

# Directrices de estudios posautorización (EPA) de tipo observacional

**Base legal, Comité de Coordinación de EPA,  
y principios de las directrices**

**Dr. Francisco J de Abajo**

*Jefe de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia.  
Agencia Española de Medicamentos y PS*

# Un poco de historia

- Tradicionalmente los estudios de fase IV han sido utilizados por las compañías farmacéuticas como una parte de su actividad promocional
  - Estudios de siembra
  - Estudios de inducción a la prescripción
- En 1990 la Comisión Nacional de FV (DGFPS) publicó unas recomendaciones (Circular 18/90)
- En 2000 se actualizaron con motivo de unas recomendaciones europeas (Circular 4/2000)

# Circular 4/2000

- Presentación del protocolo en la AEMPS antes de su inicio
- Comunicación de la fecha efectiva de comienzo
- Presentación del estudio a un CEIC
- Solicitud de consentimiento informado
- Notificación de reacciones adversas
- Presentación de un informe final (entre 3 y 6 meses tras su conclusión)

# Calidad de los estudios posautorización de tipo observacional registrados en España antes de su regulación

**Pérez-Zafrilla B, García del Pozo J, Aguilar A, De Abajo FJ**

Med Clin (Barc) 2006; 126: 607-10.



# Material y Método

- EPA registrados en la AEMPS del 01-01-2001 al 31-12-2001.
- Hoja de recogida de datos específica
- Información:
  - Administrativa
  - Metodológica
  - Ética
  - Seguimiento



## Estudios posautorización en el año 2001



162 estudios presentados  
10 estudios sin especificar el tamaño muestral  
306.539 pacientes

## Estudios posautorización en el año 2001

Diseño	Número de estudios	Porcentaje
<b>1. Seguimiento prospectivo con grupo control</b>	27	16,7
Tipo de control		
• El mismo medicamento	11	6,8
• Diferente medicamento	10	6,2
• Sin tratamiento	6	3,7
<b>2. Seguimiento sin grupo control</b>	125	77,2
Prospectivo	122	75,3
Retrospectivo	3	1,9
<b>3. Casos y Controles</b>	1	0,6
<b>4. Corte Transversal</b>	2	1,2
<b>5. Diseño mixto</b>	7	4,3
Transversal + Prospectivo no controlado	6	3,7
Transversal + Prospectivo controlado	1	0,6
<b>TOTAL</b>	162	100,0

# Estudios posautorización en el año 2001

Objetivos	Número de estudios	Porcentaje sobre el total de estudios
1. Seguridad	85	52,5
2. Investigación de Resultados	120	74,1
3. Estudios de Utilización de Medicamentos	17	10,5
4. Epidemiología de la Enfermedad	18	11,1
5. Farmacoeconomía	3	1,9
6. Otros	3	1,9



## Estudios posautorización en el año 2001

- 147 estudios (91%) fueron promovidos por 56 compañías farmacéuticas (con un máximo de 19 estudios por una sola compañía) y 15 por sociedades científicas (N= 2; 1%) e investigadores particulares (N=13; 8%).
- De estos 15 estudios, en 9 el promotor informó que la financiación procedía de la industria farmacéutica.
- 154 estudios (95 %) eran de ámbito nacional y 8 (5%) de ámbito internacional.

## Estudios posautorización en el año 2001

- Tamaño muestral entre 30 y 20.000 pacientes. Media: 2.017; Mediana: 1.000.
- En 70 estudios (43%) no se especificaba el cálculo del tamaño de la muestra.
- Fuente: Médico (99%).
- Número de médicos entre 4 y 2.752. Mediana: 220 (72 estudios sin datos).

## Estudios posautorización en el año 2001

- Ámbito asistencial: Atención especializada (48%) y atención primaria (30%).
- Duración menor o igual a 6 meses: 67%
- Duración menor o igual a 12 meses: 83%

# Estudios post-autorización en el año 2001

## Aspectos éticos

- Revisión por un CEIC: 21 estudios (13%)
- Información al paciente (44%) (oral en 23 estudios y de forma escrita en 49 estudios)
- Consentimiento informado en 56 estudios (35%) (oral en 20 estudios y de forma escrita en 36)
- Procedimiento escrito de protección de la confidencialidad en 101 estudios (62%)

# Estudios posautorización en el año 2001

## Otros datos (Septiembre de 2004)

- ❑ Informes finales: 65 Informes (40%)
- ❑ Publicaciones:
  - 10 publicaciones nacionales y 1 internacional
  - 13 comunicaciones a congresos
- ❑ Cierre prematuro:
  - 9 estudios no se llegaron nunca a iniciar
  - 26 estudios cerrados prematuramente

