0,026</i>	134 18,64 <i>*p=0,003</i>	717 42,99
No procede	0 0	2 0,56	40 16,81	393 54,66	435 26,08
Total	357 100	354 100	238 100	719 100	1.668 100

*valor p en comparación con el período previo

Los resultados obtenidos para los estudios que describían los procedimientos para notificar las sospechas de reacciones adversas fueron prácticamente idénticos a los mostrados para los criterios de notificación, estando la descripción de ambas variables en los protocolos muy ligada.

5.1.17. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE/CONSENTIMIENTO INFORMADO

Tal y como se muestra en las tablas 34 y 35, los datos obtenidos para la solicitud de consentimiento informado y la facilitación de información al paciente son prácticamente idénticos. Se observó un incremento muy importante en el porcentaje de estudios que preveían ambas acciones en el período 2 respecto al 1, manteniéndose más o menos estable en el período 3. La reducción observada en el período 4 fue más pronunciada en estudios clasificados como EPA-OD (80,91% en el período 3 vs. 63,29% en el período 4). El cambio no fue tan relevante para estudios clasificados como EPA-SP (96,34% en el período 3 vs. 90,51% en el período 4).

TABLA 34. ESTUDIOS QUE PLANTEAN INFORMAR AL PACIENTE POR ESCRITO, POR PERÍODO

	Nº Período 1 %	Nº Período 2 %	Nº Período 3 %	Nº Período 4 %	Nº Global %
No	273 76,47	37 10,6	21 8,82	177 24,62	508 30,55
Si	69 19,33	310 88,83 <i>*p<0,001</i>	217 91,18 <i>*p<0,465</i>	535 74,41 <i>*p<0,001</i>	1.131 68,01
No procede	15 4,2	2 0,57	0 0	7 0,97	24 1,44
Total	357 100	349 100	238 100	719 100	1.663 100

*valor p en comparación con el período previo

TABLA 35. ESTUDIOS QUE PLANTEAN SOLICITAR CONSENTIMIENTO INFORMADO AL PACIENTE, POR PERÍODO.

	Nº Período 1 %	Nº Período 2 %	Nº Período 3 %	Nº Período 4 %	Nº Global %
No	279 78,15	37 10,6	23 9,66	175 24,34	514 30,91
Si	68 19,05	311 89,11 <i>*p=0,001</i>	213 89,5 <i>*p=0,729</i>	540 75,1 <i>*p=0,001</i>	1.132 68,07
No procede	10 2,8	1 0,29	2 0,84	4 0,56	17 1,02
Total	357 100	349 100	238 100	719 100	1.663 100

*valor p en comparación con el período previo

5.1.18. PROCEDIMIENTO DE CONFIDENCIALIDAD

En los períodos 2 y 3 el procedimiento de confidencialidad se describía en el protocolo con bastante frecuencia. El período 4 presenta valores más discretos, y el período 1 bastante inferiores (tabla 36).

TABLA 36. ESTUDIOS QUE DESCRIBEN EL PROCEDIMIENTO DE CONFIDENCIALIDAD DE DATOS QUE VAN A APLICAR, POR PERÍODO.

	Nº Período 1 %	Nº Período 2 %	Nº Período 3 %	Nº Período 4 %	Nº Global %
No	217 60,78	31 8,76	45 18,91	247 34,35	540 32,37
Si	138 38,66	317 89,55 <i>*p<0,001</i>	191 80,25 <i>*p<0,001</i>	469 65,23 <i>*p<0,001</i>	1.115 66,85
No procede	2 0,56	6 1,69	2 0,84	3 0,42	13 0,78
Total	357 100	354 100	238 100	719 100	1.668 100

*valor p en comparación con el período previo

5.1.19. EVALUACIÓN POR UN CEIC

La solicitud de evaluación del estudio por parte de un CEIC estaba prevista en la mayoría de los estudios de los períodos 2, 3 y 4, mientras que era minoritario en el período 1. En el período 4 se dio un ligero descenso de de la descripción de dicha evaluación en el protocolo, en comparación con los períodos 2 y 3 (tabla 37).

Se analizaron con mayor profundidad las variaciones encontradas en los porcentajes de estudios que solicitan consentimiento informado, presentan procedimiento de confidencialidad de datos o prevén la solicitud de evaluación por parte de un CEIC a lo largo de los períodos evaluados, con la finalidad de conocer los factores que intervinieron en la toma de estas decisiones. Se muestran a continuación los resultados obtenidos en los tres modelos multivariantes (tabla 38).

TABLA 37. ESTUDIOS QUE PRETENDEN SOLICITAR EVALUACIÓN DE UN CEIC, POR PERÍODO

	Nº Período 1 %	Nº Período 2 %	Nº Período 3 %	Nº Período 4 %	Nº Global %
No	321 89,92	7 1,98	7 2,94	78 10,85	413 24,76
Si	36 10,08	347 98,02 <i>*p<0,001</i>	231 97,06 <i>*p=0,449</i>	641 89,15 <i>*p<0,001</i>	1.255 75,24
Total	357 100	354 100	238 100	719 100	1.668 100

*valor p en comparación con el período previo

TABLA 38. MODELOS PREDICTIVOS MULTIVARIANTES DE LA SOLICITUD DE CONSENTIMIENTO INFORMADO, DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CONFIDENCIALIDAD O PREVISIÓN DE SOLICITUD DE EVALUACIÓN AL CEIC, SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS MÁS RELEVANTES DE LOS PROTOCOLOS.

	C. INFORMADO OR IC95%	P. CONFIDENC. OR IC95%	SOLICITUD CEIC OR IC95%
Período 1 (base)			
Período 2	10,42 (5,21-20,85)	5,36 (2,77-10,38)	177,25 (66,68-471-15)
Período 3	24,05 (10,43-55,43)	1,79 (0,93-3,46)	183,38 (55,28-608-28)
Período 4	10,79 (5,52-21,07)	1,48 (0,80-2,69)	71,16 (31,76-159,43)

TABLA 38. MODELOS PREDICTIVOS MULTIVARIANTES DE LA SOLICITUD DE CONSENTIMIENTO INFORMADO, DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CONFIDENCIALIDAD O PREVISIÓN DE SOLICITUD DE EVALUACIÓN AL CEIC, SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS MÁS RELEVANTES DE LOS PROTOCOLOS (continuación)

	C. INFORMADO	P. CONFIDENC.	SOLICITUD CEIC
	OR IC95%	OR IC95%	OR IC95%
Controlado (<i>Referencia</i>)			
Casos y controles	0,09 (0,02-0,34)	0,81 (0,25-2,62)	0,44 (0,83-2,32)
Corte transversal	0,36 (0,17-0,76)	0,87 (0,50-1,52)	0,91 (0,32-2,54)
Seg. no controlado	0,73 (0,46-1,14)	0,87 (0,60-1,26)	0,85 (0,45-1,60)
Seg. no controlado + transversal	2,08 (0,92-4,64)	1,27 (0,56-2,87)	0,83 (0,17-4,07)
Promovido por Industria Fca.	0,66 (0,44-0,98)	2,80 (2,00-3,90)	1,54 (0,82-2,90)
Internacionales	1,83 (1,06-3,14)	0,43 (0,29-0,64)	0,94 (0,42-2,10)
Médico como fuente de información	1,80 (1,14-2,86)	0,84 (0,59-1,20)	0,46 (0,24-0,88)
Seguimiento retrospectivo	0,09 (0,06-0,16)	1,10 (0,73-1,67)	0,87 (0,41-1,85)
Realizados en atención primaria	0,63 (0,41-0,99)	0,77 (0,54-1,12)	0,54 (0,29-1,03)
Multicéntrico	1,56 (0,92-2,64)	2,01 (1,34-3,03)	1,12 (0,56-2,25)
Solicitan Consentimiento inf.	--	1,70 (1,25-2,31)	4,25 (2,75-6,59)
Prevén envío a CEIC	6,65 (3,98-11,12)	3,75 (2,30-6,13)	--

TABLA 38. MODELOS PREDICTIVOS MULTIVARIANTES DE LA SOLICITUD DE CONSENTIMIENTO INFORMADO, DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CONFIDENCIALIDAD O PREVISIÓN DE SOLICITUD DE EVALUACIÓN AL CEIC, SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS MÁS RELEVANTES DE LOS PROTOCOLOS (continuación)

	C. INFORMADO	P. CONFIDENC.	SOLICITUD CEIC
	OR	OR	OR
	IC95%	IC95%	IC95%
Incluyen proc. de confidencialidad	2,27 (1,61-3,22)	--	3,72 (2,29-6,05)
Número de pacientes	0,99 0,99-0,99	1 0,99-1	1 (0,99-1)

OR: Odds Ratio; IC95%: Intervalo de confianza del 95%. OR>1 indica asociación con la solicitud de consentimiento informado. OR<1 indica asociación con no solicitud de consentimiento informado.

Modelo 1 (C.Informado): N=1501. P Hosmer-Lemeshow=0,655. Estadístico C=0,9017

Modelo 2 (Proc. de confidencialidad): N=1501. P Hosmer-Lemeshow=0,581. Estadístico C=0,7865

Modelo 3 (Previsión envío al CEIC): N= 1501. P Hosmer-Lemeshow=0,0001. Estadístico C= 0,9619

5.1.20. INFORMES DE SEGUIMIENTO

Se recogió el número de informes de seguimiento recibidos para estudios longitudinales prospectivos. En la siguiente tabla se muestra el número de estos estudios que enviaron algún informe de seguimiento durante el período de estudio.

TABLA 39. ESTUDIOS DE SEGUIMIENTO PROSPECTIVO QUE ENVIARON ALGÚN INFORME DE SEGUIMIENTO, POR PERÍODOS.

	Nº Período 1	Nº Período 2	Nº Período 3	Nº Período 4	Nº Global
	%	%	%	%	%
No	211 62,24	111 55,5	60 65,93	259 95,93	641 71,22
Si	128 37,76	89 44,5 <i>*p=0,070</i>	31 34,07 <i>*p=0,001</i>	11 4,07 <i>*p<0,001</i>	259 28,78
Total	339 100	200 100	91 100	270 100	900 100

*valor p en comparación con el período previo

5.1.21. INFORME FINAL

Se recibió informe final de 343 estudios (20,56% de los estudios registrados). En 264 de estos informes se especificaba la fecha de finalización del estudio. Todas las notificaciones de final de estudio se hicieron mediante un informe final.

De los 264 informes finales correspondientes a estudios para los que se conocía la fecha de finalización, 182 (68,64%) se enviaron a la AEMPS en un período de tiempo inferior a 6 meses tras dicha fecha. Valores similares se encuentran cuando se excluyen los informes finales recibidos de estudios correspondientes al período 1.

5.1.22. DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO

La AEMPS ha recibido notificación de la difusión de los resultados de 22 de los EPA registrados en el período de estudio. En cuanto al medio seguido para la difusión de resultados, en 17 casos se realizó a través de comunicaciones a congresos (77,27%), en 4 estudios mediante su publicación en revistas científicas (18,18%) y en un caso se realizó en ambos formatos (4,54%).

Nueve de los estudios correspondían al período 1 (40,91%), 12 al período 2 (54,55%) y un estudio al período 3 (4,54%).

En cuanto al diseño de los estudios para los que se notificó la difusión de sus resultados, correspondía mayoritariamente al seguimiento no controlado (15 estudios -68,18%-). El resto tenían como diseño el seguimiento controlado (4 estudios -18,18%-) o corte transversal (3 estudios -13,64%-).

5.2. COMPARACIÓN ENTRE PERÍODOS AGRUPADOS

Para determinar el impacto global de la normativa, se han comparado los resultados obtenidos de los períodos 2, 3 y 4 agrupados, con los obtenidos en el período 1. La tasa de registro en el período 1 fue similar a la observada en el período restante (40,06 vs. 38,85 estudios registrados/100 días, respectivamente). La tabla 40 desglosa estos resultados según el tipo de promotor.

TABLA 40. TASA DE REGISTRO (Nº DE ESTUDIOS REGISTRADOS/100 DÍAS) DE EPA.

	Período 1 Tasa de registro	Períodos 2, 3 y 4 Tasa de registro	Diferencia (% Incremento)
Promovidos por industria farmacéutica	36,70	21,78	-14,92 (-40,66)
No promovidos por industria farmacéutica	3,36	17,07	13,71 (408,04)

Las tablas 41, 42, 43 y 44 detallan las características más relevantes para el global de los protocolos de los estudios registrados, así como las correspondientes a los protocolos de estudios promovidos por industria farmacéutica de forma específica.

TABLA 41. IMPACTO GLOBAL DE LA NORMATIVA, VARIABLES DICOTÓMICAS.

	Nº Período 1 %	Nº Períodos 2, 3 y 4 %	Tendencia	Valor p
Promovidos por industria	327 91,6	735 56,06	↓	<0,001
Internacionales	14 3,92	294 22,43	↑	<0,001
Médico como fuente de información	350 98,04	704 53,7	↓	<0,001
Estudios controlados	46 12,89	177 13,5	=	0,762
Seguimiento prospectivo	344 96,36	656 50,04	↓	<0,001
Calculan tamaño muestral	230 64,43	753 57,88	↓	0,026
Realizados en atención primaria	103 28,85	118 9	↓	<0,001
Multicéntrico	332 97,08	1.117 86,25	↓	<0,001
Duración de seguimiento mayor de 12 meses	83 24,85	373 45,82	↑	<0,001
Objetivo efectividad	302 84,59	818 62,40	↓	<0,001
Objetivo seguridad	263 74,23	606 40,22	↓	<0,001
Detallan la variable principal	335 93,84	1.116 85,13	↓	<0,001
Solicitan consentimiento informado	68 19,6	1.064 81,91	↑	<0,001
Preven presentarlo a un CEIC	36 10,08	1.219 92,98	↑	<0,001
Describen procedimiento de confidencialidad	138 38,87	977 75,15	↑	<0,001

TABLA 42. IMPACTO GLOBAL DE LA NORMATIVA EN ESTUDIOS PROMOVIDOS POR INDUSTRIA FARMACÉUTICA, VARIABLES DICOTÓMICAS.

	Nº Período 1 %	Nº Períodos 2, 3 y 4 %	Tendencia	Valor p
Internacionales	14 4,28	259 35,24	↑	<0,001
Médico como fuente de información	321 98,17	438 59,59	↓	<0,001
Estudios controlados	41 12,54	86 11,7	=	0,698
Seguimiento prospectivo	314 96,02	368 50,07	↓	<0,001
Calculan tamaño muestral	230 64,43	753 57,44	↓	0,017
Realizados en atención primaria	91 27,83	64 8,71	↓	<0,001
Multicéntrico	309 98,1	708 97,12	=	0,362
Duración de seguimiento mayor de 12 meses	72 23,68	221 46,5	↑	<0,001
Objetivo efectividad	273 84,40	455 61,90	↓	<0,001
Objetivo seguridad	250 74,45	356 48,44	↓	<0,001
Detallan la variable principal	305 93,27	611 83,13	↓	<0,001
Solicitan consentimiento informado	62 19,5	626 85,64	↑	<0,001
Prevén presentarlo a un CEIC	31 9,48	712 96,87	↑	<0,001
Describen procedimiento de confidencialidad	135 41,28	617 84,64	↑	<0,001

TABLA 43. IMPACTO GLOBAL DE LA NORMATIVA, VARIABLES CUANTITATIVAS

	Período 1	Períodos 2, 3 y 4	Valor p
<u>Nº sujetos previstos:</u>			
Mediana	951	350	<0,001
RI	300-2050	145-1187	
<u>Nº Investigadores previstos:</u>			
Mediana	130	25	<0,001
RI	34,5-390	9-80	
<u>Duración del seguimiento:</u>			
Mediana	183	240	0,0112
RI	91,5-336	90-540	

RI: Rango intercuartil

TABLA 44. IMPACTO GLOBAL DE LA NORMATIVA EN ESTUDIOS PROMOVIDOS POR INDUSTRIA FARMACÉUTICA, VARIABLES CUANTITATIVAS.

	Período 1	Períodos 2, 3 y 4	Valor p
<u>Nº sujetos previstos:</u>			
Mediana	1000	570	<0,001
RI	309-2220	210-1700	
<u>Nº Investigadores previstos:</u>			
Mediana	141,5	50	<0,001
RI	40-400	20-158	
<u>Duración del seguimiento:</u>			
Mediana	183	240	0,01
RI	91,5-274,5	90-720	

RI: Rango intercuartil

Finalmente, respecto a los estudios promovidos por industria farmacéutica que presentaban objetivos de seguridad, resulta relevante indicar que el número medio de sujetos a incluir fue superior en el período 1 en comparación con el obtenido en el resto de períodos agrupados (815; RI 300-2145 y 500; RI 200-1750 respectivamente, $p < 0,001$). Al contrario, dentro de este grupo de estudios el tiempo medio de seguimiento previsto en los estudios longitudinales fue inferior en el

primer período en comparación con el resto de períodos (183 días; RI 91,5-274,5 y 305 días, RI; 90-730 respectivamente, $p=0,005$).

Se realizó el cálculo de tiempo de seguimiento acumulado (en años/persona) previsto en el protocolo de cada uno de los estudios longitudinales. En aquellos promovidos por industria farmacéutica y con objetivos de seguridad el promedio de experiencia acumulada por estudio en el período 1 fue 1.480,52 años-persona (DE 6.877,96). En el período agrupado tras la normativa fue 3.531 años-persona (DE 14.960,13). La comparación entre ambos períodos no alcanzó significación estadística ($p=0,057$). Valores similares se obtuvieron para estas comparaciones cuando no se fijaba el tipo de promotor (1.441,61 años-persona; DE 6.672,86 y 3.455,80 años-persona; DE 15.860,68 respectivamente, $p=0,060$).

5.3. DECISIONES DE LAS AUTORIDADES COMPETENTES

5.3.1. CONCORDANCIA ENTRE LAS DECISIONES, POR PARES DE COMUNIDADES AUTÓNOMAS

Teniendo en cuenta la información disponible sobre las decisiones de las autoridades competentes de comunidades autónomas, se determinó su concordancia para 88 pares diferentes de comunidades autónomas. En el período 2 se han incluido 63 pares, 56 en el período 3 y 74 en el período 4. El test estadístico utilizado ha sido el índice kappa para dos observadores independientes –pares de comunidades autónomas- y dos posibles categorías –autorizado/denegado-. La tabla 45 muestra los resultados obtenidos.

TABLA 45. NÚMERO DE ESTUDIOS E ÍNDICE KAPPA DE LOS PARES ANALIZADOS, SEGÚN PERÍODO.

		Período 2		Período 3		Período 4		Global	
		Nº	Kappa	Nº	Kappa	Nº	Kappa	Nº	Kappa
Andalucía	Aragón	78	0,037	14	0,5532	20	0,375	112	0,1337
	Canarias	76	0,2136	13	-0,3448	9	0,3077	98	0,1541
	Cantabria	17	0,3108	11	0,3529	22	0,1391	50	0,2351
	Cataluña	111	0,0049	28	0,1429	51	0,1404	190	0,0707
	CLM	NE	--	2	0	7	0	9	0
	C.Valenciana	75	0,084	22	-0,1938	46	0,4149	143	0,1245
	CYL	46	0,1188	NE	--	NE	--	46	0,1188
	Galicia	4	1	NE	--	NE	--	4	1
	Baleares	56	0,0522	12	0	10	0,5455	78	0,0937
	Madrid	111	0,1595	29	0,3062	49	0,4063	189	0,2498
	Murcia	36	0,2642	12	0,4	29	0,3095	77	0,3137
	Navarra	51	0,1972	11	0,0294	21	0,2899	83	0,1782
	P. Asturias	NE	--	NE	--	20	0,2553	20	0,2553
	P. Vasco	2	0	10	0	16	0,2558	28	0,125
Aragón	Canarias	59	0,0848	7	0,4615	6	0	72	0,087
	Cantabria	14	-0,037	10	0,3103	15	0,359	39	0,1429
	Cataluña	77	0,0976	18	0,1429	27	0,2	122	0,2136
	CLM	NE	--	NE	--	10	0	10	0
	C.Valenciana	58	0,1456	12	-0,0667	28	0,241	98	0,1369
	CYL	35	0,272	NE	--	NE	--	35	0,272
	Galicia	2	0	NE	--	NE	--	2	0
	Baleares	42	0,087	7	0,125	8	0,3333	57	0,1056
	Madrid	80	0,2632	16	0,375	29	0,2408	125	0,3452
	Murcia	28	0,0769	16	0,375	29	0,2408	57	0,0816
	Navarra	43	0,1859	6	-0,2	17	0,15	66	0,1408
	P. Asturias	NE	--	NE	--	13	0,3659	13	0,3659
	P. Vasco	NE	--	5	0	8	0	13	0
Canarias	Cantabria	14	0,3913	11	0,0294	7	0,125	32	0,1146
	Cataluña	78	-0,0188	14	0	9	0,1818	101	0,0159

TABLA 45. NÚMERO DE ESTUDIOS E ÍNDICE KAPPA DE LOS PARES ANALIZADOS, SEGÚN PERÍODO (continuación)

		Período 2		Período 3		Período 4		Global	
		Nº	Kappa	Nº	Kappa	Nº	Kappa	Nº	Kappa
Canarias	CLM	NE	--	2	0	NE	--	3	0
	C.Valenciana	58	0,1737	11	0,2903	8	0,3333	77	0,2166
	CYL	35	0,5395	NE	--	NE	--	35	0,5395
	Galicia	3	0	NE	--	NE	--	3	0
	Baleares	39	-0,0541	7	0	3	0,4	49	-0,0426
	Madrid	79	0,207	15	0,4118	8	0,75	102	0,2828
	Murcia	25	0,2739	7	0,16	6	0,3333	38	0,2692
	Navarra	39	0,3097	9	-0,2857	7	-0,0769	55	0,1539
	P. Asturias	NE	--	NE	--	5	0,5455	5	0,5455
	P. Vasco	NE	--	3	0	NE	--	5	0
Cantabria	Cataluña	20	0,7856	18	-0,2532	31	0,0085	69	0,0889
	CLM	NE	--	NE	--	7	0	9	0
	C.Valenciana	17	-0,0699	15	0,5714	29	0,5201	61	0,03677
	Baleares	10	0	10	0,2	7	0,4615	27	0,1818
	Madrid	20	0,2079	17	0,5342	28	0,5435	65	0,4353
	Murcia	13	0,1975	11	0,2414	19	0,4633	43	0,3096
	Navarra	9	-0,1538	9	0,5263	19	0,1915	37	0,1729
	P. Asturias	NE	--	NE	--	14	0,2857	15	0,3243
	P. Vasco	NE	--	4	0	7	0	12	0
Cataluña	CLM	NE	--	2	0	13	0	15	0
	C.Valenciana	83	0,1351	33	0,1921	56	0,0103	172	0,0818
	CYL	46	0,3551	NE	--	NE	--	46	0,3551
	Galicia	4	0,5	NE	--	NE	--	4	0,5
	Baleares	51	0,1314	13	0,2353	12	-0,125	76	0,1399
	Madrid	116	0,0472	36	-0,0427	63	-0,1084	215	0,0657
	Murcia	38	0,3006	14	-0,3404	33	0,2281	85	0,1698
	Navarra	50	0,0969	13	-0,046	29	0,0584	92	0,0588
	P. Asturias	NE	--	NE	--	20	-0,0465	21	-0,117
	P. Vasco	NE	--	6	0	16	0,4483	23	0,2282

TABLA 45. NÚMERO DE ESTUDIOS E ÍNDICE KAPPA DE LOS PARES ANALIZADOS, SEGÚN PERÍODO (continuación)

		Período 2		Período 3		Período 4		Global	
		Nº	Kappa	Nº	Kappa	Nº	Kappa	Nº	Kappa
CLM	C.Valenciana	NE	--	2	0	13	0	15	0
	Baleares	NE	--	NE	-	2	0	2	0
	Madrid	NE	--	NE	--	13	0	15	0
	Murcia	NE	--	NE	--	6	0	8	0
	Navarra	NE	--	NE	--	6	0	8	0
	P. Asturias	NE	--	NE	--	6	0	6	0
C.Valenciana	CYL	28	0,4286	NE	--	NE	--	28	0,4286
	Galicia	2	0	NE	--	NE	--	2	0
	Baleares	39	0,0895	11	0,2143	12	0,0625	62	0,1094
	Madrid	83	0,0497	28	0,37	55	0,4219	166	0,2006
	Murcia	35	0,2582	12	0,1429	33	0,5976	80	0,3851
	Navarra	38	0,4571	12	0	24	0,4667	74	0,3934
	P.Asturias	NE	--	NE	--	20	0,1509	21	0,1818
	P.Vasco	NE	--	NE	--	14	0,2432	21	0,2759
CYL	Galicia	4	0,5	NE	--	NE	--	4	0,5
	Baleares	22	0,0833	NE	--	NE	--	22	0,0833
	Madrid	47	0,2433	NE	--	NE	--	47	0,2433
	Murcia	6	0,0667	NE	--	NE	--	6	0,6667
	Navarra	22	0,3937	NE	--	NE	--	22	0,3937
Galicia	Baleares	2	1	NE	--	NE	--	2	1
	Madrid	4	1	NE	--	NE	--	4	1
Baleares	Madrid	53	0,1507	14	-0,1455	12	0	79	0,0884
	Murcia	23	0,2282	5	0	8	0,3333	36	0,1781
	Navarra	28	0,3	6	0	8	0,1429	42	0,1899
	P. Asturias	NE	--	NE	--	6	1	6	1
Madrid	Murcia	36	0,1795	14	0,5532	30	0,3782	80	0,3086
	Navarra	50	0,1301	13	0,2529	27	-0,0678	90	0,087
	P. Asturias	NE	--	NE	--	20	0,4681	21	0,4828
	P. Vasco	NE	--	6	0	16	-0,1111	23	-0,0824

TABLA 45. NÚMERO DE ESTUDIOS E ÍNDICE KAPPA DE LOS PARES ANALIZADOS, SEGÚN PERÍODO (continuación)

		Período 2		Período 3		Período 4		Global	
		Nº	Kappa	Nº	Kappa	Nº	Kappa	Nº	Kappa
Murcia	Navarra	20	0,375	9	0,3077	18	0,0526	47	0,2521
	P. Asturias	NE	--	NE	--	14	0,2857	15	0,3243
	P. Vasco	NE	--	NE	--	9	0	15	0
Navarra	P. Asturias	NE	--	NE	--	12	-0,0286	12	-0,0286
	P. Vasco	NE	--	4	0	8	0	13	0
P. Asturias	P. Vasco	NE	--	NE	--	4	0	4	0

NE: No estudios

Nota: Los pares de comunidades autónomas no se repiten, sino que se detallan únicamente en el apartado de la comunidad autónoma que aparece en primer lugar (por orden alfabético). Por ejemplo, el par Andalucía-Madrid tan sólo aparece en el apartado correspondiente a Andalucía.

Se clasificó la concordancia de los pares comparados de acuerdo con la magnitud del índice kappa en las siguientes categorías: muy débil ($\leq 0,2$), débil ($>0,2-0,4$), moderada ($>0,4-0,6$), buena ($>0,6-0,8$) y muy buena ($>0,8$). Su agrupación de acuerdo con estas categorías se muestra en la tabla 46 y figura 11.

TABLA 46. Nº DE COMPARACIONES Y PORCENTAJE, SEGÚN CATEGORÍA DE ÍNDICE KAPPA Y PERÍODO

	Nº Período 2 %	Nº Período 3 %	Nº Período 4 %	Nº Global %
Muy débil	36 57,14	36 64,29 <i>*p=0,426</i>	38 51,35 <i>*p=0,140</i>	53 60,23
Débil	18 28,57	13 23,21 <i>*p=0,506</i>	21 28,38 <i>*p=0,507</i>	23 26,14
Moderada	5 7,94	7 12,50 <i>*p=0,409</i>	13 17,57 <i>*p=0,428</i>	7 7,95
Buena	1 1,59	0 0 nc	1 1,35 nc	1 1,14
Muy Buena	3 4,76	0 0 nc	1 1,35 nc	4 4,55
Total	63 100	56 100	74 100	88 100

*valor p en comparación con el período previo; nd: valor p no calculado

Para cada comunidad autónoma, el porcentaje de comparaciones correspondientes a cada categoría fue el que se presenta en la figura 12.