# Estudios posautorización 2001

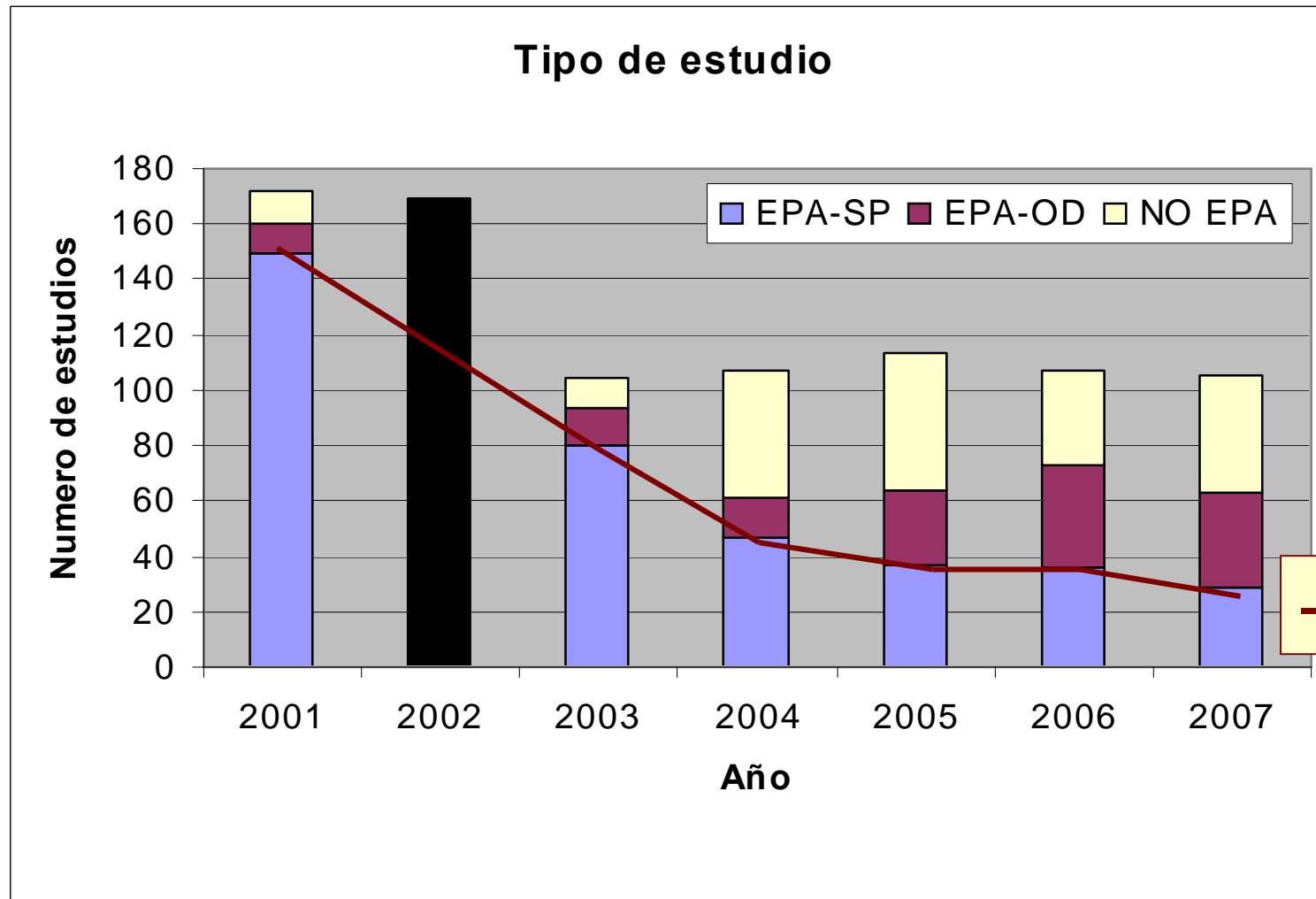
## Conclusiones

- Pobre calidad científica y ética
- Escaso impacto bibliométrico
- Las recomendaciones de la AEMPS a través de la Circular 4/2000 no tuvieron los efectos previstos.
- La **regulación parecía justificada** con el doble propósito:
  - Incentivar la investigación posautorización de calidad
  - Disuadir a los promotores del uso promocional de estos estudios

# Regulación 2002

- Real Decreto 711/2002, de farmacovigilancia
  - Se animaba a la realización de EPA al tiempo que se prohibía su uso promocional
  - Se sometía a autorización administrativa previa (por parte de las CC.AA.)
- Circular 15/2002
  - EPA de seguimiento prospectivos

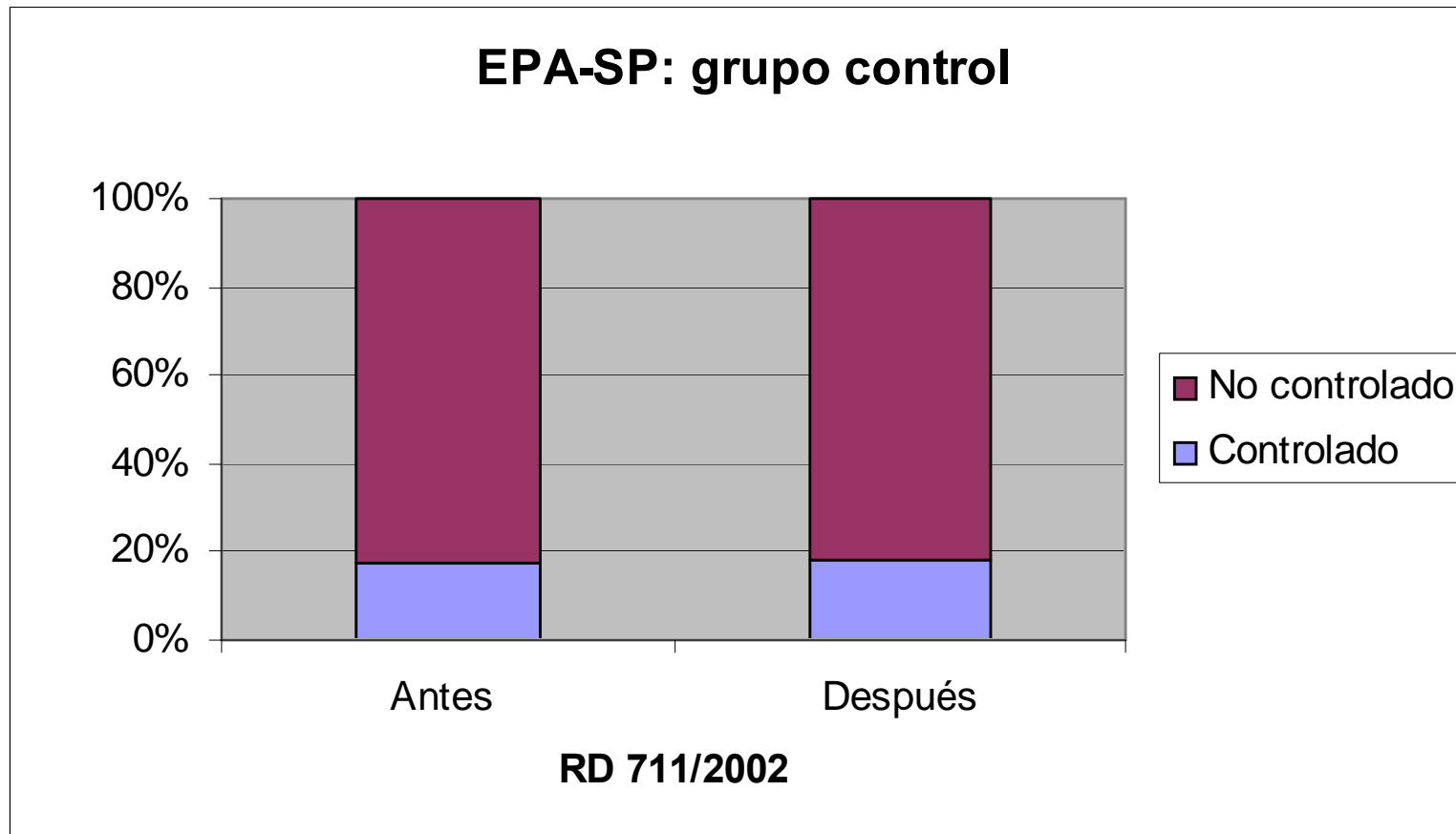
# Estudios registrados en la AEMPS (EPA y No-EPA), 2001-2007