Dado que el valor del índice kappa de Cohen es sensible al número de observaciones incluidas en cada par analizado, se realizó un test de sensibilidad calculando dicho índice en aquellos pares que incluían más de 30 estudios. Con este requisito, se formaron 49 pares en el período global, 36 en el período 2, 2 en el período 3 y 9 en el período 4. La tabla 47 y la figura 13 muestran los resultados obtenidos.

FIGURA 11. CATEGORÍAS DE ÍNDICE KAPPA, SEGÚN PERÍODOS

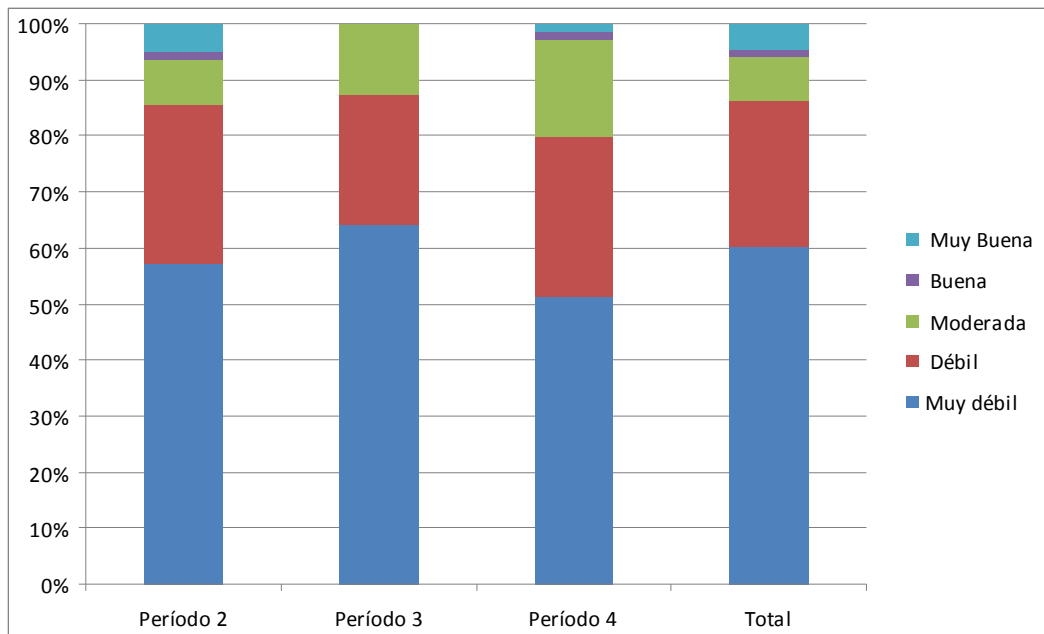


FIGURA 12. PORCENTAJE DE CADA CATEGORÍA DE ÍNDICE KAPPA DE COHEN POR COMUNIDAD AUTÓNOMA.

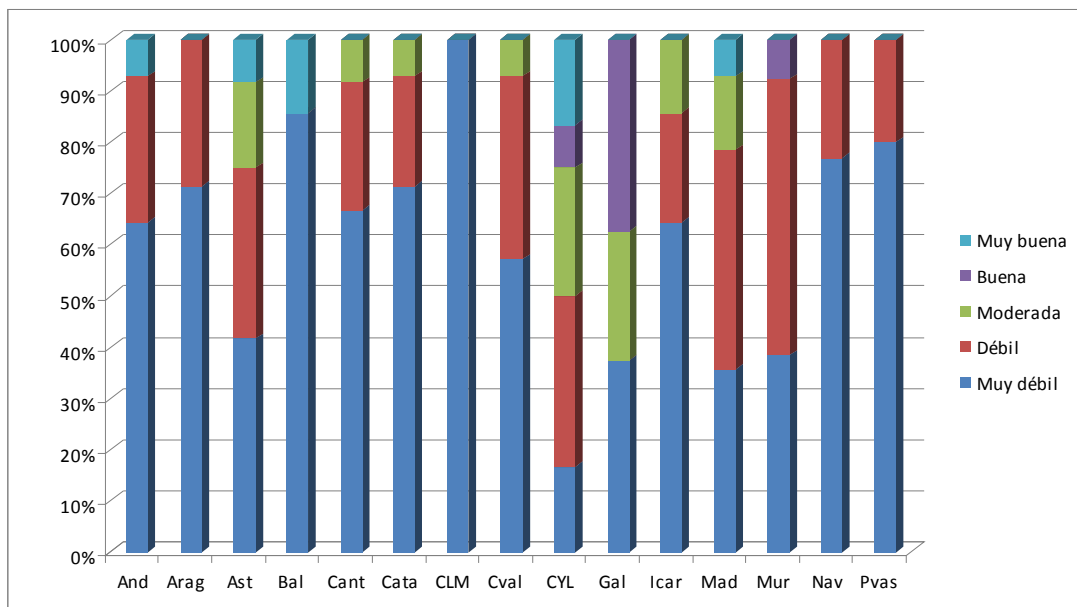


FIGURA 13. CATEGORÍAS DEL ÍNDICE KAPPA PARA COMPARACIONES CON MÁS DE 30 ESTUDIOS, SEGÚN PERÍODOS

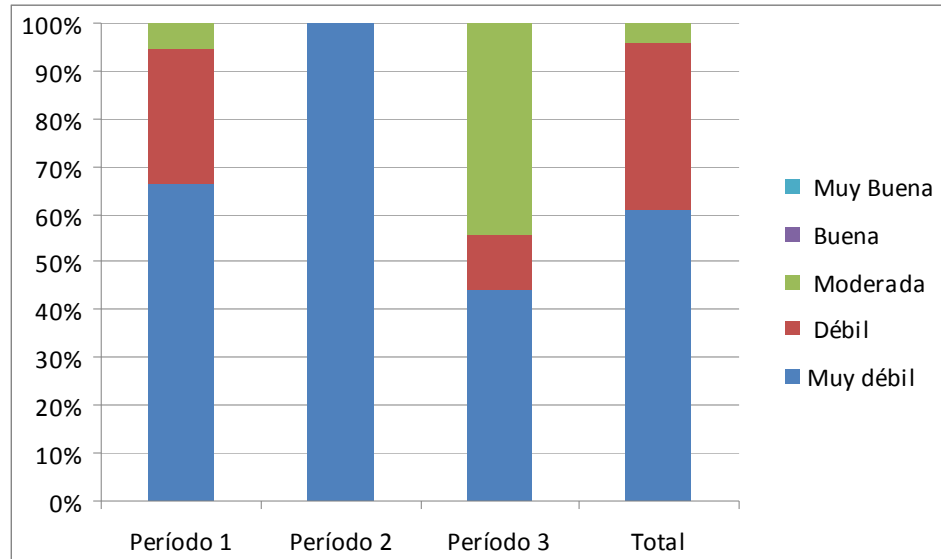


TABLA 47. Nº DE COMPARACIONES CON MÁS DE 30 ESTUDIOS Y PORCENTAJE, SEGÚN CATEGORÍA DE ÍNDICE KAPPA Y PERÍODO

	Nº Período 2 %	Nº Período 3 %	Nº Período 4 %	Nº Global %
Muy débil	24 66,67	2 100 <i>*p>0,999</i>	4 44,44 <i>*p=0,265</i>	30 61,22
Débil	10 27,78	0 0 nc	1 11,12 nc	17 34,69
Moderada	2 5,55	0 0 nc	4 44,44 nc	2 4,09
Buena	0 0	0 0 nc	0 0 nc	0 0
Muy Buena	0 0	0 0 nc	0 0 nc	0 0
Total	36 100	2 100	9 100	49 100

*valor p en comparación con el período previo;

nc: valor p no calculado.

5.3.2. CONCORDANCIA ENTRE LAS DECISIONES DE MÁS DE DOS COMUNIDADES AUTÓNOMAS

Además del cálculo del índice kappa entre las decisiones de pares de comunidades autónomas realizado en la sección anterior, se ha calculado la concordancia de las decisiones de comunidades autónomas en el total de cada período normativo así como en el período global, teniendo en cuenta que se trataría de más de tres observadores independientes (comunidades autónomas) con dos posibles categorías (autorizado/denegado) y seleccionando aquellos estudios para los que estuviesen disponibles más de 2 decisiones de comunidad autónoma. De este modo, se ha obtenido un valor de concordancia representativo de cada período normativo, que viene dado por el índice kappa generalizado.

Los resultados obtenidos (tabla 48) muestran en el período 4 un incremento del valor del índice de kappa generalizado respecto a los períodos previos.

TABLA 48. VALORES DEL ÍNDICE KAPPA GENERALIZADO, POR PERÍODOS

	Período 2	Período 3	Período 4	Global
Nº Estudios	147	43	74	264
Kappa generalizado	0,1606	0,1463	0,2522	0,1964
IC95%	0,0956-0,2256	0,0458-0,2466	0,1457-0,3386	0,1460-0,2468

IC95%: Intervalo de confianza del 95%

5.3.3. DENEGACIONES Y MOTIVOS DE DENEGACIÓN

De los 477 estudios que han sido evaluados por al menos una comunidad autónoma en el período global de estudio, 281 han recibido al menos una denegación (58,91%). Las tablas 49 y 50 detallan estos valores desglosados por períodos y por comunidad autónoma.

TABLA 49. ESTUDIOS EVALUADOS Y DENEGADOS POR AL MENOS UNA COMUNIDAD AUTÓNOMA, POR PERÍODOS

	Período 2	Período 3	Período 4	Global
Con evaluación	216	80	181	477
Con denegación	164	49	68	281
% con denegación	75,93	61,25	37,57	58,91

TABLA 50. NÚMERO DE ESTUDIOS EVALUADOS, PORCENTAJE DE DENEGADOS POR COMUNIDAD AUTÓNOMA Y ANÁLISIS DE TENDENCIA A LO LARGO DE LOS PERÍODOS DE ESTUDIO.

	Período 2		Período 3		Período 4		Global		Valor p-trend
	Nº Eval	%Den	Nº Eval	%Den	Nº Eval	%Den	Nº Eval	%Den	
Andalucía	144	43,06	52	36,54	79	27,85	275	37,45	0,025
Aragón	92	81,52	19	68,42	31	29,03	142	68,31	<0,001
Canarias	87	40,23	15	73,33	9	33,33	111	44,14	0,447
Cantabria	23	39,13	18	38,89	34	47,06	75	42,67	0,534
Castilla la Mancha	NE	--	3	0	13	0	16	0	nc
Castilla y León	55	47,27	NE	--	NE	--	55	47,27	nc
Cataluña	145	44,83	46	39,13	110	14,55	301	32,89	<0,001
Ceuta	2	0	NE	--	NE	--	2	0	nc
Melilla	3	0	NE	--	NE	--	3	0	nc
C. Valenciana	98	27,55	36	38,89	72	43,06	206	34,95	0,034
Galicia	5	40	NE	--	NE	--	5	40	nc
Islas Baleares	60	21,67	17	5,88	14	14,29	91	17,58	0,286
La Rioja	1	100	NE	--	NE	--	1	100	nc
Madrid	149	59,73	43	53,49	83	27,71	275	49,09	<0,001
Navarra	56	32,14	13	30,77	33	30,30	102	31,37	0,854
País Vasco	2	0	10	0	26	3,85	38	2,63	0,526
P. Asturias	NE	--	1	0	24	37,50	25	36	0,453
Región de Murcia	42	30,95	14	35,71	36	27,78	92	30,43	0,773

Valor p-trend: Valor p en el análisis de tendencia; NE: No estudios; nc: valor p no calculado

Cuando las comunidades autónomas introducen la información correspondiente a sus dictámenes en la base de datos GESTO, pueden introducir los motivos que en su caso han conducido a la denegación del estudio. Entre los posibles motivos de denegación se encuentran las siguientes posibilidades:

- Aspectos éticos
- Inducción a la prescripción
- Metodología incorrecta
- No se ajusta a ficha técnica
- No se ajusta a normativa
- No presenta documentación adicional solicitada
- No prioritario
- Objetivos irrelevantes
- Otros motivos

Es posible que un mismo estudio presente varios motivos de denegación por parte de una comunidad autónoma. La tabla 51 muestra la frecuencia con la que se presentaron los diferentes motivos por los que se denegaron los estudios, cuando esta información estaba disponible (64,76% de los estudios con evaluación).

En cuanto a la concordancia de los motivos expuestos por las comunidades autónomas para denegar los estudios, no existe información al respecto dado que no se encontró ningún estudio denegado por dos o más comunidades autónomas entre aquellos para los que se conocían motivos de denegación.

TABLA 51. MOTIVOS DE DENEGACIÓN DE LAS COMUNIDADES AUTÓNOMAS, POR PERÍODOS.

	Nº Período 2	Nº Período 3	Nº Período 4	Nº Global
	%	%	%	%
Nº estudios con motivo de denegación	113	32	37	182
Metodología incorrecta	62 54,87	21 65,63	13 35,14	96 52,75
Inducción a la prescripción	50 44,25	13 40,63	12 32,43	75 41,21
Objetivos irrelevantes	37 32,74	8 25,00	17 45,95	62 34,07
No prioritario	28 24,78	0 0,00	4 10,81	32 17,58
Aspectos éticos	6 5,31	3 9,38	2 5,41	11 6,04
No ajustarse a ficha técnica	4 3,54	1 3,13	5 13,51	10 5,49
No presentación de documentación adicional	4 3,54	2 6,25	2 5,41	8 4,40
No ajustarse a la normativa	0 0,00	0,00	1 2,70	1 0,55
Otros	0 0,00	0,00	1 2,70	1 0,55

Finalmente, se llevó a cabo el análisis del impacto que han tenido las características más relevantes de los protocolos sobre las decisiones de las comunidades autónomas. Para ello, se analizaron las decisiones de las cuatro comunidades autónomas para las que se conocía el suficiente número de decisiones que permitiera realizar los análisis oportunos.

La tabla 52 muestra los resultados de los análisis univariantes realizados para cada una de las características mencionadas en las comunidades autónomas evaluadas, y la figura 14 muestra la representación gráfica (forest plot) de estos resultados. La tabla 53 muestra los modelos resultantes en el análisis multivariante

así como el valor de la odds ratio para cada una de las características finalmente incluidas en cada modelo.

TABLA 52. CARACTERÍSTICAS DE LOS PROTOCOLOS ASOCIADAS A LA DECISIÓN DE LAS COMUNIDADES AUTÓNOMAS SELECCIONADAS. ANÁLISIS MEDIANTE REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIANTE.

	CC.AA.1 OR IC95%	CC.AA.2 OR IC95%	CC.AA.3 OR IC95%	CC.AA.4 OR IC95%
Promovido por Industria Fca.	0,64 (0,35-1,16)	0,32 (0,18-0,58)	2,15 (1,16-3,98)	0,60 (0,35-1,03)
Internacional	0,80 (0,48-1,34)	0,82 (0,49-1,37)	1,35 (0,73-2,52)	1,23 (0,74-2,03)
Período 2 (<i>Referencia</i>)				
Período 3	1,31 (0,68-2,54)	1,26 (0,74-2,49)	0,59 (0,27-1,33)	1,29 (0,65-2,55)
Período 4	1,95 (1,08-3,54)	4,77 (2,56-8,90)	0,50 (0,26-0,96)	3,87 (2,16-6,92)
Nº pacientes	1 (0,99-1,01)	1 (0,99-1,01)	1 (0,99-1,01)	1 (0,99-1,01)
Grupo control	1,06 (0,57-1,95)	0,29 (0,16-0,54)	1,42 (0,64-3,15)	1,96 (1,05-3,64)
Calcula el tamaño muestral	1,95 (1,13-3,39)	0,38 (0,21-0,68)	1,21 (0,63-2,37)	0,99 (0,57-1,70)
Seguimiento (días)	1 (0,99-1,01)	1 (0,99-1,01)	1 (0,99-1,01)	1 (0,99-1,01)
Nº investigadores	0,99 (0,99-1)	0,99 (0,99-1)	1 (0,99-1,01)	0,99 (0,99-1)
Atención primaria	0,41 (0,15-1,05)	0,64 (0,24-1,89)	0,52 (0,14-1,86)	0,66 (0,24-1,78)
Multicéntrico	2,57 (0,42-15,68)	0,11 (0,01-0,84)	0,26 (0,03-2,15)	0,73 (0,23-2,38)
Detalla plan de trabajo	3,31 (1,50-7,28)	0,89 (0,43-1,85)	0,85 (0,33-2,20)	0,83 (0,38-1,79)
Detalla proced. Notificación SRAM	0,64 (0,32-1,24)	0,45 (0,24-0,85)	0,83 (0,41-1,70)	0,23 (0,11-0,45)

TABLA 52. CARACTERÍSTICAS DE LOS PROTOCOLOS ASOCIADAS A LA DECISIÓN DE LAS COMUNIDADES AUTÓNOMAS SELECCIONADAS. ANÁLISIS MEDIANTE REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIANTE (continuación)

	CC.AA.1 OR IC95%	CC.AA.2 OR IC95%	CC.AA.3 OR IC95%	CC.AA.4 OR IC95%
Solicitan consentimiento informado	0,34 (0,03-2,95)	0,33 (0,04-2,81)	0,94 (0,08-10,58)	0,69 (0,11-4,2)
Detallan procedimiento de confidencialidad de datos	0,70 (0,32-1,54)	1,01 (0,54-1,85)	0,90 (0,40-2,05)	0,56 (0,26-1,19)
Detallan variable principal	1,34 (0,67-2,67)	0,85 (0,40-1,79)	0,64 (0,22-1,85)	2,53 (1,11-5,77)

OR: Odds Ratio; IC95: Intervalo de confianza del 95%. SRAM: Sospechas de reacciones adversas a medicamentos. $OR > 1$ indica asociación con la autorización del estudio. $OR < 1$ indica asociación con la denegación del estudio.

FIGURA 14. FOREST PLOT DE LOS MODELOS UNIVARIANTES PARA CADA UNA DE LAS COMUNIDADES AUTÓNOMAS EVALUADAS

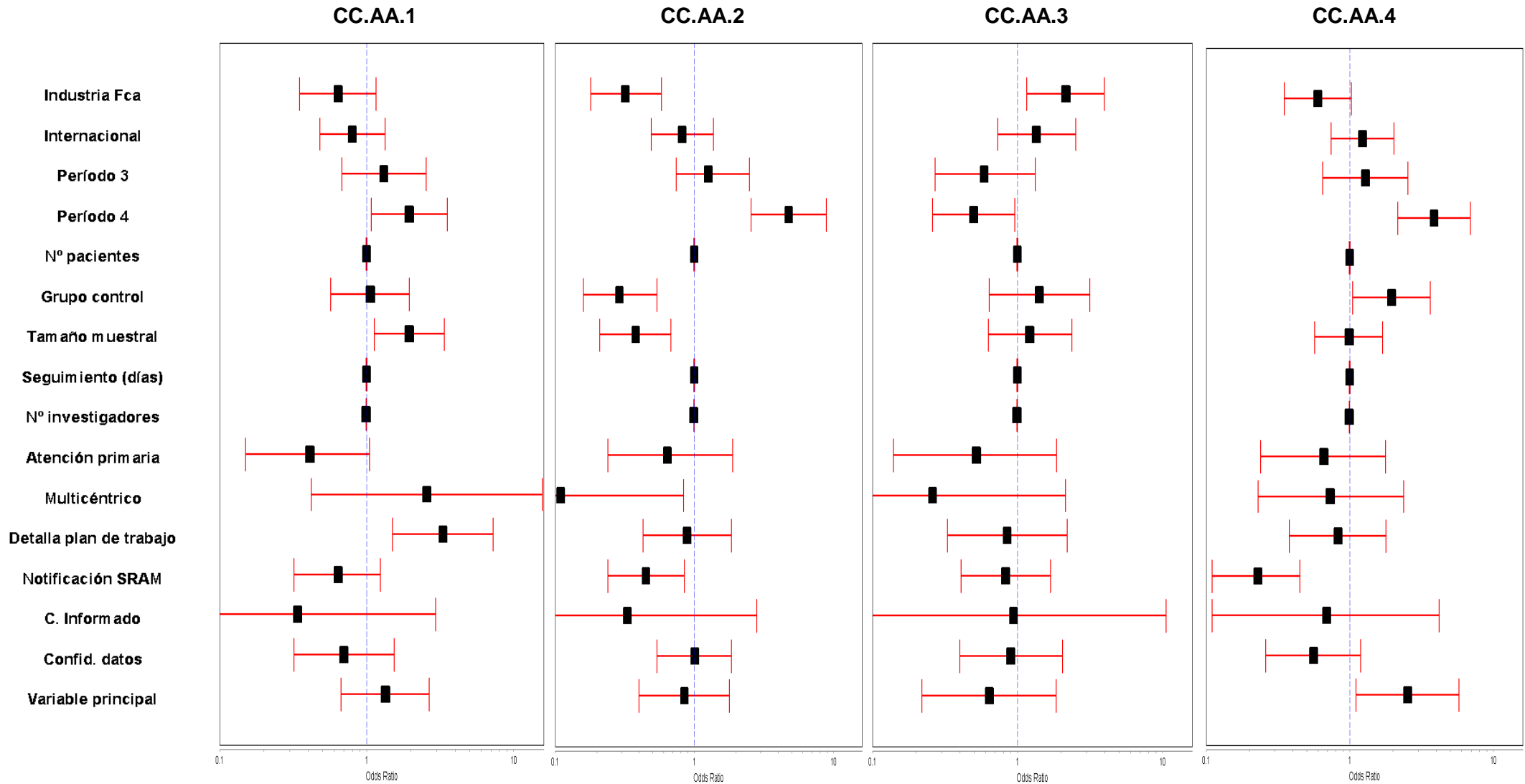


TABLA 53. MODELOS PREDICTIVOS MULTIVARIANTES DE LA AUTORIZACIÓN DE LAS CCAA SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PROTOCOLOS.

	CC.AA.1 OR IC95%	CC.AA.2 OR IC95%	CC.AA.3 OR IC95%	CC.AA.4 OR IC95%
Promovido por industria	--	0,31 (0,12-0,79)	4,09 (1,71-9,79)	--
Período 2 (<i>Referencia</i>) Período 4	2,41 (0,97-6,02)	3,51 (1,49-8,24)	0,42 (0,18-0,99)	2,63 (1,25-5,56)
Nº pacientes	1 (0,99-1,01)	--	0,41 (0,15-1,08)	--
Grupo control	--	0,28 (0,12-0,61)	--	1,97 (0,94-4,10)
Calcula tamaño muestral	2,03 (0,91-4,50)	--	--	--
Atención Primaria	0,29 (0,09-0,90)	--	--	--
Multicéntrico	19,90 (1,70-233)	--	--	--
Detalla procedimiento Notificación SRAM	--	--	0,24 (0,07-0,81)	0,25 (0,09-0,73)
Indica Procedimiento de Confidencialidad	0,27 (0,06-1,16)	--	--	--

OR: Odds Ratio; IC95: Intervalo de confianza del 95%. SRAM: Sospechas de reacciones adversas a medicamentos. $OR > 1$ indica asociación con la autorización del estudio. $OR < 1$ indica asociación con la denegación del estudio.

Modelo 1 (CCAA1): N=179 estudios; p (Hosmer-Lemeshow)= 0,3656; Estadístico C=0,6594

Modelo 2 (CCAA2): N= 191 estudios; p (Hosmer-Lemeshow)= 0,8680; Estadístico C=0,7582

Modelo 3 (CCAA3): N= 136 estudios; p (Hosmer-Lemeshow)= 0,6606; Estadístico C=0,7073

Modelo 4 (CCAA4): N= 193 estudios; p (Hosmer-Lemeshow)= 0,5571; Estadístico C=0,6692

6. DISCUSIÓN

Globalmente, los resultados obtenidos en la presente investigación muestran una mejoría de la calidad metodológica y sobre todo ética de los estudios en el período posterior a la implementación de la normativa (período 2002-2011), en comparación con el período previo.

Se ha observado un cambio importante en aquellos aspectos que pudieran estar asociados al uso promocional de los EPA, tales como número de pacientes, duración del seguimiento, número de investigadores, ámbito internacional, o en la utilización de otros profesionales sanitarios diferentes al prescriptor como fuente de información.

Como aspecto negativo de la normativa, se puede citar la falta de concordancia entre las decisiones de las comunidades autónomas, fruto de la inexistencia de criterios comunes aplicables a la evaluación de los protocolos de estudios de seguimiento prospectivo.

A continuación se discuten el impacto individual de cada bloque normativo, su impacto global, los aspectos más relevantes relativos a la toma de decisiones por parte de las comunidades autónomas, las posibles áreas de mejora detectadas y las fortalezas y limitaciones de esta investigación.

6.1. IMPACTO DE LA NORMATIVA DEL AÑO 2002

La normativa sobre EPA del año 2002 introdujo cierto control por parte de la administración sanitaria sobre estos estudios (especialmente sobre aquellos que preveían un seguimiento prospectivo de los participantes), mediante la autorización previa a su puesta en marcha.

A consecuencia de ello, tras su entrada en vigor se produjo un importante descenso de la tasa de registro de los estudios, reduciéndose aproximadamente a la mitad en comparación con el período 1. Esta reducción se debió en su totalidad a la disminución del registro de estudios EPA-SP, y se produjo a pesar de haber ampliado el requerimiento del ámbito de aplicación de la normativa a los estudios promovidos por investigadores independientes.

Ciertos aspectos metodológicos de los estudios mejoraron tras la implementación de la normativa del año 2002. Por ejemplo, cabe mencionar el discreto porcentaje de estudios de carácter internacional en el período 1 (6 veces inferior en comparación con periodo 2). Sin duda, el carácter internacional otorga a los resultados de los estudios mayor generalizabilidad, por incluir población de más de un país y por tanto contar con más variabilidad entre los sujetos participantes (126). A su vez, permite alcanzar magnitudes muestrales mayores y por tanto un mayor poder estadístico para resolver dudas que pudieran existir respecto a pequeñas diferencias de riesgo para un determinado medicamento en comparación con otro medicamento u otras alternativas no farmacológicas. Por estas razones se podría considerar que generalmente los estudios internacionales son más relevantes desde el punto de vista científico. Por todo ello, el hecho de que en el período 2 el porcentaje de estudios internacionales fuera 7 veces superior que el registrado en el período previo se considera un cambio positivo.

El diseño de los estudios sufrió también cambios importantes en los dos primeros períodos de estudio. Descendió drásticamente el porcentaje de estudios longitudinales no controlados de carácter prospectivo, con un aumento en el período 2 de los estudios de carácter retrospectivo y de corte transversal en comparación con el período 1. Como se mencionaba anteriormente, la causa principal podría ser el incremento de los requisitos aplicables a la realización de los primeros que introdujo la normativa.

El porcentaje de estudios con grupo control (de cohortes y casos y controles) se incrementó ligeramente en el período 2. El incremento observado se considera un factor positivo, ya que la presencia de grupo comparador en los estudios observacionales los convierte en estudios analíticos y les otorga por tanto la capacidad de contrastar una hipótesis concreta. En caso contrario, el estudio únicamente tendrá capacidad para describir los resultados en salud observados en los sujetos incluidos por estar expuestos a un determinado medicamento o por presentar una determinada patología, sin poder determinar asociación ni causalidad entre el evento de interés y el/los medicamento/s estudiado/s. Aunque en el ámbito de la farmacovigilancia estos últimos estudios se consideran también útiles sobre todo para la generación de señales, en última instancia la confirmación de las mismas requerirá por lo general de un estudio analítico (27, 126-128).

Otro aspecto relevante es el número de sujetos cuya participación se preveía en los protocolos de los estudios. Aún cuando no se observan diferencias relevantes en los parámetros fijados para la estimación del tamaño muestral (nivel de confianza, error muestral, error tipo I, error tipo II y pérdidas), el valor medio del número total de sujetos a incluir es prácticamente el doble en el período 1 respecto al segundo período. Dado que el porcentaje de estudios analíticos es muy similar en los dos períodos, no justificaría la existencia de estas diferencias. Otra característica que podría influir en las previsiones del tamaño muestral es la dirección del seguimiento en los estudios longitudinales. Es razonable pensar que los estudios prospectivos tengan mayores limitaciones a la hora de incluir pacientes, por el esfuerzo y coste que supone su inclusión y seguimiento, y por lo tanto podrían condicionar tamaños muestrales menores. No obstante, en el período 1 prácticamente la totalidad de estudios eran prospectivos, mientras que en período 2 lo era un 78%. Por lo tanto, tampoco se considera un motivo que justifique mayores tamaños muestrales en el primer período, sino todo lo contrario.

Al igual que el número de sujetos a incluir, el número medio de investigadores cuya participación se prevé en los estudios es muy superior en el período 1. Resulta difícil conocer si en el período 1 el número de investigadores se ve condicionado por el mayor número de sujetos a incluir, o por el contrario la mayor captación de investigadores en dicho período es un objetivo en sí mismo. Esta segunda situación se daría si los objetivos no científicos de los estudios tuvieran prioridad.

Otro dato que en principio resulta contradictorio es la menor duración del seguimiento que estaba previsto realizar a los sujetos de los estudios prospectivos registrados en el primer período en comparación con el segundo período (un 34% inferior). A efectos de valorar este dato, habría que tener en cuenta los objetivos que presentaban estos estudios. Para estudiar seguridad y efectividad de medicamentos es razonable pensar que será preciso un seguimiento más prolongado que el necesario para estudiar otros objetivos como por ejemplo, los patrones de uso de un medicamento. No obstante, los estudios del primer período presentaban más frecuentemente los objetivos mencionados de seguridad y efectividad en comparación con el segundo período, siendo paradójicamente menor la duración media de seguimiento de los pacientes. Esta diferencia también se

observa al cuantificar el número de estudios con seguimiento mayor de doce meses en cada período.

En cuanto al ámbito de realización de los estudios, en el período 2 se observó una reducción importante de la investigación en atención primaria. Esto podría estar relacionado con el tipo de medicamentos investigados. Así, en el período 1 los medicamentos más estudiados fueron aquellos que pertenecían al grupo del sistema cardiovascular (ATC C), mientras que en el período 2 los medicamentos más investigados fueron antineoplásicos e inmunomoduladores (ATC L), cuyo uso normalmente se circunscribe al ámbito hospitalario.

Otra característica relevante es el elevado porcentaje de estudios en los que el médico fue la única fuente de información de los estudios. Resulta llamativa la ausencia de alternativas respecto a la fuente de información de los estudios. El utilizar con este fin a otros profesionales sanitarios diferentes del prescriptor aporta más seguridad respecto a la independencia de la prescripción del medicamento objeto de estudio y la participación de los sujetos en la investigación. Además, en aquellos estudios que pretenden conocer el patrón de utilización de los medicamentos, utilizar fuentes de información alternativas garantiza que los resultados obtenidos no se verán influenciados por el hecho de que el prescriptor se sienta observado en su decisión de prescribir y cómo prescribir. Este hecho, conocido como efecto Hawthorne, está ampliamente descrito en la literatura científica (129). Aunque en los estudios del período 2 el médico prescriptor continuaba siendo la fuente de información más frecuente, presenta diferencias importantes con el período 1 en el que éste fue prácticamente la única fuente de información utilizada.

Entre aquellos estudios que se interrumpieron en el período anterior a la entrada en vigor a la normativa (todos ellos llevados a cabo por la industria farmacéutica), fue muy elevado el porcentaje que lo hizo a consecuencia de las novedades legislativas (aproximadamente tres cuartas partes del total de estudios interrumpidos). Teniendo en cuenta que los requisitos introducidos en el año 2002 establecían para los estudios ya iniciados únicamente la obligación de presentar los correspondientes informes de seguimiento y final, no parece tendencioso pensar que en realidad los estudios interrumpidos por esta causa no tenían una finalidad científica clara.

En resumen, el período 1 presentaba entre otras las siguientes diferencias metodológicas en comparación con el período posterior a la implementación de la normativa del año 2002 (período 2): 1) realización casi en su totalidad de estudios de seguimiento prospectivo y en su mayoría únicamente en el ámbito nacional; 2) con mayor número de sujetos a incluir y mayor número de investigadores; 3) menor proporción de estudios controlados y utilización del médico prescriptor como única fuente de información; y 4) menor duración de seguimiento de los pacientes en estudios prospectivos aún cuando los objetivos estaban más ligados a la evaluación de la seguridad y efectividad de los medicamentos.

Todos estos datos respaldarían la hipótesis de que muchos de los estudios realizados en el período anterior a la normativa estaban diseñados para alcanzar objetivos más comerciales que científicos. Tal y como se mencionaba en secciones anteriores, los intereses de los promotores a la hora de realizar estudios cuya finalidad principal es la promoción de un medicamento, o la inducción de su prescripción, serían incluir el mayor número de sujetos posible, por parte del mayor número de prescriptores posible y realizando períodos cortos de seguimiento ya que una vez se ha incluido el paciente, se ha cumplido la finalidad principal del estudio. Al no presentar objetivos científicos, no se buscaría la generalizabilidad de los resultados o mejorar la precisión y/o validez del estudio, por lo que es más frecuente que este tipo de estudios no presente diseños ambiciosos y se realicen únicamente en el país de interés. Dado que la normativa del año 2002 presentaba como finalidad principal disminuir en lo posible el uso promocional de los EPA, se podría afirmar que este objetivo fue alcanzado.

Además, el impacto que tuvo la normativa del año 2002 sobre los aspectos metodológicos de los estudios se podría calificar como positivo, mejorando su calidad respecto a su carácter internacional, mayor variedad en la fuente de información y un ligero incremento en el porcentaje de estudios controlados. El impacto fue menos pronunciado o nulo sobre otros aspectos como descripción del plan de trabajo o de la variable principal en el protocolo.

Junto a las mejoras metodológicas observadas en los estudios tras la implementación de la normativa del año 2002, se observaron una serie de cambios en los aspectos éticos de los protocolos que sin duda contribuyeron a generar un punto de inflexión en lo que se refiere a las garantías de los derechos de los sujetos participantes en este tipo de investigación. Así, el porcentaje de estudios que

planteaban facilitar a los sujetos información sobre el estudio y solicitar su consentimiento para participar se multiplicó por 4 en comparación con el período 1. A su vez, se describía el procedimiento de confidencialidad que se iba a aplicar a los datos de carácter personal en más del doble de los protocolos, y se planteaba solicitar la evaluación de un CEIC en la práctica totalidad de los estudios, dejando de ser anecdótica su evaluación tal y como ocurría en el primer período.

La normativa del año 2002 también presentó algunos aspectos negativos, aunque resultan difícilmente cuantificables en la presente investigación. Entre estos aspectos, diversos agentes tales como industria farmacéutica, investigadores independientes y CEIC citaban los siguientes: el incremento de la complejidad del procedimiento administrativo, dificultades para la realización de estudios con interés en términos de salud pública, el incremento del gasto asociado al inicio de un EPA debido al pago de las tasas correspondientes a la administración, las diferencias en los criterios de evaluación por parte de las autoridades competentes, la falta de reconocimiento del dictamen de un CEIC por parte autoridades competentes o gerencias, y finalmente, la posible duplicidad en las evaluaciones llevadas a cabo por el CEIC y la administración sanitaria (14, 130-134).

Todos ellos fueron problemas relevantes que las normativas posteriores han tratado de solucionar. No obstante, en cuanto a las posibles trabas que incluía la normativa, cabría citar que el tiempo necesario para poner en marcha un EPA en España no difería sustancialmente del necesario en otros países de nuestro entorno: en un trabajo que comparaba estos tiempos en 7 países de la Unión Europea, se observó que en España se precisaba aproximadamente el mismo tiempo que en Italia y Holanda, siendo muy inferior en comparación con el tiempo necesario para iniciar un estudio en Reino Unido (135).

6.2. IMPACTO DE LA NORMATIVA DEL AÑO 2007

En el año 2007 entraba en vigor el Real Decreto 1344/2007 (88). Dicha normativa inició un período de aproximadamente dos años en el que la tasa de registro se incrementó sustancialmente en comparación con el período previo. Si bien los estudios EPA-SP mantenían una tasa de registro más o menos constante, los estudios EPA-OD y EPA-LA presentaron valores superiores al doble. En cuanto

al tipo de promotor, los estudios promovidos por industria farmacéutica incrementaron su tasa de registro en comparación con el período 2, gracias al incremento mencionado de estudios EPA-OD y EPA-LA.

Este incremento de registro de EPA alivió en parte la situación existente, ya que la actividad investigadora (estimada a partir del número de estudios registrados por la AEMPS) había descendido drásticamente tras la normativa del año 2002, y ésta obviamente no era una situación deseable.

Respecto a las características de los estudios, en líneas generales la normativa del año 2007 no introdujo cambios significativos. Como aspectos metodológicos que mejoraron ligeramente su calidad, se podrían citar el incremento del porcentaje de estudios internacionales, mayor variabilidad en la selección de la fuente de información, mayor duración media del seguimiento a los pacientes en estudios longitudinales y mayor porcentaje de estudios que describían el plan de trabajo en el protocolo.

Entre aquellos aspectos metodológicos para los que se obtuvieron resultados ligeramente peores se podrían citar el descenso en el porcentaje de estudios de seguimiento controlado, de aquellos que describían la variable principal o de los que indicaban los criterios y procedimiento para notificar las sospechas de reacciones adversas.

Se mantuvieron los resultados obtenidos en el período 2 para muchas de las características de los estudios, tales como el porcentaje de estudios promovidos por industria farmacéutica respecto al total de estudios registrados, el número medio de sujetos previstos, los medicamentos inmunomoduladores como grupo de medicamentos más investigados, el porcentaje de estudios multicéntricos y el número medio de investigadores previsto .

En cuanto a los aspectos éticos, los resultados obtenidos fueron bastante similares a los correspondientes al período 2, excepto en la descripción del procedimiento de confidencialidad de datos a seguir (ligeramente inferior).

Teniendo en cuenta todo ello, y aunque el Real Decreto 1344/2007 (88) introdujo ciertas novedades consideradas relevantes, no produjo un gran impacto en la calidad de los estudios. No obstante, a raíz de su implementación se observó

un incremento en la tasa de registro de estudios, y por tanto, de la actividad investigadora en nuestro país.

6.3. IMPACTO DE LA NORMATIVA DEL AÑO 2009

Tras la publicación de la Orden SAS/3470/2009 (89) el incremento en la tasa de registro de estudios fue enorme. Así, se multiplicó por tres respecto a la tasa de registro del período 3 y fue prácticamente 5 veces superior a la correspondiente al período 2.

Dicho incremento podría haber tenido diversas causas. Una de ellas podría ser la novedad introducida por esta normativa, por la que todos los posibles EPA habían de ser clasificados por la AEMPS (y por tanto, registrados). Dado que en períodos previos este registro era tan solo una recomendación para estudios que no fuesen considerados EPA-SP, este hecho condicionó sin duda el número y el tipo de estudios registrados en el período 4.

Aún reconociendo el impacto de la medida anterior en el número de estudios registrados, tampoco es descartable el incremento de la actividad investigadora en el último período en nuestro país, ya que el aumento en la tasa de registro también se observó para los estudios EPA-SP (cuyo registro ya era obligatorio en los períodos 2 y 3). Por ello, respecto al impacto de la normativa sobre los EPA, se considera que la Orden SAS/3470/2009 facilitó en cierto sentido su realización.

Sin duda el cambio más relevante en los estudios registrados fue el tipo de promotor que los realizó. La industria dejó de ser el principal agente encargado de llevar a cabo estos estudios, promoviendo los investigadores independientes prácticamente el mismo número de estudios que la industria farmacéutica en este período. Así, en términos absolutos estos promotores pasaron de promover 24 estudios en el período 3 a 263 estudios en el período 4. El tipo de promotor de los estudios registrados en este período condicionó las características de los estudios realizados, así como la calidad de los protocolos. En comparación con el período previo, la calidad metodológica de muchos aspectos de los mismos descendió. Este descenso se observó por ejemplo en el menor porcentaje de estudios de carácter internacional o multicéntrico, menor porcentaje de estudios que realizaban una

estimación del tamaño muestral o los que describían el plan de trabajo, o la disminución de la duración del seguimiento previsto a los pacientes en estudios de seguimiento prospectivo.

También se observó una disminución en el número de sujetos a incluir y del número de investigadores respecto al período previo, ambos aspectos condicionados por el incremento del número de estudios promovidos por investigadores independientes. Como cabría esperar, los estudios promovidos por éstos suelen disponer de menores recursos económicos para llevar a cabo la investigación, provocando por lo general la realización de estudios más pequeños en cuanto a su tamaño muestral y participación de otros investigadores.

En comparación con el período 3, los estudios registrados en el período 4 presentaron resultados similares en cuanto a aspectos tales como el tipo de medicamentos investigados, la magnitud de los parámetros fijados para el cálculo del tamaño muestral y el porcentaje de estudios que presentaban grupo control. En relación con este último, los datos obtenidos en la investigación no corroboran la hipótesis de un estudio previo por la cual la proporción de estudios que presentan objetivos que conllevan evaluaciones comparativas entre grupos y análisis estadísticos robustos se estaría incrementando de forma significativa (27).

En términos generales, se podría decir que tras la introducción de la Orden SAS/3470/2009 disminuyó ligeramente la calidad de los estudios registrados. No obstante, los resultados aún fueron mejores que los correspondientes al primer período previo a la normativa.

En cuanto a los aspectos éticos, se observa un descenso en la calidad de las variables recogidas respecto al período previo. Descendieron el porcentaje de estudios que informaban al paciente, de aquellos que solicitaban su consentimiento informado, de los que describían el procedimiento de confidencialidad o los que planeaban someter el estudio a la evaluación de un CEIC. En el análisis de los factores que influyen en la solicitud o no de consentimiento informado por parte del promotor del estudio, se observa que el diseño del estudio tiene un gran impacto, sobre todo el correspondiente al seguimiento retrospectivo y corte transversal. Al ser estos diseños los predominantes en el período 4, contribuyen en gran medida a la obtención de resultados más discretos respecto a la solicitud de consentimiento

informado en comparación con el período 2 y 3. Ello no quiere decir que los estudios tengan menor calidad ética, ya que este tipo de estudios presentan características diferenciales por las cuales no es infrecuente que los CEIC eximan a sus promotores de la obligatoriedad de solicitar consentimiento informado a los sujetos participantes. El impacto del período 4 sobre la solicitud de consentimiento informado fue similar al correspondiente al período 2, ambos comparados con el período 1.

En cuanto a la inclusión en el protocolo del procedimiento de confidencialidad de datos, los resultados del modelo multivariante muestran que el período 4 presenta un impacto ligeramente inferior que el período 3, en comparación ambos con el período 1. Ninguno de los dos muestra resultados estadísticamente significativos.

Finalmente, respecto al envío del estudio a un CEIC para su evaluación no se pudieron obtener conclusiones firmes de los resultados del modelo multivariante al no presentar el mismo suficiente bondad en el ajuste (calibración débil).

Teniendo en cuenta lo anterior, se podría calificar la normativa del año 2009 como integradora, ya que facilitó el registro de gran número de estudios que anteriormente no se hacían conforme a la legislación y a la vez facilitó la realización de un mayor número de estudios. Muchos de los protocolos de estos estudios reconducidos al cauce legal, presentaban en comparación con el período previo calidad ligeramente inferior en cuanto a aspectos metodológicos, y similar respecto a aspectos éticos. No obstante, de forma global los resultados obtenidos se consideran positivos en comparación con los correspondientes al período previo a la normativa.

6.4. IMPACTO GLOBAL DE LA NORMATIVA

Las normativas de los años 2002, 2007 y 2009 de forma global no han tenido impacto negativo en la actividad investigadora de nuestro país, al presentar la tasa de registro en el período agrupado un valor prácticamente igual a la tasa correspondiente al período previo. Al introducir mayor control sobre estos estudios, la industria farmacéutica disminuyó ostensiblemente el número de aquellos que

realizaban un seguimiento prospectivo de los sujetos. Además, entre aquellos registrados por la AEMPS y posteriormente presentados a las comunidades autónomas, muchos recibían su denegación por presentar principalmente deficiencias metodológicas, proponer objetivos irrelevantes y/o por inducir a la prescripción. Como dato más llamativo se podría destacar que del total de estudios EPA-SP realizados por la industria farmacéutica en los once años de período de estudio, más de la mitad correspondían a los dos años previos a la entrada en vigor de la legislación.

Como contrapartida, los investigadores independientes incrementaron ostensiblemente su participación como promotores de este tipo de estudios tras la entrada en vigor de la legislación (multiplicándose hasta por 10), llegando a promover más estudios que la industria farmacéutica al final del período de investigación. Cabe recordar que estos promotores han de cumplir con los mismos requisitos administrativos para su realización que los aplicables a los estudios promovidos por industria farmacéutica. No obstante, aunque ante estos datos pueda surgir la duda sobre si existieron prácticas de promoción encubierta de estudios observacionales por parte de la industria farmacéutica, en este trabajo no se disponía de suficiente información para poder evaluarlo con garantías.

Es razonable pensar que la reducción en la realización de los estudios longitudinales no controlados y de seguimiento prospectivo por parte de la industria farmacéutica tras la legislación sobre EPA ha sido a costa principalmente de los estudios de menor calidad y con objetivos menos relevantes.

Resulta preciso resaltar que la reducción en la actividad investigadora por parte de la industria farmacéutica se centra en este tipo de estudios, ya que el registro de otros estudios con diseños diferentes (EPA-OD) ha ido incrementándose a lo largo de los años. Se podría decir que sus esfuerzos en investigación se trasvasaron hacia otro tipo de estudios con menor control administrativo. Una posible explicación a este cambio en el tipo de estudios realizados por la industria farmacéutica podría ser que cuando entre los objetivos de los estudios se encuentra su uso con fines promocionales tan solo hay un tipo de diseño posible, el seguimiento prospectivo. Sin embargo, cuando los objetivos son científicos, los diseños disponibles son mucho más diversos.

Entre los aspectos metodológicos de los protocolos que mejoraron a raíz de la implementación de la normativa del año 2002 y sucesivas modificaciones legislativas se podrían citar el mayor número de estudios internacionales, una mayor representación de los diferentes profesionales sanitarios diferentes al médico como fuente de información y el ligero incremento del porcentaje de estudios controlados.

No obstante, se observaron otros aspectos metodológicos cuya proporción no varió o se redujo, tales como el porcentaje de estudios con predeterminación del tamaño muestral, porcentaje de estudios realizados en atención primaria, porcentaje de estudios multicéntricos o el porcentaje de estudios en los que se describía la variable principal.

La mejora en la calidad de los aspectos éticos fue de gran magnitud. Así, la mayoría de los estudios registrados después de la entrada en vigor de la normativa sobre EPA preveían la solicitud del consentimiento informado de los participantes, describían el procedimiento de confidencialidad de datos y declaraban su intención de someter el estudio a la evaluación de un CEIC. Sin duda este gran salto cualitativo de los protocolos aportó a los sujetos que participan en los estudios observacionales garantías que hoy en día resultan irrenunciables. Aunque dichas garantías ya formaban parte de recomendaciones nacionales e internacionales, no entraron a formar parte de los protocolos de los EPA hasta que la normativa no los convirtió en requisitos de obligado cumplimiento.

Un aspecto que requiere un análisis individual es el referido al número de sujetos e investigadores que los estudios preveían incluir. Los descensos tan marcados que se observan al comparar el período previo a la entrada en vigor de la normativa con el posterior, podrían considerarse desde el punto de vista de la farmacovigilancia como un efecto negativo atribuible a la normativa sobre los EPA.

No obstante, si tenemos en cuenta la duración media del seguimiento a los sujetos de los estudios longitudinales que presentaban algún objetivo de seguridad, éste fue superior en el período 2002-2011. Este incremento en la duración de seguimiento hizo que las diferencias en el promedio de seguimiento acumulado por estudio en uno y otro período (medido en años-persona), sean mínimas y por lo tanto permite descartar cualquier efecto negativo de la normativa en este sentido. A su vez, desde el punto de vista de la defensa de los intereses públicos, estos datos

podrían interpretarse como positivos. Tal y como se ha recogido en las secciones anteriores, los EPA se han utilizado en muchas ocasiones con finalidades diferentes a las puramente científicas, tales como la promoción de medicamentos y la inducción de la prescripción. La reducción del número de sujetos e investigadores a incluir en los estudios permitiría concluir que el impacto ejercido ha sido positivo, ya que manteniendo la misma capacidad de los estudios para evaluar la seguridad de los medicamentos se ha descendido el número de participantes en los estudios y por tanto se ha disminuido el riesgo de inducción de prescripción.

En limitadas ocasiones se ha evaluado el impacto de las medidas reguladoras encaminadas a la erradicación del uso promocional de los estudios observacionales y a la mejora de la calidad de este tipo de investigación. De hecho, se han identificado tan solo dos revisiones previas a este trabajo: la llevada a cabo por Waller P.C. y colaboradores en 1991 con estudios realizados en Reino Unido (34) que incluía 31 estudios, y la realizada por von Jeinsen BK. y colaboradores en el período que va desde septiembre 2009 hasta agosto de 2010 con estudios realizados en Alemania (41), que incluía 131 estudios.

Ambas revisiones trataban de determinar la calidad de los protocolos de los EPA tras la publicación por parte de las autoridades reguladoras de diversas recomendaciones dirigidas a los promotores de estudios observacionales. Estas dos revisiones incluyeron mayoritariamente estudios promovidos por compañías farmacéuticas. Para conseguir la mayor homogeneidad posible en la comparación entre estudios, estos resultados se compararán únicamente con los datos de la presente investigación correspondientes a estudios promovidos por compañías farmacéuticas en el período posterior a la implementación de la normativa, es decir, períodos 2, 3 y 4 agrupados.

En comparación con los resultados obtenidos en las revisiones inglesa y alemana, el porcentaje de estudios prospectivos obtenidos en la presente investigación es muy inferior (50,7% vs. 87% y 85%, respectivamente). Sin duda, la baja proporción de estudios prospectivos en España está influenciada por la presencia de requisitos administrativos más exigentes dirigidos a este tipo de estudios, presente en la normativa española.

Otro dato que llama poderosamente la atención es el número de pacientes previsto incluir en los estudios. Así, en la serie inglesa la mediana de pacientes fue

5.600 (rango global 200-30.000), mientras que en la alemana y la obtenida en este estudio fue muy inferior (600, RI 300-1500; 570, RI 210-1700 respectivamente). Teniendo en cuenta que en su amplia mayoría los estudios ingleses eran prospectivos, el número de sujetos que se pretendía incluir fue sin duda considerable. No obstante, los autores analizaron el número de pacientes finalmente incluidos y observaron que la mediana de pacientes se reducía aproximadamente 2,5 veces respecto al número de pacientes previsto. Aún así, este número sigue siendo muy superior al correspondiente en las series alemana y española. Un factor que puede haber contribuido a estas diferencias puede ser, entre otros, la diferente metodología seguida en las investigaciones en función del período evaluado.

Otro dato relevante acerca de la calidad de los estudios ingleses respecto a los alemanes y españoles es el porcentaje de aquellos que presentaba un grupo comparador (29% vs. 5% y 12%, respectivamente). Tal y como se comentó en el apartado correspondiente de la discusión, para que un estudio pueda considerarse analítico ha de contar con un grupo comparador. Aún siendo conscientes que no todos los estudios han de perseguir contrastar una hipótesis concreta, parece razonable pensar que sería deseable un mayor porcentaje de estudios analíticos. En este sentido, los estudios de la serie inglesa se podrían considerar de mayor calidad metodológica.

En cuanto al tipo de medicamentos investigados, en la serie inglesa eran aquellos medicamentos con indicaciones cardiovasculares los más evaluados (45%). Sin embargo, en las series alemana y española los medicamentos más investigados fueron los antineoplásicos e inmunomoduladores (31% y 25% respectivamente). Sin duda estos datos están influenciados por el área farmacológica en la que han aparecido más novedades en el período de estudio, y por tanto, los diferentes años incluidos en el análisis condiciona el tipo de medicamentos evaluados. A su vez, el tipo de medicamento investigado y su ámbito de realización también podría influenciar el tamaño muestral de los estudios, siendo previsible un mayor número de sujetos para el estudio de medicamentos dirigidos a mayores poblaciones (tales como los medicamentos del sistema cardiovascular).

Tal y como se puede observar en los resultados previos, las series española y alemana presentan gran similitud en sus resultados. Esta similitud se aprecia también en el porcentaje de estudios multicéntricos (97% vs. 93%), cálculo del

tamaño muestral (57% vs. 58%), estudios que especifican la variable principal (83% vs. 88%), los que presentan entre sus objetivos la evaluación de efectividad (62% vs. 71%) y la duración del seguimiento prevista en los mismos (240 días, RI 90-270 vs. 280 días, RI 59-365)

No obstante, se observan ciertas diferencias entre los resultados de ambas investigaciones. Las más destacadas están relacionadas con los aspectos éticos de los mismos. Así, en la serie española se presentan mayores porcentajes de estudios que solicitan consentimiento informado (86% vs. 75%), que especifican procedimiento de confidencialidad (85% vs. 20%) o que prevén someter el estudio a la evaluación de un CEIC (97% vs. 68%). Dado que la normativa básica sobre protección de datos personales es compartida en el ámbito europeo (96), las diferencias observadas en los resultados se podrían atribuir principalmente a la normativa específica de EPA promulgada en cada país. Tal y como se comentó previamente, la normativa española ha tenido gran influencia en la mejora de los aspectos éticos de los estudios, y en este sentido se podría asegurar que el impacto obtenido ha sido mucho mayor que el atribuible a otras iniciativas legislativas de otros países.

Respecto al porcentaje de estudios internacionales, es ligeramente superior en la serie española (35% vs. 20%), lo que también se podría considerar positivo.

Existen otras características para las que desde el punto de vista de la farmacovigilancia la serie alemana presenta mejores resultados que la española, como por ejemplo la duración prevista de seguimiento mayor de 12 meses (60% vs. 46%) y la evaluación de la seguridad de los medicamentos (71% vs. 48%).

Las diferencias observadas entre las revisiones alemana y española, en uno u otro sentido, podrían deberse en parte a que los períodos comparados no fueran los mismos. Para analizar esta posible limitación, se realizó un análisis adicional comparando los datos de estudios alemanes únicamente con los correspondientes al período 4 de la presente investigación (que incluye un período más próximo al correspondiente a la serie alemana). Los resultados obtenidos fueron muy similares a los indicados previamente para el período agrupado.

Previo a la realización de esta investigación se publicaron en nuestro país otros dos estudios que valoraron la calidad de los estudios en diferentes períodos (136, 137). No obstante, no se ha procedido a comparar sus resultados con los

obtenidos en estos trabajos ya que todos los estudios incluidos en estas publicaciones han sido incluidos también en esta investigación.

6.5. ÁREAS DE MEJORA

Los resultados obtenidos en la presente investigación demuestran que las diferentes normativas, vistas como un conjunto legislativo, han conseguido en parte su objetivo principal (salvaguardar los intereses públicos y de los participantes en EPA), sin reducir la actividad investigadora en nuestro país. No obstante, aunque se puede considerar que el impacto de la normativa ha sido positivo, habría que plantearse también si los resultados de calidad obtenidos han mejorado suficientemente y si existe aún, por tanto, margen de mejora.

En este sentido, los tipos de diseño empleados en los estudios son en su mayoría descriptivos, constituyendo los estudios analíticos una sexta parte. A su vez, llama la atención la baja frecuencia con la que es utilizado uno de los diseños más eficientes y comunes en el ámbito de la farmacovigilancia, como son los estudios de casos y controles.

El cálculo del tamaño de muestra es otro de los parámetros susceptibles de ser mejorados. Más de la mitad de los estudios promovidos por investigadores independientes no calcula el tamaño de muestra del estudio, necesario para dar respuesta con ciertas garantías estadísticas a la pregunta principal del mismo. Los resultados para estudios promovidos por compañías farmacéuticas son algo más positivos.