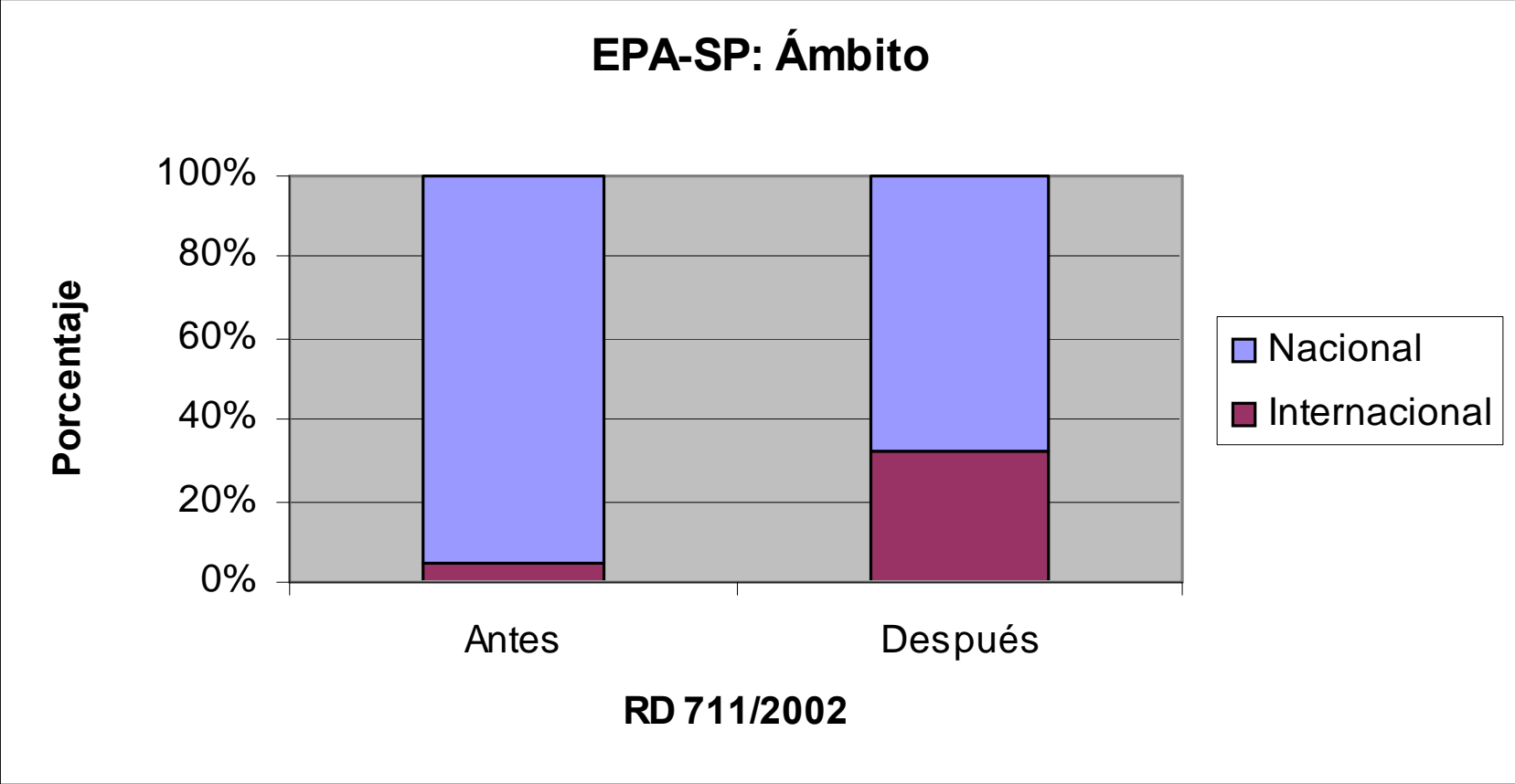
-80%



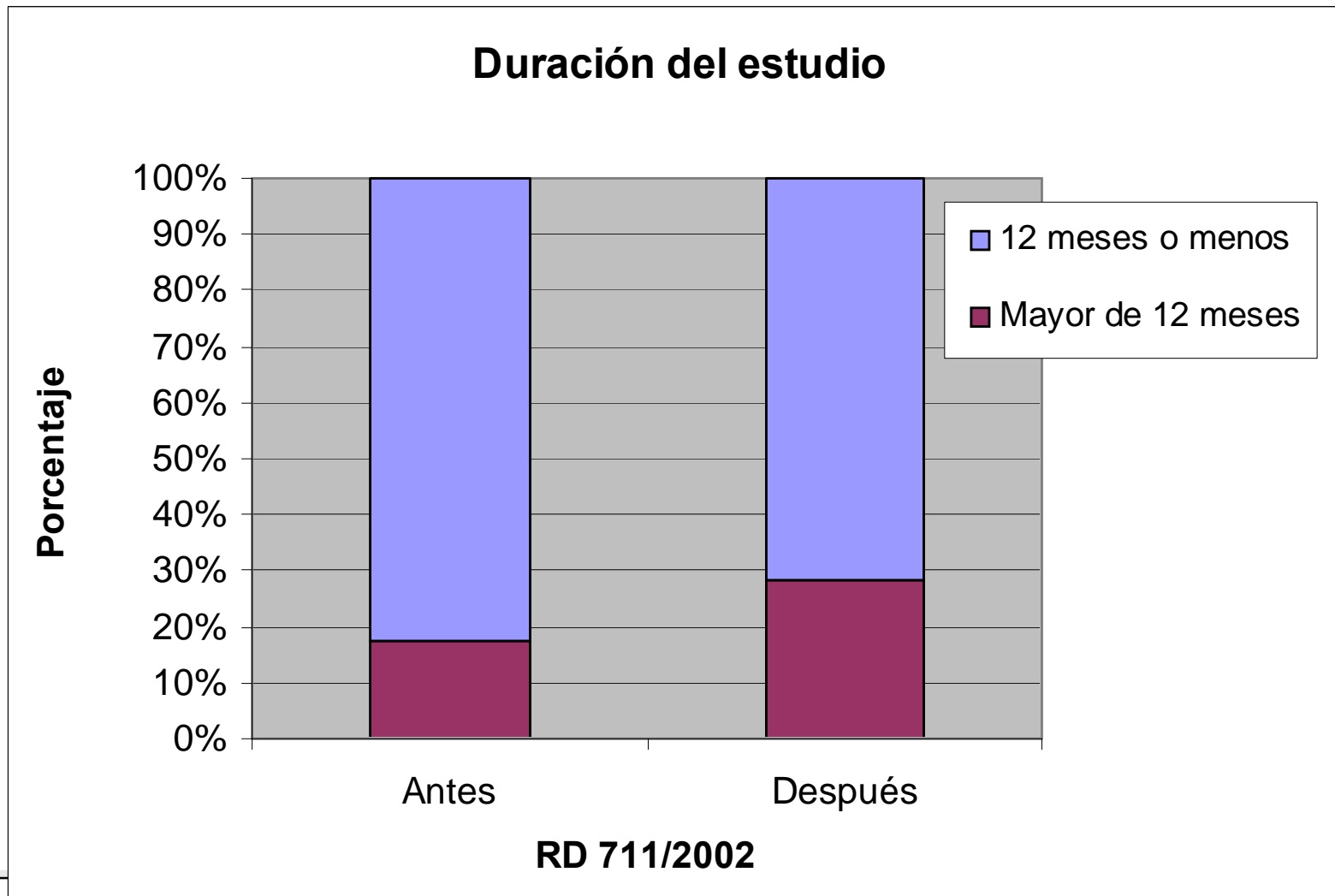
# EPA-SP registrados, 2001-2007



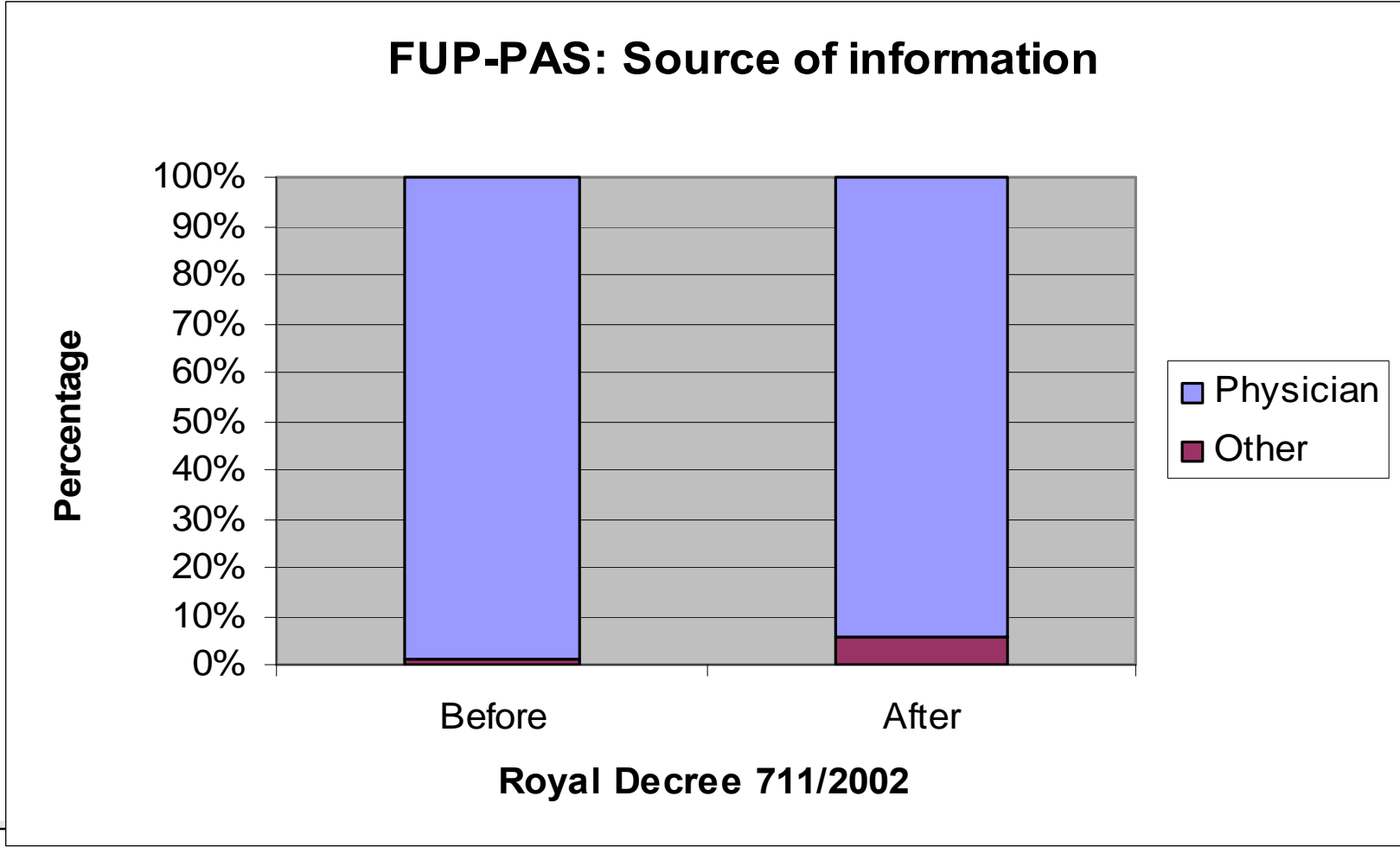
# EPA-SP registrados, 2001-2007



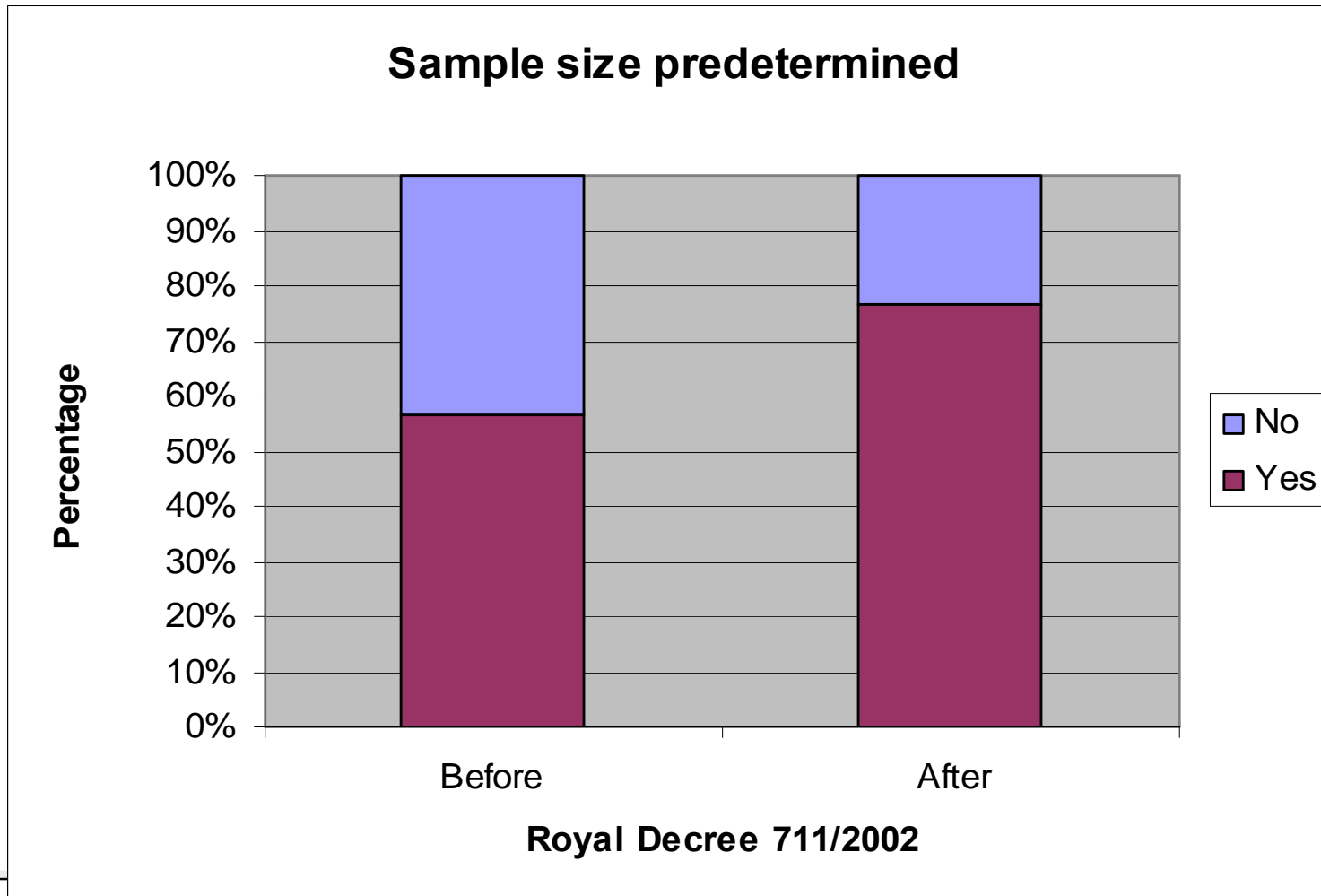
# EPA-SP registrados, 2001-2007



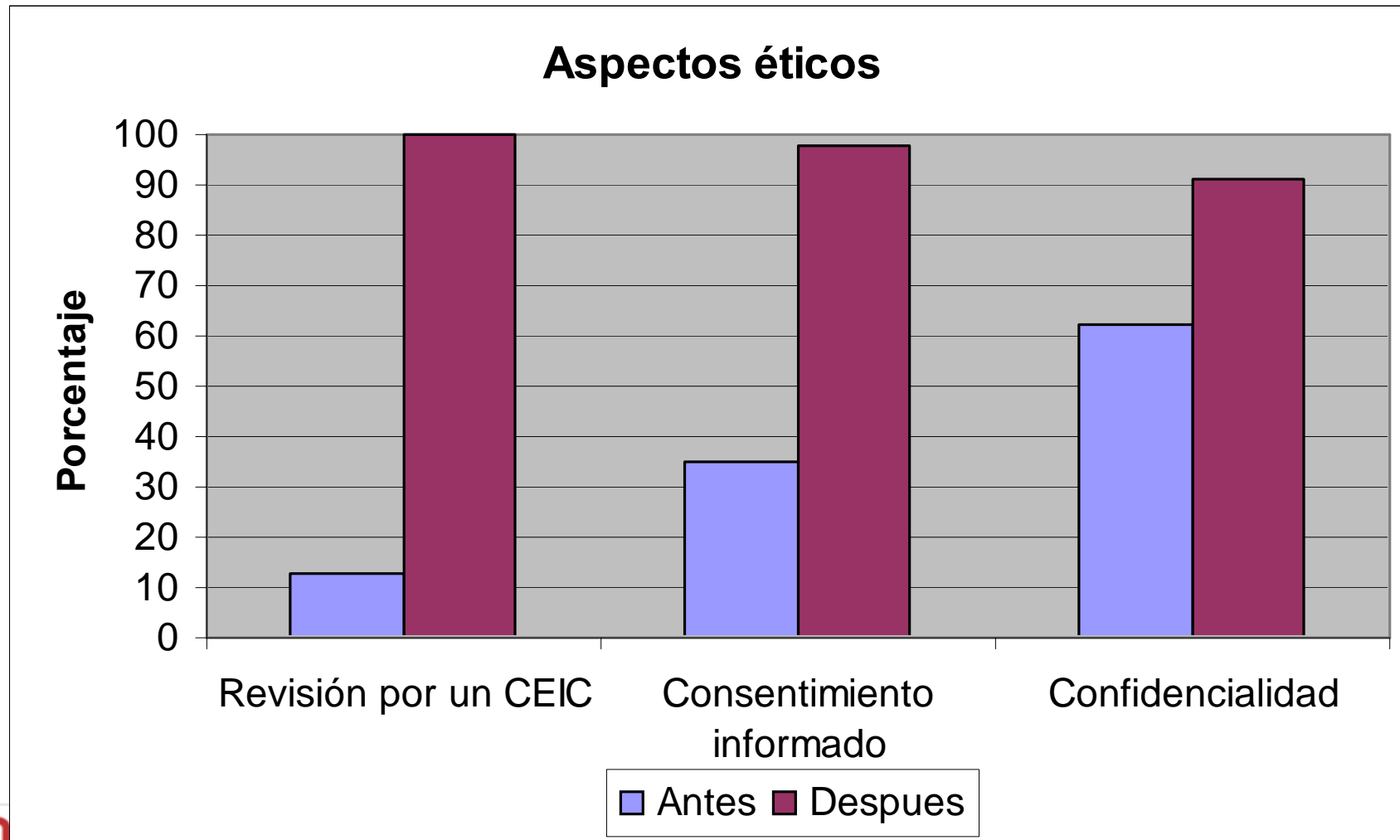
# EPA-SP registrados, 2001-2007



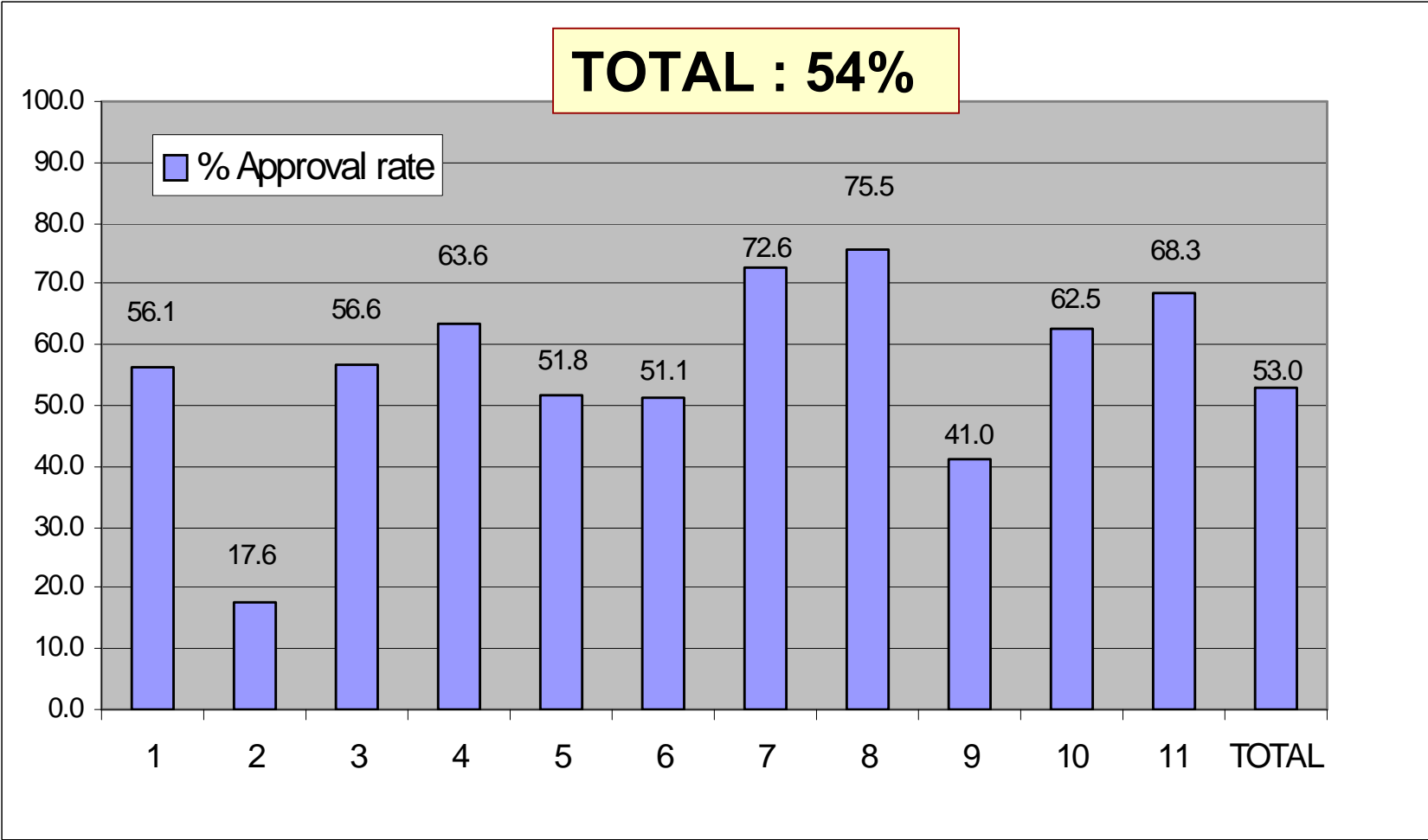
# EPA-SP registrados, 2001-2007



# EPA-SP registrados, 2001-2007



# PORCENTAJE DE APROBACIÓN POR LAS CC.AA.



## Datos Gesto

- Los 301 estudios se han sometido a 1015 evaluaciones por las diferentes CC.AA.
  - 552 favorables (54%)
  - 462 desfavorables (46%)
- Poca concordancia entre CC.AA.



# 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**

# RD 1344/2007

## 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.**

## RD 1344/2007

- 2. Las Administraciones sanitarias establecerán de común acuerdo las condiciones en las que se llevarán a cabo los estudios posautorización de tipo observacional.... 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 Posautorización** 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.

# RD 1344/2007

- 3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 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.

# RD 1344/2007

- 5. 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.

# RD 1344/2007

- 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.

# Comité de Coordinación de EPA (CEPA)

- Se constituyó el 24 de septiembre de 2008
- Se ha dotado de un reglamento interno
- Presidenta
  - Iciar Alfonso Parnós (País Vasco)
- Vicepresidenta
  - Ana Aldea Perona (Canarias)
- Secretario
  - Francisco J. de Abajo (AEMPS)
  - César de la Fuente Honrrubia (AEMPS)