En cuanto al tipo de medicamentos investigados, curiosamente los datos obtenidos presentan gran similitud con los correspondientes al tipo de medicamentos autorizados en los últimos años en la Unión Europea por procedimiento centralizado (138): sistema nervioso (16,55% vs. 12,7%), antiinfecciosos (11,21% vs. 16,7%), sangre y trastornos endocrinos (16,4% vs. 11,3%), s. digestivo y metabolismo (8,21% vs. 8,8%), s. cardiovascular (10,13% vs. 14,4%), s. respiratorio (3,48% vs. 2,1%). Estas similitudes podrían justificarse por el hecho de que los medicamentos de reciente autorización son los que presentan mayores incertidumbres al disponer de una experiencia de uso limitada, y por lo

tanto parece razonable que sean los más investigados. No obstante, para antineoplásicos e inmunomoduladores los datos presentaban mayores diferencias (22,4% vs. 14,2%). Si comparamos los datos del último período para este grupo de medicamentos con los correspondientes a otros grupos (sistema cardiovascular, aparato locomotor y aparato digestivo), encontramos que los antineoplásicos e inmunosupresores son estudiados el doble, triple y hasta 7 veces más que los ejemplos mencionados, siendo evaluados prácticamente en la cuarta parte de los estudios registrados. Sin duda, las diferencias observadas invitan a la reflexión, ya que el peso que tienen estos medicamentos en la investigación observacional de nuestro país podría ser superior al que les correspondería. Entre los aspectos que podrían justificar las diferencias encontradas, se podrían encontrar los siguientes: disposición de menos información en el momento de la autorización de estos medicamentos en comparación con el resto (por la relevancia de las patologías que tratan, suelen autorizarse con más celeridad), o riesgos identificados/potenciales relevantes asociados a su uso que hacen necesarios estudios específicos.

El valor medio del número de sujetos incluidos en los EPA podría encontrarse muy por debajo del valor medio de sujetos participantes en los ensayos clínicos denominados pivotaes (aquellos que sustentan la principal evidencia para otorgar la autorización de comercialización de un medicamento). En un artículo publicado recientemente, se evaluaron estos ensayos clínicos en el período 2000-2010, encontrando que la mediana de sujetos estudiados antes de la autorización de un medicamento estándar (no huérfano) fue de 1.708 (RI 968-3.195)(139). Estos autores encontraban insuficiente el número de sujetos incluidos en ensayos clínicos preautorización ya que estimaban insuficiente el tamaño muestral para el estudio de la seguridad y la efectividad de los medicamentos a largo plazo. En este sentido, los valores obtenidos en los EPA registrados por la AEMPS son muy inferiores a los indicados anteriormente (un tamaño muestral de aproximadamente la mitad en el período previo a la normativa de 2002 y cinco veces inferior en el período posterior). Por tanto, sería deseable que el tamaño muestral de los EPA fuera más consistente con los objetivos de los estudios.

El número de estudios unicéntricos se considera elevado en estudios realizados por investigadores independientes. Desde el punto de vista de la generalizabilidad de los resultados, siempre es deseable que la muestra elegida sea lo más representativa posible de la población a la que se pretenden extrapolar

los resultados. El hecho de que los estudios multicéntricos no sean mayoritarios, a priori, es un factor negativo por conllevar la reducción de la capacidad de generalizar los hallazgos encontrados en los estudios. No obstante, también hay que tener presente que en determinadas situaciones puede ser deseable el conocimiento del uso y efecto de los medicamentos en ámbitos muy concretos.

Otros aspectos que podrían considerarse en la evaluación de la calidad metodológica de los protocolos, como son la descripción del plan de trabajo en el protocolo y la variable principal del estudio, presentan valores que podrían catalogarse como aceptables (cerca o mayores al 80%), aunque lo deseable es que se alcanzara el 100%.

En cuanto a los criterios para la notificación de sospechas de reacciones adversas y los procedimientos aplicables, se observa una baja calidad en su descripción en estudios promovidos por investigadores independientes, lo que hace sospechar un mal cumplimiento con la notificación cuando el estudio se realice. Corregir este aspecto necesitaría algún tipo de intervención por parte de los diferentes agentes que participan en el control de estos estudios (CEIC, comunidades autónomas y AEMPS) y en su promoción (Sociedades Científicas). Los resultados, en cambio, son más positivos en aquellos estudios promovidos por la industria farmacéutica, más acostumbrada a estos procedimientos.

Los aspectos éticos son las características de los estudios que más han mejorado, adquiriendo valores aceptables. No obstante, aún podrían ser mejorados en especial para los estudios promovidos por investigadores independientes.

En cuanto al cumplimiento de otros requisitos normativos, los promotores de estudios han remitido informes de seguimiento en un número considerable de estudios prospectivos (sin tener en cuenta los estudios del período 4, ya que en su mayoría no había transcurrido un año desde su inicio en el momento del cierre de la base de datos de esta investigación). Se consideran adecuados los porcentajes de estudios que envían dichos informes (entre el 34% y el 44% en los períodos 1, 2 y 3), ya que tan solo un tercio de los estudios prospectivos preveían una duración del estudio mayor de un año.

El informe final de estudio se registró en la AEMPS en un reducido número de ellos (una quinta parte). De éstos, aproximadamente el 70% se recibió en el plazo establecido en la normativa (menor a 6 meses). Si sumamos la baja difusión

de los resultados de los estudios que parece reflejar el reducido número de comunicaciones a congresos o publicaciones que son remitidas a la AEMPS, surgen dudas sobre la relevancia que pudieran haber alcanzado los resultados obtenidos en los EPA registrados.

Este hecho trasciende de la propia calidad de los protocolos de los estudios, ya que el fin último de toda investigación debe ser obtener respuesta a la pregunta de investigación, y los protocolos de los estudios no son sino la herramienta para alcanzar dicho fin. No sería aventurado afirmar que todo resultado de estudio observacional que no se publique no resulta relevante en términos de salud pública. La relevancia de los resultados es aún más cuestionable si además estos resultados no se ponen a disposición de las autoridades competentes encargadas de tomar decisiones sobre el balance beneficio/riesgo de los medicamentos y de mantener actualizada la información que llega a profesionales sanitarios y pacientes.

Por todo lo comentado anteriormente se estima que la normativa sobre EPA ha disminuido de forma relevante su uso con fines promocionales, incrementando la calidad metodológica de los protocolos, y en especial, aquella referida a aspectos éticos, pero los datos disponibles permiten afirmar que la calidad de los estudios se puede y se debe mejorar. Diversas iniciativas ya en marcha nos permiten ser optimistas en cuanto al futuro de los EPA:

- A través del real decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (95), se pretende abordar el reto de mejorar la calidad de los EPA, apoyándose en un pilar básico que a su vez constituye un arma fundamental en la lucha contra el uso promocional de estos y en la valoración de la relevancia de los resultados obtenidos, la transparencia (30): entre otras iniciativas, se establece la obligación de la publicación de todos los EPA en el registro público de estudios clínicos creado y mantenido por la AEMPS. En dicho registro se incluirá la información más relevante del protocolo y de la marcha del estudio, así como los resultados del mismo una vez finalizado. Sin duda será preciso valorar en el futuro el impacto que esta y otras iniciativas, a

incluir en próximos desarrollos normativos, tengan sobre la calidad de los EPA en España.

- Otras iniciativas en el ámbito europeo pretender contribuir a la realización de EPA de mayor calidad. Existen grandes esperanzas sobre el posible impacto positivo de las iniciativas del grupo ENCePP, entre las que se encuentran un cuestionario que permite revisar el contenido del protocolo facilitando la valoración de su idoneidad (140), así como la guía de estándares metodológicos en farmacoepidemiología (127).

6.6. DECISIONES DE LAS AUTORIDADES COMPETENTES

Teniendo en cuenta todos los períodos, la comparación de las decisiones de las comunidades autónomas analizadas por pares desprende resultados desalentadores, ya que en su mayoría las comparaciones presentaron valores de concordancia débil o muy débil. Sin duda, sería esperable que los criterios seguidos para la toma de decisiones por parte de las autoridades competentes reflejaran cierta armonización. El análisis de sensibilidad llevado a cabo con los pares de comunidades que compartían al menos 30 estudios no mejora los resultados, lo que indica que no es un problema de muestra. En un estudio previo, que analizaba las decisiones de las comunidades autónomas sobre estudios solicitados en el período 2005-2007, se observaron discrepancias similares respecto a sus decisiones (141).

Un aspecto positivo observado a lo largo de los períodos normativos es la mejoría de los valores del índice kappa (mayor porcentaje de comparaciones con concordancia moderada y menor con concordancia muy débil). Esta mejoría en los resultados al comparar el período 4 y el período 2 se refleja igualmente en los valores de Kappa generalizado, que aumenta un 64% respecto al período 2. Sin duda, el trabajo llevado a cabo por parte del Comité de Coordinación de Estudios Posautorización (principalmente mediante la elaboración de una guía de evaluación por la que se acordaron los criterios a aplicar por parte de las autoridades competentes) se ve reflejado en esta mejora de la concordancia.

Respecto al índice de denegación de estudios por parte de las autoridades competentes, éste ha descendido a lo largo de los períodos evaluados. Así, en el período 4 algo más de un tercio de los estudios recibía alguna denegación por parte de alguna comunidad autónoma. Este valor es muy inferior al correspondiente al período 1 (dos tercios). En la mayoría de las comunidades autónomas ha descendido o se ha mantenido el porcentaje de evaluaciones con resultado negativo (excepto en Cantabria y Comunidad Valenciana, en las que se ha incrementado). Cuatro de las cinco comunidades autónomas con mayor número de evaluaciones (Andalucía, Aragón, Cataluña y Madrid) muestran una tendencia estadísticamente significativa de descenso de denegaciones a lo largo de los períodos evaluados. Es razonable pensar que la razón principal de dicho descenso ha sido la mejoría en la calidad de los estudios presentados.

Esta idea se ve respaldada por el hecho de que el porcentaje de denegaciones debidas al carácter promocional de los estudios y una posible inducción de la prescripción descendió en el período 4 en comparación con los períodos previos.

La concordancia entre las causas de denegación de las diferentes comunidades autónomas no ha podido ser valorada en esta investigación, ya que ninguno de los estudios para los que se conocía el motivo de denegación fue denegado por dos comunidades autónomas diferentes. La causa que podría explicar este hecho es el envío de información incompleta por parte de muchas comunidades autónomas, ya que en muchos casos se conocía el resultado de su evaluación pero no los motivos que condujeron a la toma de la decisión.

En cuanto a los modelos predictivos de la autorización por parte de las comunidades autónomas de los estudios presentados, resulta llamativo el reducido número de parámetros que predicen el resultado en la evaluación de cada una de las comunidades autónomas analizadas, siendo aún más paradójico que algunos lo hagan de forma contraria dependiendo de la comunidad autónoma analizada (como ocurre con el hecho de que el promotor sea la industria farmacéutica, que el estudio haya sido presentado en el período 4 y que el diseño del estudio incluya un grupo comparador). En algunas comunidades autónomas estos aspectos predicen la autorización del estudio, mientras que en otras su denegación.

Bernard y col. (141), en base a su experiencia en la gestión de las solicitudes de autorización de los estudios con las comunidades autónomas, y de forma cualitativa, sugerían ciertos aspectos del protocolo que si eran mejorados facilitarían en cierto sentido la decisión de autorización del estudio por parte de las comunidades autónomas. Entre estos aspectos, citaban como más relevantes la presencia de grupo control, la toma de medidas para asegurar la independencia entre la prescripción y participación del sujeto en el estudio, la descripción en el protocolo del procedimiento de notificación de sospechas de reacciones adversas y evitar en lo posible un trabajo extra a los investigadores, más allá de su práctica clínica habitual. También citaban otros aspectos tales como redactar de forma apropiada el formulario de consentimiento informado y hoja de información al paciente, justificar el tamaño de muestra, mantener la confidencialidad de los datos o garantizar la publicación de los resultados. Aunque parecería razonable que la presencia de los aspectos citados influyera en la autorización del estudio, para aquellos que resultan cuantificables no se ha encontrado uniformidad al respecto en la evaluación llevada a cabo en esta investigación. Es más, la presencia de grupo control predecía la denegación en la CC.AA.2, detallar el procedimiento de notificación de sospechas de reacciones adversas predecía la denegación en la CC.AA.3 y CC.AA.4, y detallar el procedimiento de confidencialidad en el protocolo predecía la denegación por parte de la CC.AA.1. En el sentido positivo, la presencia de grupo control predecía la autorización en la CC.AA.4 y el cálculo del tamaño de muestra predecía la autorización en la CC.AA.1.

Quizás lo deseable sería encontrar una serie de características de los protocolos que influyeran de forma más o menos homogénea en la autorización o denegación de los estudios por parte de las comunidades autónomas. Los resultados obtenidos mediante los diferentes modelos predictivos no permiten identificar claramente dichas características, y apuntan hacia la falta de armonización de los criterios de evaluación entre las comunidades autónomas incluidas en el análisis.

No obstante, es preciso tener en cuenta que estos resultados también podrían verse influidos por factores de confusión que no han podido ser recogidos en la presente investigación por ser difíciles de objetivar. Al estar asociados con las variables analizadas pudieran estar determinando el resultado observado, impidiendo por tanto conocer las causas reales de las resoluciones.

Aún teniendo esto presente, la labor de homogeneización de criterios entre las diferentes Administraciones se antoja indispensable. Las iniciativas tomadas por el Comité de Coordinación de Estudios Posautorización en los últimos años permiten afrontar el futuro con optimismo en este sentido. Además de la elaboración de guías de evaluación citada anteriormente, se ha creado un procedimiento de reconocimiento mutuo entre las comunidades autónomas para la evaluación de los estudios EPA-SP, lo que sin duda simplificará el procedimiento administrativo y armonizará sus decisiones.

Es conocido que la Administración adopta medidas reguladoras y rara vez evalúa sus efectos. La presente investigación constituye, por tanto, un ejercicio de transparencia y autocrítica que permite emplear el método científico para adaptar los procedimientos que se emplean valorando sus efectos. Este es un mensaje que es importante destacar: las decisiones de las administraciones deberían estar sustentadas no solamente en aspectos meramente formales, de cumplimiento de una serie de principios, sino también deberían estar sujetas a la ponderación o modificación de las mismas en función de la valoración de sus consecuencias.

Por ello, los resultados obtenidos en la presente investigación deberían ser la base sobre la que se sustenten los futuros cambios normativos sobre los procedimientos administrativos aplicables a los EPA.

6.7. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DE ESTA INVESTIGACIÓN

Entre las fortalezas más relevantes que presenta la investigación llevada a cabo se encuentra la evaluación de los períodos anterior y posterior a la implementación de la normativa. Ello ha permitido determinar el impacto que han tenido los cambios legislativos sobre la calidad de los EPA. A este aspecto se une el hecho de haber revisado la totalidad de estudios registrados en el período de investigación, eliminando así los sesgos que se podrían introducir al seleccionar muestras o años concretos dentro de cada período.

Otra fortaleza importante es el hecho de que la extracción de toda la información haya sido llevada a cabo siguiendo unos criterios homogéneos, lo que

elimina las diferencias de interpretación que pudieran darse en dicha extracción. El elevado número de estudios finalmente incluido también ha permitido la realización de los análisis adicionales que se han considerado oportunos, sin encontrar dificultades respecto a la posible presencia de estratos escasamente representados. Asimismo, no se ha identificado ningún otro trabajo en el que se evalúe la calidad de los protocolos de EPA de investigadores independientes, aportando estos datos por tanto información novedosa y de indudable valía.

Por todo ello, se considera que la presente investigación aporta información relevante sobre el impacto de la normativa sobre EPA, y puede servir de referencia para futuros desarrollos legislativos en el ámbito nacional e internacional.

No obstante, como toda investigación, se pueden citar diversas limitaciones. Una de ellas es la posibilidad de que no todos los EPA llevados a cabo en nuestro país hubiesen sido remitidos a la AEMPS para su registro y en su caso autorización. Aunque es difícil cuantificar este hecho, existe un precedente limitado a un ámbito profesional concreto: los servicios de farmacia hospitalaria. Un estudio publicado en el año 2013 (142) analizó los estudios registrados por la AEMPS que fueron promovidos por servicios de farmacia hospitalaria para determinar su calidad. A su vez, se compararon los resultados obtenidos con los datos correspondientes a estudios igualmente promovidos por servicios de farmacia hospitalaria pero publicados en la revista *Farmacia Hospitalaria* (principal medio de comunicación en esta especialidad en nuestro país). Ninguno de los estudios publicados que fueron identificados en la publicación fue remitido a la AEMPS para su registro. La comparación entre los estudios registrados y no registrados mostró que los primeros presentaban una calidad metodológica mayor respecto a los segundos, sobre todo en lo referido al cálculo del tamaño muestral (42,8% vs. 19,2% , $p < 0,05$) y la presencia de grupo control (27,3% vs. 3,8%, $p = 0,0072$).

Estos datos presentan tres posibles lecturas: que los estudios que no se registran en la AEMPS y por tanto incumplen la normativa lo hacen porque presentan menor calidad metodológica, y la causa principal de dicho incumplimiento sea evitar las posibles objeciones que pudiera presentar la administración para su realización; y una segunda lectura, por la que los estudios que cumplen la normativa adquieren mayor calidad metodológica debido a las aportaciones que las diferentes administraciones sanitarias realizan en los procedimientos de clasificación y en su caso evaluación para determinar su autorización o denegación.

Y por último, que no sean registrados por parte de los promotores por desconocimiento de la normativa.

En cualquiera de las situaciones anteriores, se podría aventurar que los estudios no registrados tendrían igual o menor calidad que los registrados. Al desconocer si el hecho de obviar el registro por la AEMPS es diferencial entre los diferentes períodos evaluados, es difícil aventurar el posible impacto que haya podido tener sobre los resultados obtenidos, y por tanto, sobre las conclusiones de la investigación. No obstante, teniendo en cuenta el elevado número de estudios registrados por la AEMPS (en especial en el período 4), no parece razonable pensar que el porcentaje de estudios que ha incumplido la normativa y por tanto no haya sido registrado en la AEMPS sea elevado.

Otra limitación que presenta esta investigación es que para determinar el impacto de la normativa no se ha tenido en cuenta el factor tiempo. Es decir, no se ha cuantificado la tendencia natural que hubiese tenido la calidad metodológica y ética de los protocolos de los estudios sin que se hubiese implementado la normativa sobre EPA. Por decirlo de otro modo, no se ha seleccionado un grupo de estudios que se desarrollaran en paralelo a los registrados por la AEMPS y por tanto pudieran actuar como comparador. No obstante, no se ha localizado ninguna investigación que, para un período similar al fijado en esta investigación, evaluase los estudios registrados en otro país de nuestro ámbito que no presentase normativa sobre EPA y que por tanto permitiera corregir el efecto que este factor pudiera tener sobre los resultados.

Aunque los análisis llevados a cabo por Waller PC. y col. (34) y von Jenssen y col. (41) se podrían considerar un grupo comparador externo, presenta una dificultad importante: ambos análisis evaluaron la calidad de los estudios únicamente en la etapa posterior a la entrada en vigor de la normativa en Reino Unido y Alemania respectivamente. Al no conocer la situación de la que se partía, no conocemos si ésta era similar a la observada en España, y a su vez se desconoce el impacto neto de las normativas evaluadas. Por ello, aunque la comparación de las tres series se considera de gran valor y se presenta en la discusión, no resuelve la limitación mencionada.

Entre las limitaciones también se puede incluir que para muchos de los estudios no se conoce si finalmente fueron llevados a cabo. Por ello, no es posible

averiguar si la calidad de los estudios que finalmente se realizan es diferente a la de los estudios que no se inician por diferentes motivos. Adicionalmente, un análisis que añadiría información relevante sobre la calidad de los estudios incluidos sería determinar el impacto bibliométrico que han tenido, es decir, conocer cuales han llegado a publicar sus resultados en revistas científicas. Aunque en el presente trabajo se ha analizado el porcentaje de estudios para los que se ha recibido en la AEMPS notificación de su publicación (ya sea en revistas científicas o en congresos científicos), dicho análisis se considera incompleto y sería deseable tener en el futuro una visión más global de este aspecto.

En cuanto a la evaluación del impacto de las diferentes características de los estudios en las decisiones de las autoridades competentes, el número de comunidades autónomas para las que se pudo realizar la evaluación cuantitativa fue reducido, ya que para el resto no fue posible por no disponer de suficiente número de decisiones. Los resultados obtenidos podrían no ser extrapolables a la totalidad de comunidades autónomas.

Por último, cabe mencionar una limitación adicional. Consiste en la posibilidad de que los protocolos de los estudios no reflejaran fielmente la actuación real del promotor, investigadores y monitores a la hora de llevar a cabo el estudio. A su vez, en esta investigación no se han valorado las posibles mejoras introducidas en los protocolos mediante las correspondientes modificaciones (relevantes o no relevantes) que se hayan podido producir una vez registrado el estudio. No obstante, dado que no se tuvieron en cuenta estas modificaciones para ninguno de los estudios evaluados, este factor no se considera diferencial entre los diferentes períodos analizados.

7. CONCLUSIONES

La evaluación de los protocolos de todos los estudios posautorización de tipo observacional registrados en la AEMPS desde el año 2000 hasta 2011, ha permitido alcanzar las siguientes conclusiones:

1. El impacto global de la normativa sobre los EPA (que incluye la Circular 15/2002, Real Decreto 1344/2007 y la Orden SAS/3470/2009), ha tenido resultados positivos, mejorado la calidad metodológica y ética de los estudios y reduciendo el uso promocional de los mismos.
2. El cambio más significativo se produjo con la normativa de 2002. Como contrapartida, y debido al mayor control administrativo que ello supuso, el número de estudios registrados se redujo de forma importante, especialmente aquellos diseñados como estudios de seguimiento prospectivo (precisamente los que mayor riesgo de uso promocional tenían).
3. El Real Decreto 1344/2007 no presentó un impacto claro sobre la calidad de los estudios, aunque su mayor contribución fue permitir la implementación de la normativa de desarrollo que se publicaría posteriormente.
4. La Orden SAS/3470/2009 introdujo el equilibrio necesario entre el mantenimiento de las mejoras de calidad alcanzadas y la recuperación del número de estudios registrados por la AEMPS. El ligero descenso en la calidad de algunos de los aspectos metodológicos en comparación con los resultados obtenidos tras la implementación de las dos normativas previas merece un estudio más detallado, pero parece atribuible en gran medida a la mayor presencia de investigadores independientes como promotores de los estudios.
5. Las denegaciones de los EPA por parte de la mayoría de las comunidades autónomas han disminuido a lo largo de los períodos estudiados, lo que debe interpretarse como un reflejo del incremento de la calidad de los protocolos de los estudios. No obstante, se observa una falta preocupante de concordancia en los resultados de la evaluación por parte de las diferentes comunidades autónomas.

6. La ligera mejora en la concordancia observada a lo largo de los períodos observados podría reflejar el resultado de distintas iniciativas tomadas por el Comité de Coordinación de Estudios Posautorización para armonizar los criterios de evaluación, pero esto debería reforzarse en un futuro inmediato.
7. No ha sido posible identificar factores comunes que fueran capaces de predecir de un modo independiente la autorización o denegación del estudio por parte de las comunidades autónomas para las que fue posible realizar este análisis, lo cual indica que las administraciones manejan criterios no solo dispares, sino también poco objetivables.
8. Estos datos hacen urgente la necesidad de impulsar un nuevo escenario de intervención administrativa más transparente, objetiva y eficiente que aporte seguridad a los promotores e investigadores de los estudios posautorización.
9. Ciertas características de los estudios registrados son mejorables, en especial en lo que se refiere a su diseño, la participación de más de un centro en la investigación y la difusión de los resultados del estudio. Todo ello indica que es todavía necesario realizar esfuerzos desde todas las instancias para poner en valor este tipo de estudios, que recogen los resultados de los medicamentos en las condiciones reales de uso.
10. La normativa española ha sido la primera en demostrar en el ámbito internacional un impacto positivo sobre el control del uso promocional de los EPA, mejorando a su vez la calidad de los estudios. No obstante, estos estudios presentan aún margen de mejora, y éste habrá de ser uno de los principales objetivos de los futuros cambios legislativos que se produzcan.

BIBLIOGRAFÍA

1. International standards for registry of clinical trials. World Health Organization; 2012 [último acceso 28 de febrero de 2014]; 1st:[Disponible en: http://www.who.int/iris/bitstream/10665/76705/1/9789241504294_eng.pdf].
2. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern Epidemiology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008
3. Szklo M, Nieto J. Epidemiología Intermedia: Conceptos y aplicaciones. Primera ed. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, S.A.; 2003.
4. Pharmacoepidemiology. 4th ed. Strom BL, coordinador. Chichester: J. Wiley; 2005.
5. De La Fuente Honrubia C, De Abajo Iglesias FJ, Garcia Del Pozo J, Vargas Castrillon E. Estudios postautorización de tipo observacional en España: justificación y bases de una nueva normativa. Med Clin (Barc). 2010 May 8;134(13):605-11.
6. Macias Saint-Gerons D, De La Fuente Honrubia C, Montero Corominas D. Non-interventional post-authorisation studies in Europe. An opportunity for improvement. BMJ; 2012 [último acceso 27 de febrero de 2014]; Disponible en: <http://www.bmj.com/content/344/bmj.e3974?tab=responses>.
7. Considerations on the definition of non-interventional trials under the current legislative framework ("clinical trials directive"2001/20/EC). European Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP); 2011 [último acceso 27 de febrero de 2014]; Disponible en: <http://www.encepp.eu/publications/documents/ENCePPinterpretationofnoninterventionalstudies.pdf>
8. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. N Engl J Med. 2000 Jun 22;342(25):1887-92.
9. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. BMJ. 1996 May 11;312(7040):1215-8.

10. Lawson DH. Post-marketing surveillance in the UK (1984). *Br J Clin Pharmacol.* 1986;22 Suppl 1:71S-5S.
11. Rossi AC, Knapp DE, Anello C, O'Neill RT, Graham CF, Mendelis PS, et al. Discovery of adverse drug reactions. A comparison of selected phase IV studies with spontaneous reporting methods. *JAMA.* 1983 Apr 22-29;249(16):2226-28.
12. Hasford J, Lamprecht T. Company observational post-marketing studies: drug risk assessment and drug research in special populations--a study-based analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998 Jan;53(5):369-71.
13. Ligthelm RJ, Borzi V, Gumprecht J, Kawamori R, Wenying Y, Valensi P. Importance of observational studies in clinical practice. *Clin Ther.* 2007;29 Spec No:1284-92.
14. Rico-Villademoros F, Pita Calandre E. Estudios observacionales con medicamentos. En: Hernández Herrero G, Moreno González A, Zaragoza García F, Porras Chavarino A, coordinadores. *Tratado de Medicina Farmacéutica.* 1ª ed. Madrid: Medica Panamericana D.L.; 2010. p. 299-318.
15. Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet.* 2002 Jan 19;359(9302):248-52.
16. Szklo M, Nieto J. Falta de validez: sesgo. *Epidemiología Intermedia: Conceptos y aplicaciones.* 1ª ed: Ediciones Díaz de Santos, S.A.; 2003. p. 109-54.
17. Arenas-Fernandez J, Fernandez-Martin JL, Cannata-Andia JB, Martinez-Cambor P. Estudios observacionales: el azar y otros dioses. *Med Clin (Barc).* 2014 Jan 21;142(2):80-4.
18. Hernan MA, Robins JM. Estimating causal effects from epidemiological data. *J Epidemiol Community Health.* 2006 Jul;60(7):578-86.
19. de Abajo Iglesias FJ, Gil MJ, Bryant V, Timoner J, Oliva B, Garcia-Rodriguez LA. Upper gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs, other drugs and interactions: a nested case-control study in a new general practice database. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Mar;69(3):691-701.
20. Johansson S, Wallander MA, de Abajo Iglesias FJ, Garcia Rodriguez LA. Prospective drug safety monitoring using the UK primary-care General Practice

Research Database: theoretical framework, feasibility analysis and extrapolation to future scenarios. *Drug Saf.* 2010 Mar 1;33(3):223-32.

21. Silverman SL. From randomized controlled trials to observational studies. *Am J Med.* 2009 Feb;122(2):114-20.

22. Pérez-Gutthán S, García Rodríguez LA, De Abajo Iglesias FJ, Varas-Lorenzo C, Gutiérrez Cornejo L, Castellsague J. Farmacoepidemiología. La epidemiología aplicada a la seguridad y gestión de medicamentos y al desarrollo farmacéutico. En: Hernández Herrero G, Moreno González A, Zaragoza García F, Porras Chavarino A, coordinadores. *Tratado de Medicina Farmacéutica*. 1ª ed. Madrid: Medica Panamericana D.L.; 2010. p. 649-60.

23. Vandembroucke JP. Why do the results of randomised and observational studies differ? *BMJ.* 2011;343:d7020.

24. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module VIII – Post-authorisation safety studies. European Medicines Agency & Heads of Medicines Agencies.; 2012 [actualizado 25 abril 2013; último acceso 27 febrero de 2014]; Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/02/WC500123204.pdf.

25. Tubach F, Lamarque-Garnier V, Castot A. Role of the post-marketing authorisation studies in drug risk surveillance: specifications and methodologies. *Therapie.* 2011 Jul-Aug;66(4):355-62, 47-54.

26. Raine J, Wise L, Blackburn S, Eichler HG, Breckenridge A. European perspective on risk management and drug safety. *Clin Pharmacol Ther.* 2011 May;89(5):650-4.

27. Kiri VA. A pathway to improved prospective observational post-authorization safety studies. *Drug Saf.* 2012 Sep 1;35(9):711-24.

28. Rayón Iglesias P, De La Fuente Honrubia C, Segovia Muñoz E, Montero Corominas D. Contribución de las distintas fuentes de información a la toma de decisiones reguladoras en farmacovigilancia. *XI Jornadas de Farmacovigilancia*; Bilbao. 2011.

29. McNaughton R, Huet G, Shakir S. An investigation into drug products withdrawn from the EU market between 2002 and 2011 for safety reasons and the evidence used to support the decision-making. *BMJ Open*. 2014;4(1):e004221.
30. Alexander GC. Seeding trials and the subordination of science. *Arch Intern Med*. 2011 Jun 27;171(12):1107-8.
31. Norvell MJ, Anderson RJ. Concerns with postmarketing surveillance. *Am J Hosp Pharm*. 1984 Jan;41(1):54, 6.
32. Guidelines on postmarketing surveillance. Joint committee of ABPI, BMA, CSM, and RCGP. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988 Feb 6;296(6619):399-400.
33. Notes of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics. *Clin Pharm Ther*. 1990;48(5):598-.
34. Waller PC, Wood SM, Langman MJ, Breckenridge AM, Rawlins MD. Review of company postmarketing surveillance studies. *BMJ*. 1992 Jun 6;304(6840):1470-2.
35. Ebrahim S, Dickinson E, Dickinson R, Horobin J. Postmarketing surveillance studies. *BMJ*. 1992 Jul 25;305(6847):257.
36. Fletcher AP. Postmarketing surveillance studies. *BMJ*. 1992 Jul 25;305(6847):257.
37. Waller PC, Wood SM, Breckenridge AM, Rawlins MD. Why the Safety Assessment of Marketed Medicines (SAMM) guidelines are needed. *Br J Clin Pharmacol*. 1994 Aug;38(2):93.
38. Guidelines for company-sponsored Safety Assessment of Marketed Medicines (SAMM) guidelines. Medicines Control Agency, Committee on Safety of Medicines, Royal College of General Practitioners, British Medical Association and Association of the British Pharmaceutical Industry (November 1993). *Br J Clin Pharmacol*. 1994 Aug;38(2):95-7.
39. Joint recommendations of the Federal Institute for Drugs and Medical Devices and of the Paul-Ehrlich-Institut for planning, conducting and analysis of non-interventional studies draft version from 9 May 2007 to comment by the professional public: Federal Institute for Drugs and Medical Devices, Paul-Ehrlich-Institut. 2007.

40. Recommendations of the Federal Institute for Drugs and Medical Devices and of the Paul-Ehrlich-Institut for planning, conducting and analysis of non-interventional studies: Federal Institute for Drugs and Medical Devices, Paul-Ehrlich-Institut. 2010.
41. von Jeinsen BK, Sudhop T. A 1-year cross-sectional analysis of non-interventional post-marketing study protocols submitted to the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM). *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Jul;69(7):1453-66.
42. de Abajo Iglesias FJ, Frias J, Garijo B, Lopo CR. Cual es la finalidad de los estudios de eficacia no controlados en fase IV? *Med Clin (Barc)*. 1989 Jun 3;93(1):38-9.
43. Porta Serra M. Los ensayos clínicos de fase IV: por qué, cuándo y cómo: apuntes para una reflexión sobre el futuro de la farmacoepidemiología en España. . En: García Alonso F, Bakke O, coordinadores. *Metodología del Ensayo Clínico*1991.
44. Kessler DA. Drug promotion and scientific exchange. The role of the clinical investigator. *N Engl J Med*. 1991 Jul 18;325(3):201-3.
45. Kessler DA, Rose JL, Temple RJ, Schapiro R, Griffin JP. Therapeutic-class wars--drug promotion in a competitive marketplace. *N Engl J Med*. 1994 Nov 17;331(20):1350-3.
46. Blue BA. Drug promotion and scientific exchange. *N Engl J Med*. 1992 Jan 9;326(2):133; author reply 4.
47. Ozols RF. Drug promotion and scientific exchange. *N Engl J Med*. 1992 Jan 9;326(2):134.
48. Blackwell RE. Drug promotion and scientific exchange. *N Engl J Med*. 1992 Jan 9;326(2):133; author reply 4.
49. Wilbur RS. Drug promotion and scientific exchange. *N Engl J Med*. 1992 Jan 9;326(2):133-4.
50. Vogel RM. Drug promotion and scientific exchange. *N Engl J Med*. 1992 Jan 9;326(2):134.

51. Hoberman D. Drug promotion. *N Engl J Med*. 1995 Apr 13;332(15):1031; author reply 3.
52. La Puma J. Drug promotion. *N Engl J Med*. 1995 Apr 13;332(15):1031; author reply 3.
53. Inman WH, Pearce G. Prescriber profile and postmarketing surveillance. *Lancet*. 1993 Dec 11;342(8885):1491.
54. Vandenburg M. Postmarketing surveillance. Is not used to promote products. *BMJ*. 1994 Sep 3;309(6954):608.
55. Voss S, Harris F. Postmarketing surveillance. *BMJ*. 1994 Jul 16;309(6948):194.
56. Gale EA. Post-marketing studies of new insulins: sales or science? *BMJ*. 2012;344:e3974.
57. Yudkin JS. Post-marketing observational trials and catastrophic health expenditure. *BMJ*. 2012;344:e3987.
58. Post-marketing observational studies: my experience in the drug industry. *BMJ*. 2012;344:e3990.
59. Goodle F. More marketing than science. *BMJ*. 2012;344:e4269.
60. Michel MC. Post-marketing studies can make important contributions to medical knowledge. *BMJ*. 2012;345:e4740.
61. Fretheim A, Oxman AD. International variation in prescribing antihypertensive drugs: its extent and possible explanations. *BMC Health Serv Res*. 2005 Mar 11;5(1):21.
62. Andersen M, Kragstrup J, Sondergaard J. How conducting a clinical trial affects physicians' guideline adherence and drug preferences. *JAMA*. 2006 Jun 21;295(23):2759-64.
63. Hill KP, Ross JS, Egilman DS, Krumholz HM. The ADVANTAGE seeding trial: a review of internal documents. *Ann Intern Med*. 2008 Aug 19;149(4):251-8.

64. Edelman JM. ADVANTAGE: science first, marketing second. *Ann Intern Med.* 2008 Nov 18;149(10):773; author reply -4.
65. Sox HC, Rennie D. Seeding trials: just say "no". *Ann Intern Med.* 2008 Aug 19;149(4):279-80.
66. Rabin A. ADVANTAGE: Merck does say "no". *Ann Intern Med.* 2008 Nov 18;149(10):774.
67. Greenland P, Lloyd-Jones D. Critical lessons from the ENHANCE trial. *JAMA.* 2008 Feb 27;299(8):953-5.
68. Krumholz SD, Egilman DS, Ross JS. Study of neurontin: titrate to effect, profile of safety (STEPS) trial: a narrative account of a gabapentin seeding trial. *Arch Intern Med.* 2011 Jun 27;171(12):1100-7.
69. Código español de buenas prácticas de promoción de medicamentos y de interrelación de la industria farmacéutica con los profesionales sanitarios: Farmaindustria. 2010.
70. Norris P, Herxheimer A, Lexchin J, Mansfield P. Drug promotion what we know, what we have yet to learn. *Reviews of materials in the WHO/HAI database on drug promotion: World Health Organization and Health Action International.* 2005.
71. Circular 18/90 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios En: De Abajo Iglesias FJ, Madurga M, Olalla J, Palop R, coordinadores. *La Farmacovigilancia en España.* 1ª ed. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 1992. p. LIII-V.
72. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos BOE num. 114, de 13 de mayo de 1993. p. 14346-64.
73. Notice to applicants III/5944/954: Committee for Proprietary Medicinal Products, Commission of the European Communities. 1995.
74. Circular 31/95. Guía para la Industria Farmacéutica en España: Farmaindustria. 1995.

75. CPMP/PhWP/108/99. Notice to Marketing Authorization Holders. Pharmacovigilance Guidelines: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 1999.
76. Circular 4/2000 de 24 de abril. Procedimientos de comunicación en materia de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano entre la industria farmacéutica y la Agencia Española del Medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2000 [último acceso 27 de febrero de 2014]; Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/documentos/docs/circular_4-2000.zip.
77. Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE num. 173, de 20 de julio de 2002. p. 26876–82.
78. Circular 15/2002 de 10 de octubre. Procedimientos de comunicación en materia de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano entre la industria farmacéutica y el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2002 [último acceso 27 de febrero de 2014]; Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/documentos/docs/CIRCULAR_15-2002_2.zip.
79. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. DOCE num. 121 de 1 de mayo de 2001. p. 34-44.
80. ORDEN SCO/3461/2003, de 26 de noviembre, por la que se actualiza el anexo II del Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE núm. 297, de 12 de diciembre de 2003. p. 44292-316.
81. Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de Uso humano fabricados industrialmente. BOE num. 157, de 2 de julio de 1993. p. 20161-85.

82. Directiva 2003/63/CE de la Comisión, de 25 de junio de 2003, que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. DOCE num. 159, de 27 de junio de 2003. p. 46-93.
83. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE num. 33 de 7 de febrero de 2004. p. 5429-43.
84. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios. BOE num. 178, de 27 de julio de 2006. p. 28122-65.
85. Volume 9A of the rules governing medicinal products in the European Union: Pharmacovigilance for medicinal products for human use. Londres: Eudralex. 2009.
86. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008 Feb;17(2):200-8.
87. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. BOE num. 159, de 4 de julio de 2007. p. 28826-48.
88. Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano. BOE num. 262, de 1 de noviembre de 2007. p. 44631-40.
89. 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. BOE num 310, de 25 de diciembre de 2009. p. 109761-75.
90. Documento de preguntas y respuestas sobre estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano y sobre la aplicación de la orden SAS/3470/2009. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2011 [actualizado 25 de julio de 2012; último acceso 28 de febrero de 2014]; Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PAFAQ-estudios-PA_orden-SAS-3470-2009.pdf.
91. Instrucciones para la solicitud de clasificación de estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano. Agencia Española de

Medicamentos y Productos Sanitarios; 2011 [último acceso 28 de febrero de 2014]; Disponible en:

http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/instrucciones-clasificacion_estudios-PA.pdf.

92. Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. DOCE num. 348, de 31 de diciembre de 2010. p. 74-99.

93. Reglamento 1235/2010 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, 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. DOCE num. 348, de 31 de diciembre de 2010. p. 1-16.

94. Reglamento de Ejecución 520/2012 de la Comisión, de 19 de junio de 2012, sobre la realización de las actividades de farmacovigilancia previstas en el Reglamento (CE) n o 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo y en la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo. DOCE num. 159, de 20 de junio de 2012. p. 5-25.

95. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE num. 179, de 27 de julio de 2013 de 2013. p. 55066-92.

96. Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos. DOCE num. 281, de 23 de noviembre de 1995. p. 31-50.

97. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE num. 298, de 14 de diciembre de 1999. p. 43088-99.

98. 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. BOE num. 274, de 15 de noviembre de 2002. p. 40126-32.
99. Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 3 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. BOE num. 17, de 19 de enero de 2008. p. 4103–36.
100. Código Tipo de Farmaindustria de Protección de Datos personales en el ámbito de la Investigación Clínica y de la Farmacovigilancia: Farmaindustria. 2009.
101. 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 para investigación biomédica. BOE num. 290, de 2 de diciembre de 2011. p. 128434-54.
102. Real Decreto 190/1996, de 9 de febrero, por el que se aprueba el Reglamento Penitenciario. Texto consolidado. BOE num. 40, de 15 de febrero de 1996. p. 5380-435.
103. Trabajos, estudios e investigaciones en el medio penitenciario. Dirección General de Instituciones Penitenciarias; 2011 [último acceso 27 de febrero de 2014]; Disponible en:
<http://www.institucionpenitenciaria.es/web/export/sites/default/datos/descargables/instruccionesCirculares/c-2005-11.pdf>.
104. Cabrero Feliu L, de Abajo Iglesias FJ, de la Fuente Honrubia C, Serrano Castro MA. Rutas administrativas y requisitos éticos y legales en la investigación biomédica con seres humanos en España: una guía para investigadores. Med Clin (Barc). 2012 Jun 30;139(3):118-25.
105. Vicente Sanchez M, Gonzalez Bermejo D, Macias Saint-Gerons D, de la Fuente Honrubia C. Normativa de los estudios posautorización de tipo observacional en España. Farm Hosp. 2013 Nov-Dec;37(6):530-3.

106. García del Pozo J, de Abajo Iglesias FJ. Estudios posautorización de tipo observacional en España: situación administrativa. ICB Digital. 2004;24(Julio).
107. Decreto 102/2005, de 26 de abril, por el que se regula la realización de estudios post-autorización de tipo observacional con medicamentos. BOPV num. 108, de 9 de junio de 2005. p. 11019-32.
108. Orden de 30 de julio de 2008, de la Consejera de Salud y Consumo, por la que se regulan los estudios post autorización de tipo observacional con medicamentos en la Comunidad Autónoma de Aragón. BOA num. 148, de 17 de julio de 2008. p. 18797-99.
109. Orden de 12 de abril de 2010, de la Consejera de Salud y Consumo, por la que se regulan los estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos en la Comunidad Autónoma de Aragón. BOA num. 82, de 29 de abril de 2010. p. 10909-11.
110. Decreto 232/2002, de 17 de septiembre por el que se regulan los órganos de ética e investigación sanitarias y los de ensayos clínicos en Andalucía. BOJA num. 122, de 19 de octubre de 2002. p. 20339-52.
111. Orden de 25-11-2004, de la Consejería de Sanidad, de las autorizaciones de los estudios observacionales post-autorización en Castilla-La Mancha. DOCM num. 32, de 9 de diciembre de 2004. p. 20821-32.
112. Orden de 21/09/2010, de la Consejería de Salud y Bienestar Social, por la que se regulan los estudios postautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano en Castilla-La Mancha. DOCM num. 209, de 28 de octubre de 2010. p. 49976-92.
113. Orden 730/2004, de 30 de junio, del Consejero de Sanidad y Consumo, por la que se establecen los requisitos para la realización de estudios postautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano en la Comunidad de Madrid. B.O.C.Madrid num. 165, de 13 de julio de 2004. p. 6-11.
114. Decreto 73/2009, de 5 de junio, del Consell, por el que se regula la gestión de ensayos clínicos y estudios post-autorización observacionales con medicamentos y productos sanitarios. DOCV num. 6031, de 9 de junio de 2009. p. 1-15.

115. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013 Nov 27;310(20):2191-4.
116. International Ethical Guidelines for Epidemiological Studies. Genova: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2009.
117. 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 4 de abril de 1997. BOE num.251, de 20 de octubre de 1999. p. 36825–30.
118. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research. Estrasburgo: Consejo de Europa; 2005 [último acceso 4 de abril de 2014]; Disponible en: <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/195.htm>.
119. De Abajo Iglesias FJ, Madurga Sanz M, Rodríguez Pascual A, Martín-Serrano García G, Maciá Martínez MA. La farmacovigilancia en España. En: Hernández Herrero G, Moreno González A, Zaragoza García F, Porrás Chavarino A, coordinadores. Tratado de Medicina Farmacéutica. 1ª ed. Madrid: Medica Panamericana D.L.; 2010. p. 605-20.
120. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Oslo: Who Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2012 [último acceso 25 de Febrero de 2014]; Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
121. Nunez E, Steyerberg EW, Nunez J. [Regression modeling strategies]. Rev Esp Cardiol. 2011 Jun;64(6):501-7.
122. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. Educational and psychological measurement. 1960;20:10.
123. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977 Mar;33(1):159-74.
124. Fleiss J. Measuring nominal scale agreement among many raters. Psychological Bulletin. 1971;76(5):5.
125. Cuzick J. A Wilcoxon-type test for trend. Stat Med. 1985 Jan-Mar;4(1):87-90.

126. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Types of epidemiologic studies. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008 p. 87-99.
127. Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology. ENCePP; 2010 [actualizado 18 de junio de 2013; último acceso 28 de febrero de 2014]; Disponible en: http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/documents/ENCePPGuideofMethStandardsinPE_Rev2.pdf.
128. Grimes DA, Schulz KF. Descriptive studies: what they can and cannot do. *Lancet*. 2002 Jan 12;359(9301):145-9.
129. Mangione-Smith R, Elliott MN, McDonald L, McGlynn EA. An observational study of antibiotic prescribing behavior and the Hawthorne effect. *Health Serv Res*. 2002 Dec;37(6):1603-23.
130. Ruiz Antorán B, Cabrera García L. Los estudios observacionales desde el punto de vista del investigador. *ICB Digital*. 2004;23:2-6.
131. Marqués C. Estudios post-autorización: una necesidad real. *ICB Digital*. 2004;25:2-5.
132. Gálvez M, De Pablo I. Los estudios observacionales postautorización desde el punto de vista del Comité Ético de Investigación Clínica. *ICB Digital*. 2005;28:2-7.
133. Gálvez M, De Pablo I, Guerra L. Conclusiones de la Jornada "Estudios post-autorización de tipo observacional con medicamentos: ¿una carrera de obstáculos o un paseo científico relajado? *ICB Digital*. 2005;35:15-8.
134. Sábada B. A propósito de los estudios con fármacos tras la comercialización, ¿obligaciones o prohibiciones? *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2003;26:2-6.
135. Elkebir S, Bayle D, Muller D. Expected Timelines To Set-Up an Observational Study in Europe: Example of 4 Pharmaco-Epidemiological Registries. 28th International Conference on Pharmacoepidemiology; Barcelona. 2011.

136. Zafrilla BP, Garcia del Pozo J, Ros AA, de Abajo Iglesias FJ. Calidad de los estudios postautorización de tipo observacional registrados en España antes de su regulación. *Med Clin (Barc)*. 2006 Apr 29;126(16):607-10.
137. de la Fuente Honrubia C, Macias Saint-Gerons D, Vargas Castrillon E, de Abajo Iglesias FJ. Estudios postautorización de tipo observacional en España: impacto de la regulación del año 2002. *Med Clin (Barc)*. 2010 Sep 18;135(9):423-7.
138. Catala-Lopez F, Garcia-Altes A, Alvarez-Martin E, Genova-Maleras R, Morant-Ginestar C. Does the development of new medicinal products in the European Union address global and regional health concerns? *Popul Health Metr*. 2010;8:34.
139. Duijnhoven RG, Straus SM, Raine JM, de Boer A, Hoes AW, De Bruin ML. Number of patients studied prior to approval of new medicines: a database analysis. *PLoS Med*. 2013;10(3):e1001407.
140. ENCePP checklist for study protocols. ENCePP; 2009 [actualizado 14 de enero de 2013; último acceso 27 de febrero de 2014]; Disponible en: http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/documents/ENCePPChecklistforStudyProtocols.doc.
141. Bernard C, Molina Figueras X. Estudios postautorización en España: marco legal, problemáticas y posibles soluciones. *Med Clin (Barc)*. 2009 Nov 7;133(17):676-81.
142. Gonzalez Bermejo D, Vicente Sanchez MP, Pozuelo Gonzalez C, Macias Saint-Gerons D, Greciano Greciano V, de la Fuente Honrubia C. Calidad ética y metodológica de los estudios posautorización de tipo observacional promovidos por Servicios de Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp*. 2013 Nov-Dec;37(6):482-8.

ANEXOS

ANEXO 1. CIRCULAR Nº 18/90, DE 21 DE NOVIEMBRE, DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS

Existe un acuerdo general sobre la utilidad de realizar estudios de farmacovigilancia o de postcomercialización o de fase IV con medicamentos comercializados (aunque estos tres términos no pueden considerarse sinónimos, sus límites no están perfectamente definidos y existe un gran solapamiento entre ellos, por lo que se considera útil hacer referencia a los tres).

Son bien conocidas las limitaciones de los ensayos clínicos en fases I-II-III y de los sistemas de notificación voluntaria, por lo que con cierta frecuencia se considera imprescindible complementarlos con estudios de postcomercialización. La mayoría de estos estudios pretenden, fundamentalmente, estudiar alguno de los siguientes cinco grandes tipos de cuestiones: 1) efectos de los medicamentos a largo plazo, sean efectos que aparecen tras un uso prolongado o bien efectos que se manifiestan sólo tras un largo período de latencia; 2) efectos farmacológicos infrecuentes, que sólo pueden estudiarse con precisión en grupos de población muy numerosos; 3) la efectividad terapéutica en condiciones asistenciales reales; 4) la eficacia en nuevas indicaciones terapéuticas, particularmente en el manejo de las enfermedades crónicas y en el campo de la prevención primaria y secundaria; y 5) factores modificadores de la eficacia, tales como la polimedicación, la gravedad de la enfermedad o factores relacionados con el estilo de vida.

Lamentablemente, en los últimos años han proliferado una serie de estudios publicitarios disfrazados de estudios de farmacovigilancia que han creado confusión entre los profesionales sanitarios, a la vez que han ido en detrimento de la realización de verdaderos estudios de farmacovigilancia realizados con una metodología rigurosa.

En esta situación la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios siguiendo las recomendaciones de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia ha creído necesario establecer las presentes directrices que, sin tener un carácter

vinculante, puedan servir de orientación para aquellos Laboratorios Farmacéuticos e investigadores que deseen realizar estudios de farmacovigilancia.

La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y la Comisión Nacional de Farmacovigilancia consideran que estas Directrices son un primer paso hacia la optimización de estas actividades de investigación, e invitan a todos los sectores involucrados a remitir comentarios y sugerencias.

DIRECTRICES

1. Los estudios de farmacovigilancia deben plantearse para intentar resolver alguna cuestión clínicamente relevante acerca de la relación beneficio-riesgo de un medicamento. Estos estudios son por tanto un medio para resolver algo y no un objetivo en sí mismos. No se considera adecuado realizar estudios de postcomercialización de forma indiscriminada o por argumentos de tipo general, tales como "conocer mejor el perfil de reacciones adversas del medicamento". Los estudios de farmacovigilancia son clínica, sanitaria y científicamente absurdos cuando no existe una hipótesis innovadora, relevante y bien definida que sea factible poner a prueba.
2. En algunas ocasiones, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios puede exigir el compromiso de realizar estudios "ad hoc" como condición necesaria para el registro de un nuevo medicamento. En tales ocasiones establecerá las circunstancias y temporalidad en que se realizará un estudio concreto de postcomercialización.
3. No es aceptable la realización de estudios de farmacovigilancia sin una metodología definida previamente y que responda a los criterios generalmente aceptados por la comunidad científica internacional. Existen habitualmente pocos argumentos para realizar estudios meramente descriptivos, ya que no suelen aportar datos nuevos al conocimiento del medicamento, pudiendo interferir además con los sistemas establecidos de notificación voluntaria.
4. Para responder a las hipótesis planteadas se considera necesaria la realización de estudios analíticos, bien sean observacionales o experimentales. Sólo estos últimos reciben el nombre de ensayos clínicos y están sometidos, por tanto, a la legislación vigente sobre la materia. El hecho de que el fármaco esté comercializado no exime del cumplimiento de los preceptos legales establecidos.
5. Se considera aconsejable la utilización complementaria de técnicas

farmacoeconómicas, tales como análisis coste-utilidad y el análisis coste-efectividad.

6. Los estudios de farmacovigilancia deben ir apoyados por un documento que explicita en detalle los objetivos del estudio, la persona responsable del estudio, la metodología a utilizar, la estructura organizativa, la hoja de recogida de datos y los controles de calidad a que éstos se someterán y el plan de análisis. No es aceptable la realización de un estudio en base únicamente a la hoja de recogida de datos. Debe prestarse especial atención al cálculo del tamaño de la muestra y a las cuestiones relacionadas con la factibilidad del estudio.

7. Los protocolos de los estudios postcomercialización que no sean ensayos clínicos serán comunicados a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios a efectos informativos.

8. El Laboratorio Farmacéutico o el grupo de investigación que realice la comunicación citada en el punto anterior podrá requerir, si lo desea, una opinión sobre el protocolo remitido.

9. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios podrá requerir los resultados obtenidos de los estudios que le hayan sido comunicados, los cuales deberán ser publicados a través de los canales científicos habituales.

10. Los profesionales sanitarios participantes en los estudios deben exigir una copia del protocolo con los detalles explicitados en el punto 6, así como recibir notificación de los resultados globales obtenidos.

11. La participación en estos estudios no exime de la comunicación de efectos adversos a través del programa de notificación voluntaria del Sistema Español de Farmacovigilancia.

12. Los Centros Regionales y el Centro Coordinador de Farmacovigilancia actuarán como centros consultivos para aquellos profesionales sanitarios que tengan dudas sobre la pertinencia de su participación en un estudio determinado.

13. En ningún caso los estudios de postcomercialización podrán suponer una inducción a la prescripción de una determinada Especialidad Farmacéutica, debiendo respetar, en su caso, los preceptos establecidos en el Real Decreto 3451/1977 sobre promoción, información y publicidad de los Medicamentos y Especialidades Farmacéuticas.

ANEXO 2. NOTICE TO APPLICANTS III/5944/954

(...)

CHAPTER V

INTRODUCTION

It is well-recognised that there is a continuous need to monitor the safety of medicines as they are used in clinical practice. Spontaneous reporting schemes provide important early warning signals of potential drug hazards and also provide a means of continuous surveillance. Formal studies to evaluate safety may also be necessary, particularly in the confirmation, characterisation and quantification of possible hazards identified at an earlier stage of drug development. Such studies may also be useful in identifying previously unsuspected reactions.

SCOPE OF GUIDELINES

These Guidelines apply to the conduct of studies sponsored by the pharmaceutical industry which evaluate the safety of marketed products:

1. The encompass all company sponsored studies which are carried out to evaluate the safety of marketed medicines. This includes studies where the medicine is provided by the sponsoring company and those where it is prescribed in the normal way, both in general practice and in the hospital setting.
2. They provide a framework whereby a variety of data collection methods can be used to evaluate the safety of marketed medicines. Whilst it is recognised that the study design used need to be tailored to particular drugs and hazards, the guidelines define the essential principles to be applied in a variety of situations. The study methods in this field continue to develop and therefore there will be a need to regularly review these guidelines to ensure that they reflect advances made in the assessment of drug safety.

DEFINITION OF A POST-MARKETING SAFETY STUDY

a) A post-marketing safety study is defined as “a formal investigation conducted for the purpose of assessing the clinical safety of marketed medicine(s) in routine clinical practice”

b) Any study of a marketed medicine which has the evaluation of clinical safety as a specific objective is included. The Guidelines relate principally to those studies where there is a known safety issue under investigation and/or when the numbers of patients to be included in the study will add significantly to the existing safety data for the product(s). Smaller studies conducted primarily for other purposes should not be considered to be post-marketing safety studies. However, if a study which is not conducted for the purpose of evaluating safety unexpectedly identifies a hazard, the manufacturer would be expected to inform the relevant regulatory authorities immediately and the section of these guidelines covering liaison with regulatory authorities would thereafter apply.

c) In cases of doubt as to whether or not a study comes under the jurisdiction of the guidelines the company should discuss the intended protocol with the relevant regulatory authorities of the member state(s) in which the study is to be conducted.

SCOPE AND OBJECTIVES OF POST-MARKETING SAFETY STUDIES

a) Studies may be conducted for the purpose of identifying previously unrecognised safety issues (hypothesis-generation) or to investigate possible hazards (hypothesis-testing in order to substantiate causal association). They may also be conducted to quantify established adverse reactions and to identify risk factors.

b) Situations where studies may be appropriate include:

1. for a medicine with a novel chemical structure or novel mode of action
2. Where there is uncertainty as to the clinical relevance of a toxic effect in animals
3. Where there is uncertainty as to the side-effect profile
4. Where there is a need to better quantify adverse effects identified in clinical trials and elucidate risk factors
5. Where there is a highly specific use requiring specialist monitoring

c) A variety of designs may be appropriate including observational cohort studies, case-surveillance or case-control studies. Clinical trials involving systematic allocation of treatment (for example, randomisation) may also be used to evaluate the safety of marketed products. Such clinical trials should also comply with the guidelines on GCP.

d) The design to be used will depend on the objectives of the study, which must be clearly defined in the study protocol. Any specific safety concerns to be investigated should be identified in the protocol and explicitly addressed by the proposed methods.