# Vocales del CEPA

**Antonio Velázquez Martínez**

**Alexandra Prados Torres**

**Javier Fidalgo Pardo**

**Gemma Melero Quiñonero**

**Mónica Gomara Lostal**

**Antonia Santos Azorin**

**José M<sup>a</sup> Fernández Fernández**

**M<sup>a</sup> José Gaspar Caro**

**José Luis García Herrera**

**Galo Agustín Sánchez Robles**

**Irene Zarra Ferro**

**Jesús Honorato Pérez**

**Carmen Aguado Menéndez**

**Conchita Elverdin Garces**

**Isabel Lorente Salinas**

**Andalucía**

**Aragón**

**Asturias**

**Baleares**

**Cantabria**

**Castilla-La Mancha**

**Castilla y León**

**Cataluña**

**Comunidad Valenciana**

**Extremadura**

**Galicia**

**La Rioja**

**Madrid**

**Navarra**

**Región de Murcia**



# Funciones del CEPA 1

- Establecer las pautas y los procedimientos para la **armonización** de las actuaciones en materia de estudios posautorización de medicamentos, incluyendo **criterios de evaluación** de los mismos.
- Establecer procedimientos **simplificados** para estudios promovidos por las Administraciones sanitarias o financiados con fondos públicos, al objeto de facilitar su realización.
- Proponer programas de **formación** sobre estudios posautorización.
- Resolver las diferentes consultas que pudieran plantearse.
- **Armonizar** las posibles discrepancias entre los criterios de las diferentes administraciones.

# Funciones del CEPA 2

- **Asesorar** a las diferentes Administraciones sobre estudios posautorización.
- Elaborar propuestas para la implantación de un sistema informático que facilite el **desarrollo de un sistema de comunicación entre CCAA** que permita conocer la situación del procedimiento administrativo y las aclaraciones que se planteen, así como el seguimiento de los estudios que se realicen.
- Elaborar propuestas para la verificación del **cumplimiento de la normativa** vigente en materia de EPAS.
- Elaborar propuestas para establecer **criterios comunes** para el **seguimiento** de los estudios que se realicen.
- Elaborar propuestas para establecer **contenidos comunes** en los modelos de contrato.

# Principios

- Los EPA son fundamentales para un conocimiento adecuado de los efectos de los medicamentos y su interacción con el sistema sanitario
- Se debe facilitar la realización de los EPA con finalidad científica y erradicar su uso con fines promocionales
- Los EPA se deben promover tanto por compañías farmacéuticas como por investigadores independientes
- Los EPA deben tener un marco de referencia común para todas las administraciones sanitarias, en cuanto a procedimientos y criterios, respetando la autonomía respecto de las decisiones

# ¿Tienen que evaluar los CEIC los estudios observacionales?

- Así lo exigen las directrices
  - Aspectos éticos
    - Corrección técnica
    - Consentimiento informado
      - Posibles excepciones al mismo
    - Protección de la confidencialidad
    - Manejo de muestras biológicas asociadas
- Excepto cuando no utilicen datos de carácter personal (datos estadísticos)

# Aspectos éticos - EPA

- En EPA de seguimiento prospectivo, se deben especificar los procedimientos para no intervenir sobre prescripción/ dispensación
- Los investigadores deben asegurarse de que no interferirá con sus obligaciones asistenciales
- Éstos podrán recibir compensación en función del tiempo y responsabilidades adicionales asociadas al estudio, poniéndose en conocimiento del CEIC
- La participación será libre, voluntaria e independiente

# ¿Qué es un EPA?

- “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 de un estudio observacional”

RD de Farmacovigilancia, 2007

# ¿Qué no es un EPA?

- Estudios en los que no se estudia la exposición a medicamentos
- Estudios en los que la exposición a medicamentos es una variable secundaria
- Estudios en los que se analizan elementos ligados a la administración del medicamento, pero no los efectos del medicamento mismo
  - Evaluación de métodos de control del cumplimiento

# ¿Qué es un estudio observacional?

- 1. Aquel en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización.
- 2. 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.
- 3. 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.

Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional



# ¿Qué es un EPA de seguimiento?

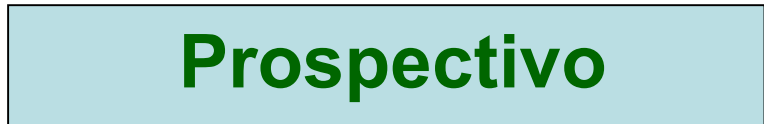
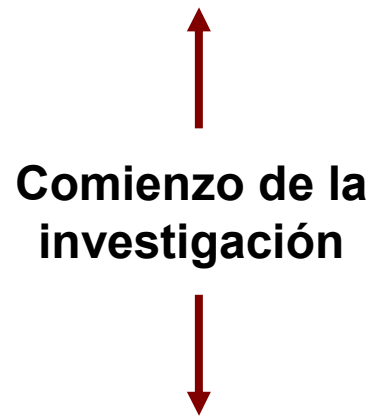
- Todo aquel estudio posautorización de tipo observacional en el que los pacientes son seleccionados por su exposición a un determinado medicamento y son después seguidos durante un período de tiempo suficiente en relación con el acontecimiento de interés. Se consideran **prospectivos** cuando el periodo 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.

**Retrospectivo**

↑  
**Comienzo de la investigación**  
↓

**Prospectivo**

 **Periodo de estudio**



 **Periodo de estudio**

# Conclusiones

- Los EPA fueron instrumento para la promoción del uso de medicamentos en España
- La regulación del 2002 demostró efectividad para reducir los estudios de siembra, pero también dificultaba la realización de EPA con fines científicos
- La nueva regulación trata de facilitar la realización de EPA que sean requeridos por las autoridades sanitarias o sean financiados con fondos públicos, manteniendo el nivel de control para evitar un uso inapropiado de los mismos

# Agradecimientos

- Los miembros del CEPA
- Javier García del Pozo (AEMPS - DGFP)
- Manuel Montero Ramos (AEMPS)