DESIGN OF STUDIES

Observational cohort studies:

a) The population studied should normally be as representative as possible of the general population of users, and be unselected unless specifically targeted by the objectives of the study (for example a study of the elderly). Exclusion criteria should be limited to the contraindications stated in the data sheet or SPC. In prospective studies the doctors involved in the study should be provided with the data sheet or SPC for all products to be used. Where the product is used outside the indications of the SPC at the discretion of the prescribing doctor, such patients should be included in the analysis of the study findings.

b) Observational cohort studies should normally include appropriate comparator group(s). The comparator group(s) will usually include patients with the disease/indication(s) relevant to the primary study drug and such patients will usually be treated with alternative therapies.

c) The medicinal product(s) should be prescribed in the usual manner, for example on a form written by the responsible physician or through the usual hospital procedures.

d) Patients must not be prescribed particular medicines in order to include them in observational cohort studies since this is unethical.

e) The decision to prescribe a drug must not be clearly separated from the decision to include that patient in the study. The justification for using the medicine must be recorded by the prescribing doctor in the patient's records within the study documents.

f) The protocol should stipulate the maximum number of patients to be entered by a single doctor. N patient should be prospectively entered into more than one study simultaneously.

Case control studies:

g) Case-control studies are usually conducted retrospectively. Comparison is made between the drug exposure of cases with the disease/event of interest and appropriate controls without the disease/event. The study design should attempt to account for known sources of bias and confounding.

Case-surveillance:

h) The purpose of case-surveillance is to study patients with diseases which are likely to be drug-related and to ascertain drug exposure. Companies who sponsor such studies should liaise particularly closely with the relevant regulatory authorities in order to determine the most appropriate arrangements for the reporting of cases.

Clinical trials:

i) Large clinical trials ("Phase IV studies") are sometimes useful in the investigation of post-marketing safety issues and these may involve random allocation to treatment. In other respects, an attempt should be made to study patients under as normal conditions as possible. Exclusion criteria should normally be limited to contraindications in the data sheet or summary of product characteristics (SPC) unless they are closely related to the particular objectives of the study. Clinical trials should also adhere to the guidelines on GCP.

CONDUCT OF STUDIES

a) Responsibility for the conduct of the study shall be vested in the company's medical department under the supervision of designated monitor(s) sited in the member state(s) in which the study is to be conducted, and whose names shall be recorded in the study documents.

b) Where a study is performed for a company by an agent, named medical practitioner(s) registered in the relevant member state(s) shall be identified by the agent to supervise the study and liaise with the company's medical department.

c) Consideration should be given to the appointment of an independent advisory group(s) to monitor the data and oversee the study.

LIAISON WITH REGULATORY AUTHORITIES

- a) Companies proposing to perform a post-marketing safety study are advised to discuss the draft protocol at an early stage with the relevant regulatory authorities or independent experts. Particular consideration should be given to specific safety issues which may require investigation. National legislative requirements should be taken into account in those member states where such legislation exists.
- b) Before the study commences a protocol must be finalised which explains the aims and objectives of the study, the methods to be used (including statistical analysis) and the record keeping which is to be maintained. The company shall submit the protocol plus any proposed communications to doctors to the relevant regulatory authorities at least three months before the planned start of the study. The authority may comment as necessary. The responsibility for the conduct of the study will, however, rest with the sponsoring pharmaceutical company.
- c) The company should inform the relevant regulatory authorities when the study has commenced and provide a brief report on its progress every six months, or as requested by the authorities.
- d) The usual regulatory requirements for reporting of suspected adverse reactions must be fulfilled. Companies should ensure that they are notified of suspected serious adverse reactions and should report these to the relevant regulatory authorities within 15 days of receipt. Minor adverse reactions and events which are not suspected by the investigator to be adverse reactions should not be reported individually, but they should be summarised in the final report.
- e) A final report on the study should be sent to the relevant regulatory authorities within 3 months of follow up being completed. Ideally this should be a full report by a brief preliminary report within 3 months followed by a full report within 6 months of completion of the study would normally be acceptable. The findings of the study should be submitted for publication.
- f) In the case of products licensed through the centralised procedures, protocols, progress reports and final reports should also be sent to the Central European Agency.
- g) Companies should follow guidelines on the content of protocols, progress reports and final reports which are given at Annexes A, B & C.

PROMOTION OF MEDICINES

- a) Post-marketing safety studies should not be conducted for the purposes of promotion.
- b) No inducement for a doctor to participate in a post-marketing safety study should be offered, requested or given.

ETHICAL ISSUES

- a) The highest possible standards of professional conduct and confidentiality must always be maintained. The patient's right to confidentiality is paramount. The patient's identity in the study documents should be codified, and only authorised persons have admittance to identifiable personal details if data verification procedures demand inspection of such details. Identifiable personal details must always be kept in confidence. See also Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the EC (III/3979/88-EN).
- b) Responsibility for the retrieval of information from personal medical records lies with the medical practitioner(s) responsible for the patient's care. Such information should be directed to the medical practitioner nominated by the company or agent, who is thereafter responsible for the handling of such information.
- c) Reference to a Research Ethics Committee is required if patients are to be approached for information, additional investigations are to be performed, or if it is proposed to allocate patients systematically to treatments.

PROCEDURE FOR COMPLAINTS

A post-marketing safety study which gives cause for concern should be referred to the relevant regulatory authorities or, if appropriate, to other bodies within member states which are deemed to have the matter within their remit.

REVIEW OF GUIDELINES

The Pharmacovigilance Working Party of CPMP will review these guidelines as necessary.

ANNEX A.

SUGGESTED CONTENT OF PROTOCOLS

The protocol should be provided to all doctors who express an intention to participate in the study. It should also be provided to the appropriate regulatory authorities along with other study documentation (e.g. letters to doctors, record forms) not less than one month before the start of the study. The protocol should contain the following information:

INTRODUCTION

Brief background to the drug, its pharmacological actions, therapeutic use and proposed authorised indications. Specific safety issues to be investigated (if any) should be stated

OBJECTIVES OF THE STUDY

These should be explicit and addressed by the design and methods

STUDY DESIGN

This should characterise the study according to the following:

- a) Type of study (e.g. cohort, case-control, etc..)
- b) Prospective or retrospective
- c) Use of comparator groups

METHODS

This should explain the following:

- a) Suitability of patients for inclusion in the study
- b) Method of recruitment of patients and information required at entry
- c) The follow-up schedule and information required at each visit
- d) Methods for transmission of data to the company with provision of specific reporting forms as an Annex

ANALYSIS OF THE DATA

This should provide a brief plan of the analyses proposed

REPORTING OF SERIOUS SUSPECTED ADVERSE DRUG REACTIONS

Procedures for reporting of adverse reactions by doctors to the company and by the company to the appropriate regulatory authorities should be outlined

PAYMENTS TO DOCTORS

COMPANY CONTACT PERSON(S)

ANNEX B

SUGGESTED CONTENT OF PROGRESS REPORTS

1. Tabulation of numbers of patients identified as suitable for the study, patients entered and patients followed-up
2. Estimate of overall exposure to study drug(s) in patient-years
3. Status of all patients who have completed the study e.g. on/off treatment, deceased, lost to follow-up.
4. Tabulation of the reasons for stopping treatment during the study
5. Individual listing of causes for each death and case hospitalised
6. Table of all SERIOUS adverse events (numerical form plus a line-listing)

N.B. If there are multiple study drugs, data should be reported for each drug separately. Generally only the data listed above should be included. Other information should not be included without prior discussion with the appropriate regulatory authorities. After the review of the report, regulatory authorities may request additional information.

ANNEX C

SUMMARY

Brief description of the study objective(s), methods, main findings and general conclusions

REPORT OF THE DATA

Please be concise and use tables wherever possible. Generally only the data listed below should be included in the report. Other information should not be included without prior discussion with the appropriate regulatory authorities. After

review of the report, regulatory authorities may request additional information. If there are multiple study drugs, data should be reported for each drug separately and appropriate comparisons made.

1. Tabulation of numbers and demographic details of patients identified as suitable for the study, patients entered and patients followed-up
2. Tabulation of indications for the study drug(s), indicators of disease severity and duration, summary of previous treatment(s)
3. Treatment(s) given, route, doses, mean duration of treatment.
4. Estimate of overall exposure to study drug(s) in patient-years
5. Concomitant medical conditions (summary data)
6. Concomitant treatment (summary data)
7. Status of all patients at exit e.g. on/off treatment, deceased, lost to follow-up
8. Tabulation of the reasons for stopping treatment during the study
9. Individual listing of causes for each death and case hospitalised
10. Table of all adverse events (in numerical form)
11. Table of all suspected adverse reactions divided in to serious and non-serious with a line-listing for serious ADRs
12. Further information in relation to events of pre-specified interest, sub-groups of interest, analyses of possible risk factors for ADRs

DISCUSSION

A brief commentary on the main findings, focused on:

1. Any new hazards which may have been identified
2. Previously recognized adverse reactions
3. Patterns of drug usage with possible safety implications

Safety issues which may require further study should be discussed.

ACTION PROPOSED

The company should indicate, in general terms, whether or not they propose to take any action as a consequence of the study findings. In particular, whether there is a need for further study or changes to the product particulars (data sheet, or SPC, labelling, patient information leaflet)...

(...)

ANEXO 3. CIRCULAR 15/2000 DE LA AEMPS

(...)

Capítulo 5. Estudios de Seguridad posautorización (ESPA) promovidos por compañías farmacéuticas

Un ESPA es un estudio farmacoepidemiológico o un ensayo clínico realizado de acuerdo a las condiciones de uso establecidas en la Ficha Técnica, con el objetivo de identificar o cuantificar un aspecto concreto del perfil de seguridad de un medicamento autorizado. Se considerará también un ESPA al estudio en el que el número de pacientes a incluir pueda añadir información relevante a los datos de seguridad ya existentes del medicamento.

Las disposiciones que siguen son de aplicación a los ESPA promovidos de forma completa o parcial por una Compañía farmacéutica en los que el medicamento es suministrado por el Laboratorio promotor o bien prescrito en la forma habitual, tanto en el ámbito hospitalario como en el de atención primaria.

En línea con lo establecido desde 1990 mediante la Circular nº 18/90 de la DGFP, y tal como se recoge en las directrices europeas, y siempre para garantizar los objetivos científicos de los ESPA, se establecen los siguientes cauces de relación entre los Laboratorios farmacéuticos y las Autoridades reguladoras:

a) Se recomienda discutir el protocolo del estudio con las autoridades reguladoras (técnicos de la División de FE y FV (AEM)), y expertos independientes, en fases precoces del mismo

b) El protocolo del estudio, junto con el material informativo que se envía a los profesionales sanitarios, se presentará en la AEM, dirigido a la Div. de FE y FV. al menos un mes antes del inicio previsto del estudio

c) La compañía comunicará la fecha efectiva de comienzo del estudio y enviará un informe de seguimiento cada seis meses, o antes si así se solicita. Asimismo la Compañía informará de forma inmediata sobre cualquier incidencia relevante (interrupción, modificación sustancial del protocolo...) que pueda producirse en el transcurso del estudio. Todas estas comunicaciones se presentarán en la AEM e irán dirigidas a la Div. de FE y FV

d) Se cumplirán los requisitos de notificación de RA detectadas durante el estudio y establecidos en secciones precedentes (ver sección 3)

e) La compañía presentará en la AEM un informe final del estudio entre los tres y seis meses siguientes a su finalización. Dicho informe se dirigirá a la División de FE y FV

f) Se recomienda que todos los protocolos de los ESPA sean sometidos a la consideración de un Comité Ético de Investigación Clínica, siendo esto obligatorio cuando se solicita información de forma directa al paciente o se realizan pruebas adicionales fuera de la práctica clínica habitual, o bien cuando los tratamientos se asignen de forma sistemática...

(...)

ANEXO 4. INFORME DE LA COMISIÓN ASESORA EN MATERIA DE EPA DEL COMITÉ DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

INFORME SOBRE LOS PROCEDIMIENTOS DE EVALUACIÓN Y CONTROL A EMPLEAR CON LOS ESTUDIOS POSAUTORIZACIÓN

Comisión Asesora del Comité de Seguridad de Medicamentos

Presidente: Joan Ramón Laporte. Institut Català de Farmacologia

Vocal 1: Agustín Gómez de la Cámara. Comité de Seguridad de Medicamentos

Vocal 2: José Antonio Sacristán. Laboratorios Eli Lilly

Ponente: Francisco José de Abajo. Agencia Española del Medicamento

Calendario

Revisión CSMUH –primer borrador-	21 de marzo de 2001
Escrutinio público	15 de junio de 2001
Finalización prevista para envío de sugerencias	15 de septiembre de 2001

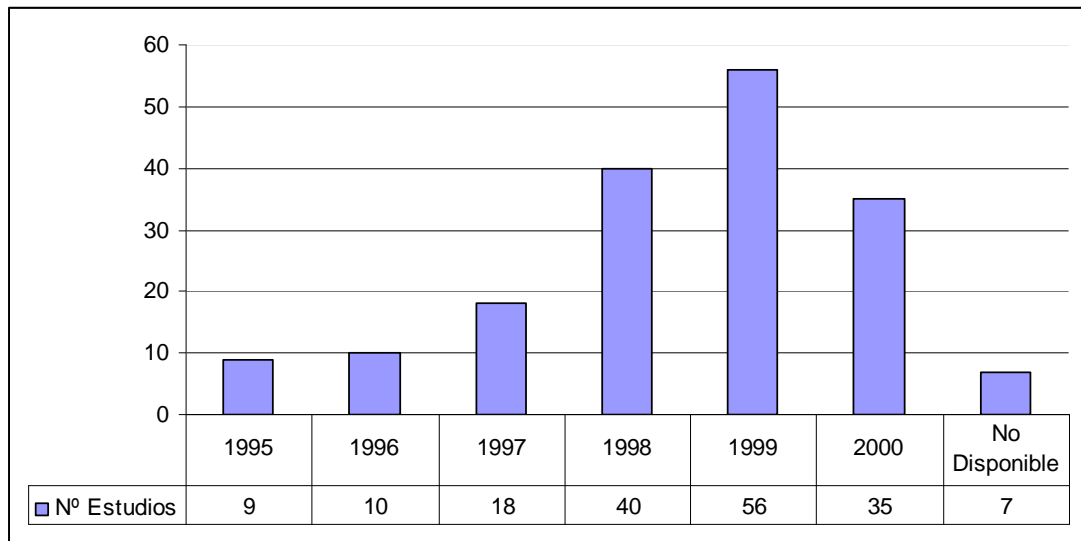
Versión 2

1 de junio de 2001

(...)

2. Análisis de la situación:

Desde 1995 hasta junio de 2000, se habían recibido en la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia un total de 175 estudios de posautorización, el 75% de los cuales se presentaron en los tres últimos años. Este incremento considerable debe atribuirse sin duda a las directrices de farmacovigilancia de la Unión Europea (figura)



Para evaluar las características de los estudios se extrajo una muestra de 26 protocolos de entre los presentados. Los aspectos más destacados son los siguientes:

1. Sólo el 31% (8 de 26) de los estudios de posautorización son primariamente de seguridad, y de estos la mayoría plantean hipótesis inespecíficas
2. El ámbito del estudio es mayoritariamente extrahospitalario
3. Ninguno es internacional
4. El médico es la fuente de la información en todos los casos
5. El diseño más utilizado es el del estudio de seguimiento, prospectivo y no controlado (22 estudios de los 26)

6. Los criterios de selección se establecen de acuerdo con la ficha técnica en la mitad de los estudios, no siendo valorable en la otra mitad
7. El tamaño muestral mediano previsto en el protocolo fue de 1.093 pacientes; una cuarta parte preveía incluir más de 5.000 pacientes
8. El número de médicos sólo pudo valorarse en 12 estudios y oscilaba entre 6 y 2.000 (mediana 250)
9. El seguimiento previsto por paciente oscila entre 1 semana y 12 meses siendo la mediana de 3,5 meses
10. La duración prevista de los estudios en la mitad de los estudios es inferior a 6 meses
11. En sólo el 20% está previsto solicitar el consentimiento informado al paciente y ninguno planteaba la posibilidad de remitir el protocolo para su revisión a un CEIC
12. Los evaluadores consideraron que la aportación científica del estudio sería pequeña en 12, dudosa en 7 y ninguna en 7. Para ningún estudio se consideró que su aportación científica iría a ser relevante
13. Finalmente, para 21 de los 26 estudios los evaluadores consideraron que las condiciones del estudio eran propicias para una inducción a la prescripción

En suma, el número de estudios posautorización presentados a la AEMPS se ha incrementado considerablemente, pero la calidad de los mismos sigue siendo baja. Por otra parte, se da la situación perversa de que los promotores exhiben la presentación del protocolo en la AEM como un aval hacia el estudio.

La situación de los estudios posautorización es vivida con cierta ansiedad por parte de las entidades gestoras del Sistema Nacional de Salud que los perciben como estrategias que incrementan el gasto farmacéutico. Para evitarlo, algunas de ellas han propuesto medidas de control muy intervencionistas, lo cual podría ser contraproducente para la investigación posautorización, que la Comisión Asesora considera fundamental. Esta posición puede tener dos tipos de efectos imprevistos:

que por demasiado exigente no sea aplicable en la práctica, y que se traduzca en diferencias normativas entre las diferentes comunidades autónomas.

Del análisis de situación, la Comisión Asesora concluye que las directrices europeas parecen insuficientes y que está justificado, por tanto, elaborar unos procedimientos con cierto rango legal que incentiven la realización de estudios posautorización con interés científico y al tiempo disuadan a las compañías farmacéuticas de las prácticas promocionales encubiertas. Los procedimientos que se elaboren deberían ser satisfactorios para las entidades gestoras, los profesionales sanitarios y las propias compañías farmacéuticas.

(...)

ANEXO 5. REAL DECRETO 711/2002, DE 19 DE JULIO, POR EL QUE SE REGULA LA FARMACOVIGILANCIA DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

(...)

CAPÍTULO V

De los estudios posautorización

Artículo 18. Régimen aplicable.

1. Los estudios posautorización deberán tener como finalidad el complementar la información obtenida durante el desarrollo clínico de los medicamentos previo a su autorización. No se planificarán, realizarán o financiarán estudios posautorización con la finalidad de promover la prescripción de los medicamentos.
2. Los estudios posautorización de tipo observacional se llevarán a cabo de acuerdo con las condiciones que establezcan las Administraciones sanitarias en el ámbito de sus competencias.
3. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado anterior, la Agencia Española del Medicamento mantendrá un registro de las propuestas de estudio posautorización de tipo observacional que, de acuerdo con lo establecido en el apartado 2, precisen de una autorización previa. A tal efecto, el promotor del estudio deberá remitir a la Agencia Española del Medicamento una copia del protocolo del estudio, y, cuando proceda, deberá comunicar el inicio efectivo del estudio y remitir los informes de seguimiento y el informe final.
4. Cuando el estudio post-autorización, de conformidad con lo previsto en el artículo de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, tenga carácter de ensayo clínico y no de estudio observacional, no se registrará por lo dispuesto en el presente capítulo, sino que le resultará de aplicación la normativa específica sobre ensayos clínicos.

(...)

ANEXO 6. CIRCULAR 15/2002 DE LA AEMPS

(...)

1. Antecedentes y base legal

Los estudios post-autorización se consideran necesarios para la obtención de un conocimiento que los ensayos clínicos controlados realizados durante el desarrollo clínico de los medicamentos no aportan. Dicho conocimiento es fundamental para orientar la práctica clínica y favorecer un uso racional de los medicamentos. Cabe reconocer, por otra parte, que con harta frecuencia los estudios post-autorización han servido de instrumento para la promoción encubierta de su uso (estudios de siembra).

El Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la Farmacovigilancia para medicamentos de uso humano, en su artículo 18, prohíbe expresamente este tipo de prácticas promocionales encubiertas y establece que las administraciones sanitarias, en el ámbito de sus competencias, deben regular las condiciones por las que se realizarán dichos estudios, al objeto de favorecer los que tengan verdadero interés científico e impedir los que tengan un fin puramente promocional. Este mandato debe desarrollarse a través de normativas específicas por cada una de las comunidades autónomas (CC.AA.) con competencias en ejecución de la legislación sobre productos farmacéuticos. A la Agencia Española del Medicamento le asigna dicho Real Decreto la responsabilidad de mantener un registro común para todo el Estado de todas las propuestas de estudio que se soliciten.

Con la finalidad de establecer una normativa homogénea, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) decidió, de acuerdo con las CC.AA., elaborar unas directrices que sirvieran de guía o referencia para los desarrollos normativos de las diferentes CC.AA. en esta materia.

Para la elaboración de estas directrices se ha tenido en cuenta lo estipulado en el Volumen 9 de las Normas sobre Medicamentos de la Unión Europea, aunque su ámbito de aplicación excede el establecido en dichas Normas.

2.Ámbito de aplicación de las directrices

Las directrices se aplican a todos los estudios post-autorización de tipo observacional que se realicen con medicamentos de uso humano. No obstante, solo será aplicable el procedimiento de registro y control previsto en el apartado 6 a los estudios de seguimiento prospectivos¹ (ver definiciones). Los estudios post-autorización que respondan a otro tipo de diseño, no serán objeto de dicho procedimiento pero habrán de tener en cuenta lo referido en el apartado 5 sobre consideraciones éticas.

Cuando un estudio post-autorización, de conformidad con lo previsto en el artículo 59 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, tenga carácter de ensayo clínico, no se registrará por lo dispuesto en las presentes directrices sino que le resultará de aplicación la normativa específica sobre ensayos clínicos.

3. Definiciones

Datos de carácter personal: Cualquier información concerniente a personas físicas identificadas o identificables.

Procedimiento de disociación: Todo tratamiento de datos personales de modo que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable.

Estudio post-autorización: Cualquier estudio realizado con medicamentos según las condiciones de su Ficha Técnica autorizada o bien en condiciones normales de uso².

¹ Queda a discreción de las comunidades autónomas la ampliación de este procedimiento a otro tipo de estudios

²Para que un estudio sea considerado como tal, el medicamento o los medicamentos deben ser el factor de exposición fundamental investigado.

Estudio observacional: Estudio en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones normales de la práctica clínica. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por un protocolo de ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

Estudio post-autorización de tipo observacional: Estudio epidemiológico que cumple las condiciones de ser post-autorización y observacional.

Estudio post-autorización observacional de seguimiento: Todo aquel estudio post-autorización de tipo observacional en el que los pacientes son seleccionados por su exposición a un determinado medicamento y son después seguidos durante un período de tiempo suficiente en relación con el acontecimiento de interés. Se consideran *prospectivos* cuando el periodo de estudio es posterior al inicio de la investigación y *retrospectivos* cuando el periodo de estudio es todo él anterior al inicio de la investigación.

Fuente de información: Origen de los datos que se utilizan para la realización del estudio.

4. Objetivos de los estudios post-autorización

El objetivo de los estudios post-autorización es generar información adicional sobre los efectos de los medicamentos, así como las características relacionadas con su utilización, en las condiciones habituales de la práctica clínica, en aquellas indicaciones para las que fueron autorizados, con el fin de completar la información obtenida durante las fases I, II y III y contribuir a su mejor utilización. Más concretamente, los estudios post-autorización pueden realizarse con alguno de los siguientes fines:

- a. Determinar la efectividad de los fármacos, es decir sus efectos beneficiosos en las condiciones de la práctica clínica habitual, así como los factores modificadores de la misma, tales como el incumplimiento terapéutico, la polimedición, la gravedad de la

- enfermedad, presencia de enfermedades concomitantes, grupos especiales (ancianos, niños, etc.), o los factores relacionados con el estilo de vida.
- b. Identificar y cuantificar los efectos adversos del medicamento, en especial los no conocidos antes de la autorización, e identificar los posibles factores de riesgo. Con frecuencia, esto solo podrá estudiarse con precisión en grupos amplios de población y durante tiempos de observación prolongados.
 - c. Obtener nueva información sobre los patrones de utilización de medicamentos (dosis, duración del tratamiento, utilización apropiada) y sobre su eficiencia, es decir la relación entre los resultados sanitarios y los recursos utilizados, utilizando para ello análisis farmacoeconómicos, tales como los de coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio o comparación de costes.
 - d. Conocer los efectos de los medicamentos desde la perspectiva de los pacientes (calidad de vida, satisfacción con los tratamientos recibidos, etc.),

5. Consideraciones éticas

Para que un estudio sea éticamente justificable debe estar bien diseñado y cumplir con los principios éticos básicos contenidos en la Declaración de Helsinki.

Todos los estudios post-autorización de tipo observacional deben ser sometidos a la consideración de un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) acreditado, a excepción de aquellos estudios que se realicen mediante la utilización de registros ya existentes que no contengan datos de carácter personal (ver definiciones).

En los estudios que requieran entrevistar al sujeto o en aquellos en los que, utilizando otras fuentes de información, no sea posible adoptar un procedimiento de disociación seguro, se solicitará el consentimiento informado de los sujetos, el cual podrá ser otorgado de forma oral ante testigo o por escrito. Cuando la obtención del consentimiento informado requiera poner en marcha medios desproporcionados que hagan inviable el estudio, el CEIC valorará la posibilidad de realizar una excepción al mismo. En todo caso, para aplicar esta excepción el estudio debe

considerarse de indudable interés para la salud pública y el riesgo para el sujeto de investigación (incluyendo el riesgo de vulnerar la confidencialidad de sus datos) debe ser mínimo. Cuando los sujetos sean menores o incapaces se solicitará el consentimiento informado de los tutores legales.

El promotor y los investigadores del estudio deben garantizar la confidencialidad de los datos de los sujetos y velar porque se cumpla en todo momento con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Los estudios post-autorización de tipo observacional están exentos de la obligatoriedad de suscripción de un seguro.

Cuando se trate de un estudio post-autorización de seguimiento prospectivo, el promotor y el investigador coordinador deberán expresar específicamente en el protocolo los procedimientos que se emplearán para garantizar que la realización del estudio no modificará los hábitos de prescripción del médico, o de dispensación del fármaco (en caso de medicamentos que no requieran prescripción). La prescripción del medicamento habrá de seguir los cauces habituales. Si se considera necesario un suministro del medicamento diferente al habitual, deberá justificarse apropiadamente en el protocolo.

Los investigadores deberán asegurarse de que su participación en el estudio no interfiere con sus cometidos asistenciales.

Los investigadores podrán recibir una compensación proporcional al tiempo y responsabilidades adicionales dedicadas al estudio, sin perjuicio de las normas internas de las entidades empleadoras de los investigadores relativas a esta cuestión. La percepción económica habrá de ser, en todo caso, explícita y transparente. Su participación en el estudio habrá de ser libre, voluntaria e independiente.

6. Procedimientos de registro y control para los estudios post-autorización de seguimiento prospectivos

6.1. Identificación de los responsables del estudio

En todos los estudios deben identificarse las figuras del promotor y el investigador coordinador como responsables últimos de la investigación.

Es *promotor* de un estudio post-autorización toda aquella persona física o jurídica que tiene interés en su realización y asume las siguientes obligaciones:

- a) Firmar con el investigador coordinador el protocolo y cualquier modificación del mismo.
- b) Suministrar a los investigadores el protocolo y la ficha técnica de los medicamentos a estudiar.
- c) Remitir el protocolo al Comité Ético de Investigación Clínica.
- d) Presentar el protocolo del estudio y los informes de seguimiento y final, en los plazos establecidos y comunicar, en su caso, la interrupción y las razones de la misma.
- e) Entregar copia del protocolo y de los documentos que acrediten el seguimiento de los procedimientos establecidos en las presentes directrices a los responsables de las entidades proveedoras de servicios de atención a la salud donde se vaya a realizar el estudio.
- f) Comunicar las sospechas de reacciones adversas graves que surjan a lo largo del estudio al punto de contacto designado por el órgano competente en materia de farmacovigilancia de la comunidad autónoma donde haya ocurrido y a la Agencia Española del Medicamento
- g) Identificar las fuentes de financiación del estudio

El promotor designará a un *monitor* como vínculo entre él y los investigadores. Su principal obligación es asegurarse de que el estudio se está realizando conforme a lo exigido en el protocolo. Para ello, podrá realizar cuantas comprobaciones considere necesarias a los investigadores.

Los profesionales sanitarios que contribuyan al estudio recogiendo información serán considerados como *investigadores*. Son obligaciones de éstos:

- a) Firmar un compromiso en el que se reconocen como investigadores del estudio y afirman que conocen el protocolo y están de acuerdo con él en todos sus términos.

- b) Informar a los sujetos de investigación y obtener su consentimiento.
- c) Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta respondiendo de su actualización y calidad ante las auditorias oportunas.
- d) Notificar al promotor los acontecimientos adversos según se establezca en el protocolo.
- e) Respetar la confidencialidad de los datos del sujeto.
- f) Facilitar las auditorias del monitor y las inspecciones de las autoridades sanitarias.
- g) Saber responder de los objetivos, metodología básica y significado de los resultados del estudio ante la comunidad científica y profesional.
- h) Informar de su participación en el estudio a los responsables de la dirección del centro al que pertenece.

Es investigador coordinador el profesional sanitario que dirige científicamente el estudio. Son obligaciones específicas del **investigador coordinador** las enumeradas anteriormente más las siguientes:

- a) Firmar el protocolo y cualquier modificación del mismo junto con el promotor.
- b) Corresponsabilizarse con el promotor de la elaboración de los informes de seguimiento y finales.
- c) Contribuir a difundir los resultados del estudio, en colaboración con el promotor.
- d) No firmar ningún contrato que contenga cláusulas de secreto sobre eventuales resultados del estudio, ni comprometerse a no difundir los hallazgos de la investigación, evitando en todo caso poner a riesgo la integridad del estudio (por ejemplo, por la publicación de resultados parciales de un investigador o un centro).

6.2. Protocolo

Los protocolos de los estudios post-autorización de seguimiento prospectivos deben recoger, de forma general, los siguientes aspectos:

1. Resumen

Identificación del promotor y dirección

Título del estudio

Código del protocolo (según normas oficiales de codificación)

Investigador coordinador y dirección

Tipo de centros donde se prevé realizar el estudio

CEIC que lo evalúa (y una relación de los CEIC que no aprobaron el estudio con anterioridad, si procede)

Objetivo principal

Diseño

Enfermedad o trastorno en estudio

Datos de los medicamentos objeto de estudio

Población en estudio y número total de sujetos

Calendario

Fuente de financiación

2. Índice

3. Información general

Código

Título

Datos sobre el promotor/monitor

Datos sobre los investigadores y colaboradores (incluir relación completa en un anexo)

Centros y CC.AA. donde prevea realizarse (incluir relación completa en un anexo)

Duración prevista

4. Justificación del estudio: Revisión crítica de la literatura

5. Objetivos

6. Fuente de información y ámbito

7. Diseño del estudio

Definición de la población de estudio: criterios de selección

Período de observación

Descripción del tratamiento y definición de la exposición

Selección del grupo control

Predeterminación del tamaño muestral

8. Variables e instrumentos de medida. Definición y descripción de las mediciones

9. Análisis estadístico

10. Aspectos éticos

Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación

Hoja de información y formulario de consentimiento

Confidencialidad de los datos

Interferencia con los hábitos de prescripción del médico

11. Consideraciones prácticas

Plan de trabajo

Procedimientos de comunicación de reacciones adversas

Informes de seguimiento y final

Difusión de los resultados

Anexo 1: Cuaderno de recogida de datos

Anexo 2: Compromiso del investigador coordinador

Anexo 3: Conformidad del CEIC

Anexo 4: Ficha Técnica del medicamento investigado

Anexo 5: Hoja de información a los sujetos

Anexo 6: Formulario de consentimiento informado

Todos los protocolos deben identificarse con un código de 12 dígitos siguiendo las siguientes normas de codificación:

Posiciones 1-3: tres primeras letras del promotor

Posiciones 4-6: tres primeras letras del principio activo de interés (uno de ellos si hay más de uno)

Posiciones 7-10: año en curso

Posiciones 11-12: Número secuencial de 2 dígitos

Ejemplo: El promotor PANDORA desea hacer un estudio con el principio activo ACTIVINA, en el año 2002 siendo el cuarto que hace este año.

Código: PAN-ACT-2002-04

Solo se consignará un código por protocolo. Por ejemplo, si un mismo estudio se va a realizar en 4 comunidades autónomas, en todas ellas se identificará por el mismo código.

6.3. Autorización administrativa

El promotor presentará el protocolo del estudio, junto con el material informativo que se prevé enviar a los profesionales sanitarios, a los órganos competentes de las CC.AA. donde se vaya a realizar el estudio y simultáneamente a la AEM, una vez obtenida la conformidad de un CEIC acreditado. El promotor hará constar en el protocolo si el estudio se ha presentado con anterioridad a algún otro CEIC e informará del resultado de su evaluación.

La AEM mantendrá una base de datos común para todo el Estado, a la que tendrán acceso para consulta y, en su caso, carga de la información correspondiente, las CC.AA. En dicha base de datos constarán los aspectos administrativos y metodológicos fundamentales del estudio.

Los órganos competentes de las CC.AA. concernidas (lo que incluye a las entidades proveedoras de los servicios sanitarios) evaluarán la pertinencia del estudio. Si, sobre la base de dicha evaluación, se considera que el estudio carece de justificación, la comunidad autónoma a la que se haya solicitado autorización emitirá un informe desfavorable en el plazo máximo de 60 días naturales desde su recepción, salvo que se soliciten aclaraciones, en cuyo caso se parará el reloj del trámite administrativo. Si el dictamen es desfavorable, la comunidad autónoma informará de ello a la AEM, al promotor y al CEIC que aprobó el estudio.

Si pasados 60 días naturales desde la recepción del protocolo en la comunidad autónoma correspondiente, ésta no ha emitido informe desfavorable se dará por aprobado el estudio en el ámbito de dicha Comunidad. El promotor informará a los responsables de las entidades proveedoras de servicios de atención a la salud donde prevea llevarse a cabo el estudio y les entregará copia del protocolo y de los documentos que acrediten la aprobación por parte del CEIC y la presentación del mismo a las autoridades sanitarias.

El promotor comunicará la fecha efectiva de comienzo del estudio a los órganos competentes de las CC.AA. concernidas y a la AEM. Después enviará un informe de seguimiento anual o antes si así se solicita. Asimismo, el promotor informará de forma inmediata sobre cualquier incidencia relevante (interrupción, modificación sustancial del protocolo, problema grave de seguridad etc.) que pueda producirse en el transcurso del estudio. Todas estas comunicaciones se presentarán a los órganos competentes de las CC.AA. involucradas y a la AEM.

Las sospechas de reacciones adversas graves que se detecten durante el transcurso del estudio se notificarán al punto de contacto designado por el órgano competente en materia de farmacovigilancia de la comunidad autónoma donde haya ocurrido el caso y, simultáneamente, a la AEM, en el plazo máximo de 15 días naturales desde que se tuvo conocimiento de la sospecha de reacción adversa. Se utilizará para ello el formulario de notificación individual de sospechas de reacciones adversas incluido en la Circular de la AEM 15/2002 (Anexo III).

Entre los tres y seis meses después de la finalización del estudio, el promotor presentará a los órganos competentes de las CC.AA. concernidas y a la AEM un informe final del estudio.

Para la evaluación de los protocolos de los estudios y de los informes de seguimiento y finales, las CC.AA. podrán solicitar la colaboración de expertos, entre los que se encontrarán los técnicos correspondientes del Sistema Español de Farmacovigilancia y de la AEM.

Cualquier estudio post-autorización de seguimiento prospectivo que eluda los procedimientos arriba indicados deberá considerarse como *no autorizado*. La participación por parte de promotores y profesionales sanitarios en estudios *no autorizados* se considerará como falta y estará sujeta a la sanción administrativa correspondiente, sin perjuicio de las responsabilidades civiles, penales o de otro orden que puedan concurrir.

6.4. Inspecciones

El cumplimiento de las prescripciones legales relativas a los estudios post-autorización será verificado mediante inspecciones a los promotores, los investigadores y centros participantes, por parte de las autoridades competentes,

Las inspecciones podrán ser realizadas en el curso del estudio o bien después de su finalización. La documentación del estudio deberá ser conservada por parte del promotor y del investigador coordinador, al menos hasta que transcurran cinco años desde el informe final.

Durante la inspección estará presente la parte inspeccionada y una representación del promotor. Es responsabilidad de la parte inspeccionada facilitar la función del inspector y poner a su disposición los documentos y medios por éste solicitados. Los resultados de la inspección serán comunicados al promotor del

estudio en un plazo de sesenta días naturales. Si la Inspección considera necesario que la parte inspeccionada responda o proporcione aclaraciones, la parte inspeccionada dispondrá de treinta días naturales para contestar. Una vez que las respuestas o aclaraciones sean recibidas por el organismo inspector, éste dispondrá de treinta días naturales para la emisión del informe con la conclusión final de la inspección.

Los aspectos inspeccionados podrán ser, entre otros: cumplimiento del protocolo del estudio, existencia de un responsable, comprobación de los documentos fuente de la información, proceso de comunicación y aprobación por las autoridades sanitarias correspondientes, comunicación de reacciones adversas, conservación, dispensación y contabilidad de los medicamentos en estudio (si procede), sistemas informáticos empleados en el manejo de la información, confidencialidad, aspectos éticos, legales, etc.

7. Consideraciones finales

Los promotores de estudios post-autorización que adopten un diseño diferente a los estudios de seguimiento prospectivo tienen también la obligación de notificar las sospechas de reacciones adversas graves al punto de contacto designado por el órgano competente en materia de farmacovigilancia de la comunidad autónoma donde haya ocurrido el caso, así como a la Agencia Española del Medicamento, en el plazo máximo de 15 días naturales a contar desde que el promotor tuvo conocimiento de dicha sospecha. No obstante, en caso de que haya razones que desaconsejen una notificación individualizada de los casos se recomienda ponerse en contacto con el órgano competente en materia de farmacovigilancia de la comunidad autónoma donde vaya a hacerse el estudio, o bien con la Agencia Española del Medicamento si el estudio se prevé realizar en más de una comunidad autónoma.

(...)

**ANEXO 7. ORDEN SCO/3461/2003, DE 26 DE
NOVIEMBRE, POR LA QUE SE ACTUALIZA EL ANEXO
II DEL REAL DECRETO 767/1993, DE 21 DE MAYO,
POR EL QUE SE REGULA LA EVALUACIÓN,
AUTORIZACIÓN, REGISTRO Y CONDICIONES DE
DISPENSACIÓN DE ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS Y OTROS MEDICAMENTOS DE USO
HUMANO FABRICADOS INDUSTRIALMENTE**

(...)

Segundo. Estudios complementarios en las autorizaciones de comercialización.

1. El procedimiento para la realización de los estudios complementarios en el caso de autorizaciones de comercialización sometidas a condiciones especiales, en lo referente a autorización y control de los mismos, se regirá, por la normativa aplicable a los ensayos clínicos.
2. Las condiciones de realización de estos estudios se ajustarán a las condiciones que se establezcan en la autorización de comercialización.
3. Los resultados de los estudios serán remitidos a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o a la Agencia Europea de Evaluación de medicamentos, en su caso, dentro del plazo que se establezca en la autorización de comercialización.

(...)

ANEXO 8. REAL DECRETO 1344/2007, DE 11 DE OCTUBRE, POR EL QUE SE REGULA LA FARMACOVIGILANCIA DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

(...)

CAPÍTULO V

De los estudios posautorización

Artículo 19. Régimen aplicable

1. Los estudios post-autorización deberán tener como finalidad complementar la información obtenida durante el desarrollo clínico de los medicamentos previo a su autorización. Queda prohibida la planificación, realización o financiación de estudios post-autorización con la finalidad de promover la prescripción de los medicamentos.
2. Las Administraciones sanitarias establecerán de común acuerdo las condiciones en las que se llevarán a cabo los estudios post-autorización de tipo observacional con la finalidad de favorecer aquellos que puedan contribuir al conocimiento del medicamento o a mejorar la práctica clínica. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios coordinará las acciones que se realicen en este ámbito y establecerá un Comité de Coordinación de Estudios Post-autorización con participación de los representantes de todas las comunidades autónomas y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en el que se debatirán las directrices de los procedimientos comunes que cada comunidad ejecutará en su ámbito competencial. El funcionamiento de dicho Comité se registrará por las normas recogidas en la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de la Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, para los órganos colegiados.
3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá un registro de las propuestas de estudio post-autorización de tipo observacional, al que tendrán acceso los órganos competentes de las comunidades autónomas, e informará a cada promotor sobre los procedimientos a seguir en cada caso. A tal

efecto, el promotor del estudio deberá remitir a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios el protocolo del estudio.

4. Cuando el estudio posautorización, de conformidad con lo previsto en el artículo 58 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, tenga carácter de ensayo clínico y no de estudio observacional, no se regirá por lo dispuesto en este capítulo, sino que le resultará de aplicación el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano.

5. Cuando la realización de un estudio post-autorización de tipo observacional sea una condición establecida en el momento de la autorización de un medicamento, o bien constituya una exigencia de la autoridad competente para aclarar cuestiones relativas a la seguridad del medicamento, o forme parte del plan de gestión de riesgos que debe llevar a cabo el titular requerirá únicamente la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, según los procedimientos que se establezcan al efecto. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informará de estos estudios a las comunidades autónomas donde se vayan a realizar y los incluirá en el registro referido en el apartado 3.

6. Cuando se trate de estudios promovidos por las Administraciones sanitarias o financiados con fondos públicos, se establecerán procedimientos simplificados al objeto de facilitar su realización y que se acordarán en el Comité de Coordinación de Estudios Posautorización al que se refiere el apartado 2.

7. El promotor del estudio comunicará a las comunidades autónomas donde se vaya a realizar el estudio y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la fecha del inicio efectivo del estudio, y remitirá, cuando corresponda, los informes de seguimientos anuales y final, así como las enmiendas relevantes del protocolo.

8. En todo caso, el promotor de un estudio postautorización de seguridad tendrá en cuenta las directrices que se recogen en el Volumen 9A de las Normas sobre medicamentos en la Unión Europea.

(...)

ANEXO 9. 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

El Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, en su artículo 19 apartado 2 dispone que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establecerá un Comité de Coordinación de Estudios Posautorización. Dicho Comité contará con la participación de los representantes de todas las comunidades autónomas y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Así mismo, dicho artículo prevé que las administraciones sanitarias establecerán de común acuerdo las condiciones en las que se llevarán a cabo los estudios posautorización de tipo observacional, con la finalidad de favorecer aquellos que puedan contribuir al conocimiento del medicamento o a mejorar la práctica clínica, así como que las directrices de los procedimientos comunes que cada comunidad autónoma ejercerá en su ámbito competencial, serán objeto de debate en el citado comité.

En cumplimiento de lo anteriormente expuesto, el Comité de Coordinación de Estudios Posautorización, fue constituido con fecha 24 de septiembre de 2008, procediendo en ejercicio de sus funciones a adoptar unas directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

Mediante esta orden se publican las «Directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano», que establecen los procedimientos comunes que cada comunidad autónoma ejecutará en su ámbito competencial, con el fin de facilitar su difusión y conocimiento.

En su tramitación se ha obtenido el informe preceptivo de la Agencia Española de Protección de Datos, y han sido oídos los sectores afectados y consultadas las comunidades autónomas.

En su virtud y previa aprobación de la Vicepresidenta Primera del Gobierno y Ministra de la Presidencia, dispongo:

Artículo único. *Publicación de las Directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.*

Esta orden tiene por objeto publicar las Directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, que figuran como anexo a la misma, y que han sido adoptadas por el Comité de Coordinación de Estudios Posautorización, en el ejercicio de sus funciones.

Disposición final primera. *Título competencial.*

Esta orden tiene carácter de legislación de productos farmacéuticos a los efectos previstos en el artículo 149.1.16ª de la Constitución.

Disposición final segunda. *Entrada en vigor.*

La presente orden entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Madrid, 16 de diciembre de 2009. La Ministra de Sanidad y Política Social, Trinidad Jiménez García-Herrera.

ANEXO

Directrices de estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano

1. Antecedentes y base legal

Los estudios posautorización se consideran necesarios para la obtención de un conocimiento que los ensayos clínicos controlados realizados durante el desarrollo clínico de los medicamentos no aportan. Dicho conocimiento es fundamental para orientar la práctica clínica y favorecer un uso racional de los medicamentos.

El Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regulaba la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Circular 15/2002 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) constituyeron un primer paso en el control de estos estudios y en la garantía de los fines de los mismos. En este real decreto se prohibía expresamente la utilización de estudios posautorización como este tipo de prácticas promocionales encubiertas y se establecía que las administraciones sanitarias, en el ámbito de sus competencias, debían regular las condiciones en las que se realizarían dichos estudios, al objeto de favorecer los que tuvieran verdadero interés científico e impedir aquellos con fines promocionales. Este mandato se desarrolló a través de normativas específicas por cada una de las comunidades autónomas (CC.AA.) con competencias en ejecución de la legislación sobre productos farmacéuticos, que tomaron como referencia el anexo VI de la citada Circular 15/2002. A la AEMPS le asignaba dicho real decreto la responsabilidad de mantener un registro común para todo el Estado de todas las propuestas de estudio que se solicitaran. Dicho registro (base de datos GESTO) está operativo desde 2003 y es accesible para todas las CC.AA.

La citada regulación, y en particular, la autorización previa de los estudios posautorización de seguimiento prospectivo por parte de las CC.AA., ha permitido mejorar el control y la calidad de estos estudios. Superada esta etapa, por tanto, procede actualizar la normativa de referencia con el objeto de diferenciar con claridad los distintos tipos de estudios posautorización, e introducir mecanismos que permitan reducir la carga burocrática de aquellos que sean de gran interés para la salud pública, como son, entre otros, los requeridos por las autoridades sanitarias por motivos de seguridad o los financiados con fondos públicos. Las bases legales para esta diferenciación fueron introducidas por el nuevo el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

Un elemento clave que ha introducido el Real Decreto 1344/2007 de 11 de octubre ha sido el mandato de crear un Comité de Coordinación de Estudios Posautorización, formado por representantes de todas las CC.AA. y de la AEMPS, como foro de debate en el que se acuerden las directrices de los procedimientos comunes que tendrán que aplicar las CC.AA. en su ámbito de competencia. Dicho Comité fue constituido el 24 de septiembre de 2008. Las presentes directrices son el fruto de las deliberaciones de dicho Comité y reflejan por tanto la participación de

todas las CC.AA. y la AEMPS en el proceso de toma de decisiones y el común acuerdo sobre su redactado.

Para la elaboración de estas directrices se ha tenido en cuenta, además, lo estipulado en el Capítulo I.7 sobre Estudios Posautorización promovidos por compañías farmacéuticas del Volumen 9A de las Normas sobre Medicamentos de la Unión Europea.

2. Ámbito de aplicación de las directrices

Las directrices se aplican a todos los estudios posautorización de tipo observacional que se realicen con medicamentos de uso humano. No obstante, se establecen cuatro procedimientos diferentes en función del tipo de estudio posautorización observacional de que se trate.

Cuando un estudio posautorización tenga carácter de ensayo clínico, de conformidad con la definición que figura en el artículo 58 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, no se registrará por lo dispuesto en las presentes directrices sino que le resultará de aplicación la normativa específica sobre ensayos clínicos, en particular el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

3. Definiciones

Datos de carácter personal: (Real Decreto 1720/2006, 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): Cualquier información numérica, alfabética, gráfica, fotográfica, acústica o de cualquier otro tipo concerniente a personas físicas identificadas o identificables.

Procedimiento de disociación: (Real Decreto 1720/2006, de 21 de diciembre): Todo tratamiento de datos personales que permita la obtención de datos disociados.

Estudio posautorización: (Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre): Cualquier estudio clínico o epidemiológico realizado durante la comercialización de un medicamento según las condiciones autorizadas en su ficha técnica, o bien en condiciones normales de uso, en el que el medicamento o los medicamentos de

interés son el factor de exposición fundamental investigado. Este estudio podrá adoptar la forma de un ensayo clínico o un estudio observacional.

Estudio posautorización de seguridad: (Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre): Estudio farmacoepidemiológico o ensayo clínico efectuado de conformidad con las disposiciones de la autorización de comercialización y realizado con el propósito de identificar, caracterizar o cuantificar los riesgos asociados a los medicamentos autorizados.

Estudio observacional: (Ley 29/2006, de 26 de julio): Estudio en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por el protocolo de un ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

En el Capítulo I.7 del Volumen 9A, se aclara que «las entrevistas, los cuestionarios y las muestras de sangre se pueden considerar como práctica clínica habitual». En todo caso, para el manejo de muestras biológicas se seguirá lo dispuesto en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

Estudio posautorización de tipo observacional: Estudio epidemiológico que cumple las condiciones de ser posautorización y observacional.

Estudio posautorización observacional de seguimiento: Todo aquel estudio posautorización de tipo observacional en el que los pacientes son seleccionados por su exposición a un determinado medicamento y son después seguidos durante un período de tiempo suficiente en relación con el acontecimiento de interés. Se consideran prospectivos cuando el periodo de estudio es posterior al inicio de la investigación y retrospectivos cuando el periodo de estudio es todo él anterior al inicio de la investigación.

Fuente de información: Origen de los datos que se utilizan para la realización del estudio.

4. *Objetivos de los estudios posautorización*

El objetivo de los estudios posautorización es generar información adicional sobre los efectos de los medicamentos, así como las características relacionadas con su utilización, en las condiciones autorizadas en su ficha técnica o bien en condiciones normales de uso, con el fin de completar la información obtenida durante las fases I, II y III y contribuir a su mejor utilización.

Más concretamente, los estudios posautorización pueden realizarse con alguno de los siguientes fines:

Determinar la efectividad de los fármacos, es decir sus efectos beneficiosos en las condiciones de la práctica clínica habitual, así como los factores modificadores de la misma, tales como el incumplimiento terapéutico, la polimedicación, la gravedad de la enfermedad, presencia de enfermedades concomitantes, grupos especiales (ancianos, niños, etc.), factores genéticos o factores relacionados con el estilo de vida.

Identificar y cuantificar los efectos adversos del medicamento, en especial los no conocidos antes de la autorización, e identificar los posibles factores de riesgo o modificadores de efecto (características demográficas, medicación concomitante, factores genéticos, etc.). Con frecuencia, esto solo podrá estudiarse con precisión en grupos amplios de población y durante tiempos de observación prolongados.

Obtener nueva información sobre los patrones de utilización de medicamentos (dosis, duración del tratamiento, utilización apropiada).

Evaluar la eficiencia de los medicamentos, es decir la relación entre los resultados sanitarios y los recursos utilizados, utilizando para ello análisis farmacoeconómicos, tales como los de coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio o comparación de costes.

Conocer los efectos de los medicamentos desde la perspectiva de los pacientes (calidad de vida, satisfacción con los tratamientos recibidos, etc.).

5. *Consideraciones éticas*

Para que un estudio sea éticamente justificable debe estar bien diseñado y cumplir con los principios éticos básicos contenidos en la Declaración de Helsinki

de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, y en sus posteriores revisiones.

Todos los estudios posautorización de tipo observacional deben ser sometidos a la consideración de un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) (o Comité de Ética de la Investigación, en su caso) acreditado, con la excepción de aquellos estudios que se realicen mediante la utilización de información ya existente que no contengan datos de carácter personal.

En los estudios que requieran entrevistar al sujeto o en aquellos en los que, utilizando otras fuentes de información, no sea posible adoptar un procedimiento de disociación seguro que garantice que la información que se maneja no contenga datos de carácter personal, se solicitará el consentimiento informado de los sujetos, el cual deberá ser otorgado por escrito, de acuerdo con la normativa vigente.

Cuando los sujetos sean menores o incapaces se solicitará el consentimiento informado de los tutores legales.

El promotor y los investigadores del estudio deben garantizar la confidencialidad de los datos de los sujetos y velar porque se cumpla en todo momento con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre.

Los estudios posautorización de tipo observacional están exentos de la obligatoriedad de suscripción de un seguro.

Cuando se trate de un estudio posautorización observacional de seguimiento prospectivo, el promotor y el investigador principal deberán expresar específicamente en el protocolo los procedimientos que se emplearán para garantizar que la realización del estudio no modificará los hábitos de prescripción del médico, o de dispensación del fármaco (en caso de medicamentos que no requieran prescripción). La prescripción del medicamento habrá de seguir los cauces habituales. Si se considera necesario un suministro del medicamento diferente al habitual, deberá justificarse apropiadamente en el protocolo.

Los investigadores deberán asegurarse de que su participación en el estudio no interfiere con sus cometidos asistenciales.

Los investigadores podrán recibir una compensación proporcional al tiempo y responsabilidades adicionales dedicados al estudio, sin perjuicio de las normas internas de las entidades empleadoras de los investigadores relativas a esta cuestión. La percepción económica habrá de ser, en todo caso, explícita y transparente y deberá ser puesto en conocimiento del CEIC que evalúe el estudio. La participación en el estudio de los investigadores habrá de ser libre, voluntaria e independiente.

6. Identificación de los responsables y elementos que debe contener el protocolo del estudio

6.1 Identificación de los responsables del estudio.

En todos los estudios deben identificarse las figuras del promotor y el investigador principal o coordinador como responsables últimos de la investigación.

Es promotor de un estudio posautorización toda aquella persona física o jurídica que tiene interés en su realización y asume las siguientes obligaciones:

a) Firmar con el investigador coordinador el protocolo y cualquier modificación del mismo.

b) Suministrar a los investigadores el protocolo y la ficha técnica de los medicamentos a estudiar.

c) Remitir el protocolo al CEIC (o Comité de Ética de la Investigación, en su caso).

d) Solicitar la autorización de la Administración, cuando proceda, y presentar la documentación correspondiente.

e) Presentar los informes de seguimiento y final, en los plazos establecidos y comunicar, en su caso, la interrupción y las razones de la misma.

f) Entregar copia del protocolo y de los documentos que acrediten el seguimiento de los procedimientos establecidos en las presentes directrices a los responsables de las entidades proveedoras de servicios de atención a la salud donde se vaya a realizar el estudio.

g) Aplicar un control de calidad en la obtención y el manejo de datos para asegurar que los datos son fiables.

h) Comunicar las sospechas de reacciones adversas graves que surjan a lo largo del estudio al punto de contacto designado por el órgano competente en materia de farmacovigilancia de la comunidad autónoma donde ejerza su actividad el profesional sanitario que comunicó el caso.

i) Identificar las fuentes de financiación del estudio

j) Firmar, en su caso, el contrato con la entidad competente

k) Hacer públicos los resultados del estudio, a ser posible, a través de una revista científica.

El promotor podrá designar a un monitor como vínculo entre él y los investigadores. Su principal obligación es asegurarse de que el estudio se está realizando conforme a lo exigido en el protocolo. Para ello, podrá realizar cuantas comprobaciones considere necesarias.

Los profesionales sanitarios que contribuyan al estudio recogiendo información serán considerados como investigadores. Son obligaciones de éstos:

a) Firmar un compromiso en el que se reconocen como investigadores del estudio y afirman que conocen el protocolo y cualquier modificación del mismo, y están de acuerdo con él en todos sus términos.

b) Informar a los sujetos de investigación y obtener su consentimiento.

c) Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta respondiendo de su actualización y calidad ante las auditorías oportunas.

d) Notificar al promotor los acontecimientos adversos según se establezca en el protocolo.

e) Respetar la confidencialidad de los datos del sujeto.

f) Facilitar las visitas de monitorización del monitor, las auditorías del promotor y las inspecciones de las autoridades sanitarias.

g) Saber responder sobre los objetivos, metodología básica y significado de los resultados del estudio ante la comunidad científica y profesional.

Es investigador coordinador el profesional sanitario que dirige científicamente el estudio. Son obligaciones específicas del investigador coordinador las enumeradas anteriormente más las siguientes:

- a) Firmar el protocolo y cualquier modificación del mismo junto con el promotor.
- b) Corresponsabilizarse con el promotor de la elaboración de los informes de seguimiento y finales.
- c) Contribuir a difundir los resultados del estudio, en colaboración con el promotor.

6.2 Elementos del Protocolo.

Siempre que sea posible, los protocolos deberán ajustarse, de forma general, a la siguiente estructura (basada en Capítulo I.7. Volumen 9A. Tabla I.7.B):

- A. Título descriptivo y versión del protocolo.
- B. Responsable del estudio (nombres, títulos, grados, especialidad, lugar de trabajo y direcciones de todos los responsables, incluyendo investigador coordinador, otros investigadores y monitor cuando proceda).
- C. Promotor (nombre y dirección. En su caso, titular de la autorización de comercialización).
- D. Resumen:
 1. Identificación del promotor y dirección.
 2. Título del estudio.
 3. Código del protocolo (según normas oficiales de codificación).
 4. Investigador principal y dirección.
 5. Tipo de centros donde se prevé realizar el estudio.
 6. CEIC que lo evalúa.
 7. Objetivo principal.
 8. Diseño.

9. Enfermedad o trastorno en estudio.

10. Datos de los medicamentos objeto de estudio.

11. Población en estudio y número total de sujetos.

12. Calendario.

13. Fuente de financiación.

E. Plan de trabajo (tareas, hitos y cronología del estudio).

F. Objetivos generales y específicos. Fundamentos.

G. Revisión crítica de la literatura.

H. Métodos:

1. Diseño y justificación.

2. Población de estudio.

3. Fuente de información.

4. Definición operativa de variables de resultado, exposición y otras.

5. Tamaño de la muestra previsto y bases para su determinación.

6. Métodos para la obtención de los datos.

7. Manejo de los datos.

8. Análisis de los datos.

9. Control de calidad.

10. Limitaciones del diseño, de la fuente de información y de los métodos de análisis.

I. Aspectos éticos/protección de los sujetos participantes:

1. Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación.

2. Consideraciones sobre información a los sujetos y consentimiento informado.

3. Confidencialidad de los datos.

4. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico.

J. Manejo y comunicación de reacciones adversas.

K. Planes para la difusión de los resultados.

L. Recursos para la realización del estudio y asignación de tareas. Forma de suministro del medicamento. Financiación.

M. Bibliografía.

N. Modificaciones del protocolo.

Ñ. Consideraciones prácticas:

1. Informes de seguimiento y final.

2. Difusión de los resultados

O. Anexos (al menos los siguientes):

1. Anexo 1: Cuaderno de recogida de datos.

2. Anexo 2: Compromiso del investigador coordinador.

3. Anexo 3: Conformidad del CEIC.

4. Anexo 4: Ficha Técnica del medicamento investigado.

5. Anexo 5: Hoja de información a los sujetos.

6. Anexo 6: Formulario de consentimiento informado.

7. Anexo 7: Memoria económica.

6.3 Identificación de estudio.

Sin perjuicio del código interno del protocolo de cada promotor, todos los protocolos de estudios posautorización deben identificarse con un código de 12 dígitos siguiendo las siguientes normas de codificación:

Posiciones 1-3: tres primeras letras del promotor

Posiciones 4-6: tres primeras letras del principio activo de interés (uno de ellos si hay más de uno)

Posiciones 7-10: año en curso

Posiciones 11-12: Número secuencial de 2 dígitos

Ejemplo: El promotor PANDORA desea hacer un estudio con el principio activo ACTIVINA, en el año 2002 siendo el cuarto que hace este año con dicho principio activo.

Código: PAN-ACT-2002-04

Solo se consignará un código por protocolo. Por ejemplo, si un mismo estudio se va a realizar en 4 CC.AA., en todas ellas se identificará por el mismo código.

7. Procedimientos administrativos para los estudios posautorización de tipo observacional

En el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, en su artículo 19.3 establece que «la Agencia mantendrá un registro de las propuestas de estudio posautorización de tipo observacional, al que tendrán acceso los órganos competentes de las comunidades autónomas, e informará a cada promotor sobre los procedimientos a seguir en cada caso. A tal efecto, el promotor del estudio deberá remitir a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios el protocolo del estudio».

De acuerdo con esto, la AEMPS realizará una clasificación previa de todos los estudios clínicos o epidemiológicos no aleatorizados, que se realicen con seres humanos o con registros médicos y que tengan uno o varios medicamentos como exposición de interés en el plazo máximo de 30 días naturales desde su recepción. Para ello el promotor deberá remitir a la AEMPS el protocolo completo o un resumen amplio del mismo, donde queden perfectamente explícitos los objetivos y el diseño del estudio, indicando que el destinatario es la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEMPS. Es relevante que en esta comunicación se indique claramente que se remite para su CLASIFICACIÓN, así como la dirección postal y electrónica y el teléfono de contacto del promotor.

Se podrá presentar el protocolo en paralelo a la AEMPS para clasificación y al CEIC para evaluación. Una vez recibido el protocolo o su resumen amplio, la AEMPS remitirá al solicitante la resolución correspondiente indicando la clasificación del estudio y la ruta administrativa que el mismo deberá seguir (ver

cuadro I). Para los casos de dudosa clasificación la AEMPS solicitará formalmente un informe al Comité de Coordinación de Estudios Posautorización. En dicho caso se producirá una suspensión del plazo por el tiempo que medie entre la petición de dicho informe, que será comunicada al interesado, y la recepción del mismo. Este plazo de suspensión no podrá exceder en ningún caso de tres meses.

Toda aquella documentación que se remita a la AEMPS para la clasificación de un estudio, no tendrá que ser reenviada en el momento de la solicitud de autorización y/o registro del mismo.

La AEMPS mantendrá una base de datos con la información relativa a todos los estudios posautorización que se remitan para su registro, a la que tendrán acceso para consulta y, en su caso, carga de la información correspondiente, los órganos competentes de las CC.AA. En dicha base de datos constarán los aspectos administrativos y metodológicos fundamentales de los estudios.

Todos aquellos estudios que se consideren ensayos clínicos deberán seguir la normativa específica.

En el Cuadro I se resumen de forma esquemática los procedimientos administrativos que se detallan a continuación para cada tipo de estudio.

7.1 Procedimiento para la autorización de estudios posautorización de tipo observacional que sean una condición establecida en el momento de la autorización de un medicamento, o bien constituya una exigencia de la autoridad competente para aclarar cuestiones relativas a la seguridad del medicamento, o forme parte del plan de gestión de riesgos.

Este tipo de estudios se abreviarán como EPA-LA.

La normativa aplicable es el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, donde se recoge en el artículo 19.5 lo siguiente:

«Cuando la realización de un estudio posautorización de tipo observacional sea una condición establecida en el momento de la autorización de un medicamento, o bien constituya una exigencia de la autoridad competente para aclarar cuestiones relativas a la seguridad del medicamento, o forme parte del plan de gestión de riesgos que debe llevar a cabo el titular requerirá únicamente la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, según los

procedimientos que se establezcan al efecto. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informará de estos estudios a las comunidades autónomas donde se vayan a realizar y los incluirá en el registro referido en el apartado 3».

Para todos los estudios clasificados como EPA-LA, el promotor deberá presentar la documentación siguiente, indicando como destinatario la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEMPS:

Carta de presentación dirigida a la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEMPS donde se solicite la autorización del estudio e indique la dirección y contacto del solicitante y la relación de documentos que se incluyen. En el caso de que el promotor no sea quien presente la documentación, se deberá incluir en la misma un documento que indique las responsabilidades delegadas por el promotor a la persona o empresa que actúa en su nombre.

Formulario resumen del protocolo (disponible en: www.aemps.es).

Protocolo completo, incluidos los anexos y cuaderno de recogida de datos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España.

Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

Acreditación documental de que el estudio ha sido requerido por la autoridad competente, o que forme parte del plan de gestión de riesgos del producto.

Acreditación documental de la revisión por parte de la autoridad sanitaria competente que instó la realización del estudio.

Listado de CC.AA. y centros sanitarios en los que se pretende realizar el estudio, así como los investigadores participantes.

Si el estudio se pretende realizar en otros países, situación del mismo en éstos.

La AEMPS evaluará la pertinencia del estudio y resolverá favorable o desfavorablemente el mismo en el plazo máximo de 60 días naturales desde su recepción. Si pasado este plazo, la AEMPS no ha emitido informe desfavorable se dará por aprobado el estudio.

En el caso de que fuera precisa la aportación de cualquier documentación o información adicional a efectos de la autorización del estudio, y una vez requerida la misma, se podrá suspender el plazo para la resolución del procedimiento de acuerdo con lo establecido en el artículo 42.5 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, siendo en este caso notificada dicha suspensión al interesado en la comunicación del requerimiento.

Una vez aprobado el estudio por la AEMPS, deberá contratarse la realización con los centros sanitarios donde se vaya a realizar, siguiendo los requisitos que cada comunidad autónoma establezca, lo que incluirá necesariamente la resolución de la AEMPS por la que se autoriza el estudio.

Para los estudios que formen parte del plan de gestión de riesgos, es necesario que se solicite su autorización de manera independiente a la presentación en la AEMPS del plan de gestión de riesgos.

La AEMPS mantendrá informados a los órganos competentes de las CCAA. sobre la autorización de estos estudios, a través de la aplicación informática de registro de estudios posautorización u otro procedimiento alternativo que se acuerde.

No se podrán realizar estudios EPA-LA sin la preceptiva autorización de la AEMPS. El incumplimiento de lo anteriormente expuesto dará lugar a la incoación del correspondiente expediente sancionador.

7.2 Procedimiento simplificado para la autorización de estudios posautorización de tipo observacional de seguimiento prospectivo promovidos por las Administraciones sanitarias o financiados con fondos públicos.

Este tipo de estudios se abreviarán como EPA-AS

De acuerdo con el artículo 19.6 del Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, «cuando se trate de estudios promovidos por las Administraciones sanitarias o financiados con fondos públicos, se establecerán procedimientos simplificados al objeto de facilitar su realización y que se acordarán en el Comité de Coordinación de Estudios Posautorización».

El promotor de un estudio posautorización de seguimiento prospectivo que responda a los criterios mencionados, enviará el protocolo del estudio, junto con el formulario resumen del mismo (disponible en www.aemps.es) y el dictamen favorable del CEIC, a la Secretaría del Comité de Coordinación de Estudios Posautorización (División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEMPS).

La Secretaría del Comité distribuirá el protocolo del estudio a sus miembros, junto con un informe en el que consten las razones de su inclusión en la categoría de estudios promovidos por las Administraciones sanitarias o financiados con fondos públicos. El Comité emitirá informe sobre la solicitud de autorización del estudio, correspondiendo a la AEMPS, de acuerdo con el pronunciamiento previo del Comité, emitir la resolución correspondiente. Dicha resolución se emitirá en un plazo máximo de 30 días naturales a contar desde la solicitud de autorización. Si pasado este plazo, la AEMPS no ha emitido informe favorable se dará por autorizado el estudio.

En el caso de que fuera precisa la aportación de cualquier documentación o información adicional a efectos de la autorización del estudio, y una vez requerida la misma, se podrá suspender el plazo para la resolución del procedimiento de acuerdo con lo establecido en el artículo 42.5 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, siendo en este caso notificada dicha suspensión al interesado en la comunicación del requerimiento.

El promotor informará a los responsables de las entidades proveedoras de servicios sanitarios donde prevea llevarse a cabo el estudio, o a los organismos que la comunidad autónoma haya designado para este fin, y les entregará copia del protocolo y de los documentos que acrediten su aprobación. La gestión y formalización del contrato estará sujeta a los requisitos específicos de cada comunidad autónoma.

7.3 Procedimiento para la autorización de estudios posautorización de tipo observacional de seguimiento prospectivo con medicamentos, no incluidos en los epígrafes anteriores (7.1 y 7.2).

Este tipo de estudios se abreviarán como EPA-SP.

Una vez clasificado el estudio como EPA-SP por la AEMPS, el promotor presentará el protocolo del estudio, junto con el material informativo que se prevea enviar a los profesionales sanitarios, a los órganos competentes de las CC.AA. donde se vaya a realizar el estudio y simultáneamente a la AEMPS, una vez obtenida la conformidad de un CEIC acreditado, junto con el formulario resumen del estudio (disponible en www.aemps.es). El promotor hará constar en el protocolo si el estudio se ha presentado con anterioridad a algún otro CEIC e informará del resultado de su evaluación.

El promotor deberá presentar en las CC.AA. donde se pretenda realizar el estudio la siguiente documentación:

Carta de presentación dirigida a los responsables de esta materia en la comunidad autónoma en la que se solicite la autorización del estudio e indique la dirección y contacto del solicitante y la relación de documentos que se incluyen. En el caso de que el promotor no sea quien presente la documentación, se deberá incluir en la misma un documento que indique las responsabilidades delegadas por el promotor a la persona o empresa que actúa en su nombre.

Formulario resumen del protocolo (disponible en: www.aemps.es).

Resolución de la AEMPS sobre la clasificación del estudio

Protocolo completo incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por comunidad autónoma.

Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

Listado de centros sanitarios donde se pretende realizar el estudio, desglosado por comunidad autónoma

Listado de investigadores participantes en la comunidad autónoma.

Si el estudio se pretende realizar en otros países, situación del mismo en éstos

Documento acreditativo de haber satisfecho las tasas correspondientes, en aquellas CC.AA. donde se exijan.

Los órganos competentes de las CC.AA. evaluarán la pertinencia del estudio y resolverán favorable o desfavorablemente el mismo en el plazo máximo de 90 días

naturales desde su recepción. Si pasado este plazo la comunidad autónoma correspondiente no ha emitido informe desfavorable se dará por aprobado el estudio en el ámbito de dicha comunidad autónoma.

En el caso de que fuera precisa la aportación de cualquier documentación o información adicional a efectos de la autorización del estudio, y una vez requerida la misma, se podrá suspender el plazo para la resolución del procedimiento de acuerdo con lo establecido en el artículo 42.5 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, siendo en este caso notificada dicha suspensión al interesado en la comunicación del requerimiento.

La comunidad autónoma informará de la resolución a la AEMPS (normalmente a través de la aplicación informática), y al promotor.

El promotor informará a los responsables de las entidades proveedoras de servicios sanitarios donde prevea llevarse a cabo el estudio, o a los organismos que la comunidad autónoma haya designado para este fin, y les entregará copia del protocolo y de los documentos que acrediten su aprobación. La gestión y formalización del contrato estará sujeta a los requisitos específicos de cada comunidad autónoma.

Para la evaluación de los protocolos de los estudios y la revisión de los informes de seguimiento y finales, las CC.AA. podrán solicitar la colaboración de expertos, entre los que se encontrarán los técnicos correspondientes del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

No se podrán realizar estudios EPA-SP sin la preceptiva autorización de los órganos competentes de las comunidades autónomas involucradas. El incumplimiento de lo anteriormente expuesto dará lugar a la incoación del correspondiente expediente sancionador.

7.4 Procedimiento a seguir para otros estudios posautorización de tipo observacional.

Este tipo de estudios se abreviarán como EPA-OD.

En este grupo se encuentran los estudios posautorización que no hayan sido categorizados como EPA-LA y respondan a diseños diferentes al de «seguimiento

prospectivo», por ejemplo, estudios de casos y controles, estudios transversales o estudios de cohorte retrospectivos. Una vez clasificado el estudio como EPA-OD por la AEMPS, el promotor deberá remitir a la AEMPS el protocolo junto con la aprobación del mismo por un CEIC acreditado en España y el formulario resumen del protocolo (disponible en www.aemps.es). Si para la clasificación del estudio se presenta esta documentación, no requerirá ningún trámite adicional. La AEMPS procederá a registrar oportunamente el estudio e informará a los órganos competentes de las CC.AA. En el caso de que el promotor no sea quien presente la documentación, se deberá incluir en la misma un documento que indique las responsabilidades delegadas por el promotor a la persona o empresa que actúa en su nombre.

Los estudios EPA-OD no requieren autorización por parte de la AEMPS ni de los órganos competentes de las CC.AA. donde se vayan a realizar, si bien el promotor tendrá que informar a los responsables de las entidades proveedoras de servicios sanitarios donde se lleve a cabo el estudio y les entregará copia del protocolo y de los documentos que acrediten la aprobación por parte del CEIC y la clasificación de la AEMPS. Asimismo estos documentos se entregarán a los órganos competentes de las CC.AA., cuando sea requerido. La gestión y formalización del contrato estará sujeta a los requisitos específicos de cada comunidad autónoma.

7.5 Procedimiento para la realización de estudios observacionales que no sean posautorización.

Estos estudios se abreviarán como No-EPA.

Se trata de aquellos estudios en los que el factor de exposición fundamental investigado no son medicamentos. En caso de que se recoja información sobre medicamentos, el protocolo tendrá que ser presentado a la AEMPS para su clasificación. La AEMPS procederá a registrar oportunamente el estudio e informará a los órganos competentes de las CC.AA.

Los estudios No-EPA no requieren autorización por parte de la AEMPS ni de los órganos competentes de las CC.AA. donde se vayan a realizar, pero sí es necesario presentarlo a un CEIC acreditado y obtener su dictamen favorable. El promotor tendrá que informar a los responsables de las entidades proveedoras de servicios sanitarios donde se lleve a cabo el estudio y les entregará copia del protocolo y de los documentos que acrediten la aprobación por parte del CEIC y, en

su caso, la clasificación de la AEMPS. Asimismo estos documentos se entregarán a los órganos competentes de las CC.AA., cuando sea requerido. La gestión y formalización del contrato estará sujeta a los requisitos específicos de cada comunidad autónoma.

8. *Seguimiento de los estudios posautorización*

Todos los estudios posautorización requerirán para su inicio el oportuno contrato del promotor con los responsables de las entidades proveedoras de servicios sanitarios donde prevea llevarse a cabo el estudio o el visto bueno del director del centro conforme a los procedimientos específicos que se manejen en cada centro.

El promotor comunicará la fecha efectiva de comienzo del estudio a los órganos competentes de las CC.AA. donde se prevea realizar y a la AEMPS, a menos que ya venga indicado en el propio protocolo.

8.1 Enmiendas al protocolo

Cuando la enmienda afecte a aspectos fundamentales del protocolo del estudio (en particular a los apartados de objetivos, métodos, aspectos éticos – ver 6.2), se someterá de nuevo a la evaluación del CEIC que informó favorablemente sobre el mismo y se solicitará autorización administrativa para dicha enmienda a quien corresponda en función del tipo de estudio. Para el resto de enmiendas bastará con que se informe de las modificaciones efectuadas, justificando por qué dicha enmienda no afecta a aspectos fundamentales del protocolo del estudio.

En caso de duda sobre la consideración de la enmienda, se puede remitir consulta a la AEMPS a través de la dirección de correo electrónico farmacoeipi@aemps.es.

8.2 Informes de seguimiento y finales.

Para los estudios EPA-LA, EPA-SP y EPA-AS que sean considerados como de seguimiento prospectivo el promotor deberá enviar un informe de seguimiento anual, o antes si así se solicita. Asimismo, el promotor informará de forma inmediata sobre cualquier incidencia relevante (interrupción, problema grave de seguridad, etc.) que pueda producirse en el transcurso del estudio. Todas estas comunicaciones se presentarán a los órganos competentes de las CC.AA. involucradas y a la AEMPS.

Para todos los estudios posautorización, el promotor deberá remitir un informe final entre los tres y seis meses después de la finalización del estudio, a la AEMPS y a los órganos competentes de las CC.AA. donde se realizó.

8.3 Comunicación de sospechas de reacciones adversas

Para los estudios catalogados como EPA-SP, EPA-AS y para los EPA-LA que sean considerados como de seguimiento prospectivo, las sospechas de reacciones adversas graves que se detecten durante el transcurso del estudio se notificarán al punto de contacto designado por el órgano competente en materia de farmacovigilancia de la comunidad autónoma donde ejerza su actividad el profesional sanitario que notifique el caso, en el plazo máximo de 15 días naturales desde que se tuvo conocimiento de la sospecha de reacción adversa. Esta notificación se realizará obligatoriamente de forma electrónica si el promotor es una compañía farmacéutica, por parte del responsable de farmacovigilancia siguiendo las instrucciones publicadas la AEMPS. La AEMPS pondrá a disposición del titular de la autorización de comercialización dentro de los 15 días naturales siguientes a su recepción, las notificaciones sobre sospechas de reacciones adversas graves que se detecten en el transcurso de un EPA, haciendo referencia al código del estudio.

En el caso de que el promotor sea un grupo de profesionales (vgr, sociedades científicas) podrá optar por una de la dos siguientes opciones: 1) tarjeta amarilla al centro autonómico de farmacovigilancia correspondiente, indicando en observaciones el nombre y el código del estudio del cual proviene; o 2) utilizar la carga on-line a través del portal SINAEM de la AEMPS, siguiendo las instrucciones publicadas por la AEMPS (esta segunda opción es la recomendada).

Si el promotor es un profesional sanitario notificará las sospechas de reacciones adversas a través de tarjeta amarilla al centro autonómico de farmacovigilancia correspondiente, indicando igualmente el nombre y el código del estudio del cual proviene.

De acuerdo con el Capítulo I.7 del Volumen 9A, aquellos estudios en los que no sea posible o no sea apropiado hacer una evaluación individual de la relación de causalidad entre los acontecimientos clínicos y los medicamentos de interés, la notificación individual de sospechas de reacciones adversas no será necesaria. Los estudios etiquetados como EPA-OD, o EPA-LA que no sean de seguimiento

prospectivo, entran dentro de esta categoría y para ellos no se precisará la notificación expeditiva de sospechas de reacciones adversas, a menos que se indique otra cosa por la AEMPS en el momento del registro del estudio.

Además de lo especificado en el párrafo anterior, cualquier problema de seguridad relevante que se detecte durante el transcurso del estudio será puesto en conocimiento de la AEMPS y de los órganos competentes de las CC.AA. involucradas, con independencia del diseño y catalogación del estudio.

8.4 Archivo de los documentos del estudio:

La documentación relativa al estudio posautorización constituye el archivo maestro del mismo y constará de los documentos esenciales que permitan la evaluación de la realización de un estudio posautorización y de la calidad de los datos obtenidos. Estos documentos deberán demostrar el cumplimiento por parte del investigador y del promotor de los requisitos establecidos para los estudios posautorización.

El archivo maestro del estudio posautorización proporcionará la base para las auditorías que pueda realizar el promotor a través de auditores independientes y para las inspecciones de las autoridades competentes.

El promotor y el investigador conservarán los documentos y materiales esenciales de cada estudio durante al menos cinco años tras la finalización del mismo, o durante un período más largo si así lo disponen otros requisitos aplicables.

Los documentos y materiales esenciales deberán archivar de forma que se puedan poner fácilmente a disposición de las autoridades competentes, en caso de que los soliciten.

La historia clínica de cada paciente del estudio deberá ser custodiada con arreglo a lo dispuesto en la 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, y la legislación autonómica aplicable, y conforme al período máximo establecido por el hospital, la institución o la consulta privada. Asimismo, se deberá contemplar lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y el Real Decreto

1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el reglamento de desarrollo de dicha ley.

Todos los cambios en la titularidad de los datos, documentos y materiales deberán documentarse. El nuevo titular asumirá las responsabilidades de las tareas de archivo y conservación de los datos.

El promotor nombrará la persona de su organización responsable de los archivos y el acceso a los mismos deberá limitarse a las personas designadas.

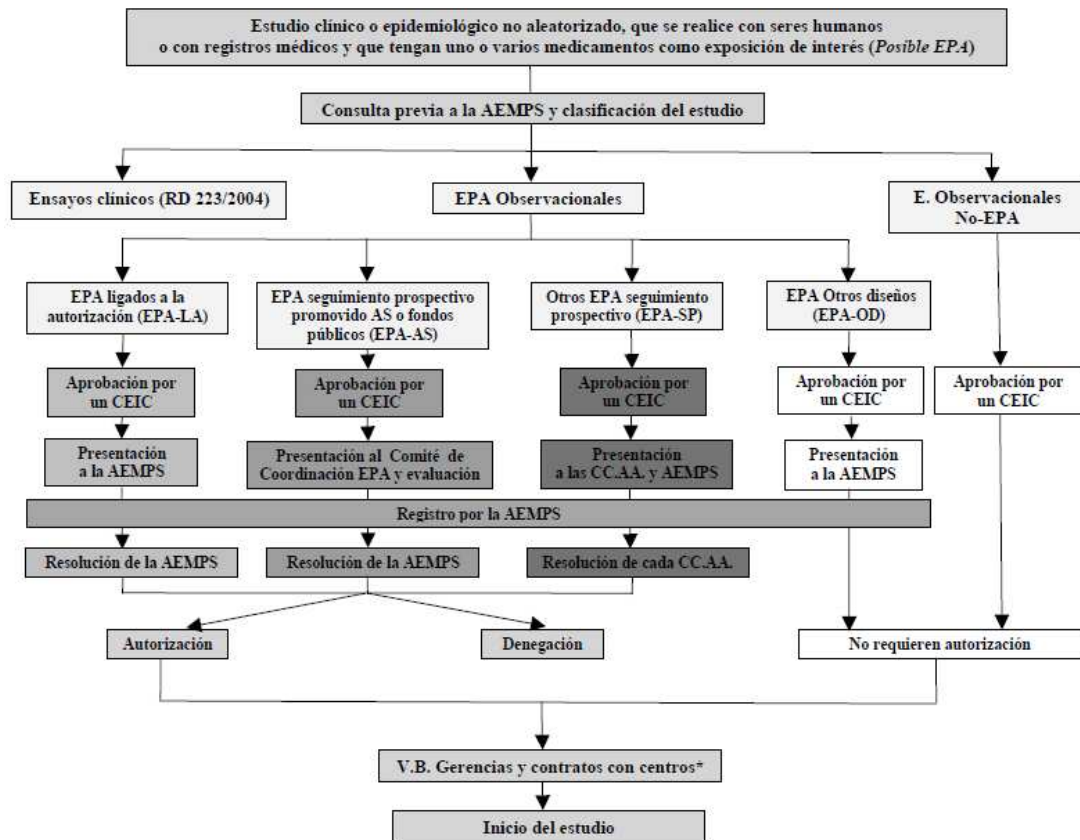
Los soportes utilizados para la conservación de los documentos esenciales deberán garantizar que los documentos y materiales permanezcan completos y legibles durante el período de conservación previsto y que estén a disposición de las autoridades competentes en caso de que los soliciten. Cualquier modificación de los registros habrá de ser trazable, permitiendo conocer el dato inicial y el corregido, así como la fecha y firma del autor del cambio.

8.5 Inspecciones:

Las autoridades sanitarias competentes de las CC.AA., en el ámbito de sus competencias, verificarán el cumplimiento de las prescripciones legales relativas a los estudios posautorización que se realicen en España, a través de las correspondientes inspecciones y de acuerdo con los procedimientos que se establezcan.

Las inspecciones serán llevadas a cabo antes, durante o después de la realización del estudio por inspectores debidamente cualificados. Se podrán hacer inspecciones en los lugares relacionados con la realización del estudio y, entre otros, en el centro o centros sanitarios en los que se lleve a cabo el estudio, en cualquier laboratorio de análisis o centro de diagnóstico utilizado, en las instalaciones del promotor y/o de las organizaciones o empresas de investigación implicadas por contrato en la realización del estudio y al CEIC que lo evaluó.

CUADRO I: Rutas administrativas de los Estudios Posautorización



Abreviaturas y leyendas en el Cuadro I:

* En alguna comunidad autónoma este paso es previo a la autorización de la Administración Sanitaria.

EPA: Estudio posautorización.

EPA-LA: Estudios posautorización cuya realización tiene lugar a instancia de las autoridades reguladoras y ligada a la autorización de comercialización (AEMPS o Agencia Europea de Medicamentos). Se incluyen en esta vía administrativa tanto los estudios ligados a la autorización como los estudios de seguridad a requerimiento de las autoridades sanitarias y los incluidos en los planes de gestión de riesgos.

EPA-AS: Estudio posautorización promovido por las Administraciones Sanitarias (AS) o financiado con fondos públicos.

EPA-SP: Estudio posautorización de seguimiento prospectivo que no corresponde a ninguna de las dos categorías anteriores.

EPA-OD: Estudios posautorización con diseño diferente al de seguimiento prospectivo, por ejemplo, estudios transversales o retrospectivos.

No-EPA: Estudios en los que el factor de exposición fundamental investigado no es un medicamento; por ejemplo estudios de incidencia o de prevalencia de enfermedades, etc.

Para Laura y Edurne...

