

**ORIGINAL**

Recibido: 9 de junio de 2017  
 Aceptado: 27 de septiembre de 2017  
 Publicado: 24 de noviembre de 2017

## DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS POSAUTORIZACIÓN OBSERVACIONALES PROSPECTIVOS CON MEDICAMENTOS EN LA COMUNITAT VALENCIANA ENTRE 2010 Y 2015. ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON SU AUTORIZACIÓN

María Antonia Grau Rubio (1,2), Fernando Gómez-Pajares (1,3), Roberto Izquierdo María (1,4), Pedro Zapater Hernández (1,5) y Sergio Fernández Martínez (1,6).

(1) Comité Autonómico de Estudios Posautorización Observacionales de Medicamentos de la Comunitat Valenciana (CAEPO). Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública.

(2) CAVIME. Servicio de Prestación Farmacéutica y Dietoterapéutica. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública.

(3) Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

(4) Servicio de Farmacia de Atención Primaria. Departamento La Plana. Vila-real (Castellón).

(5) Unidad farmacología Clínica. Hospital general Universitario Alicante.

(6) Servicio de Medicina Preventiva. Hospital de Sagunto. Valencia

### RESUMEN

**Fundamentos:** Los estudios posautorización observacionales son una fuente de información clave sobre efectividad y seguridad de los medicamentos. Los objetivos del estudio fueron describir las características de los estudios observacionales de seguimiento prospectivo (EPA-SP) que solicitaron autorización en la Comunitat Valenciana (CV) y explorar qué factores se asociaron con su autorización.

**Métodos:** Se realizó estudio observacional analítico retrospectivo, en el que se incluyeron todos los EPA-SP que solicitaron autorización en la CV desde 2010 hasta 2015. A partir de las bases de datos de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y GESTO se obtuvieron variables referentes al estudio (objetivos, medicamento estudiado, enfermedad diana, etc) y referentes al procedimiento de autorización (autorización, motivo de no autorización y estado actual del estudio). El análisis se organizó en una fase descriptiva y otra analítica mediante regresión logística con variable dependiente la autorización.

**Resultados:** Fueron incluidos un total de 249 estudios, de los que 192 (77,1%) estaban diseñados para estimar efectividad o calidad de vida. Los medicamentos más frecuentemente estudiados fueron los agentes anti-neoplásicos e inmunomoduladores (42%). Sólo consiguieron la autorización el 57%, siendo las causas más frecuente de denegación la inducción a la prescripción (40,1%) y la práctica no habitual (39,3%). La autorización se asoció con el diagnóstico (aparato circulatorio OR 10,7, IC95% 2,3 a 49,1), grupo ATC L (OR 4,2, IC95% 1,9 a 49,1) y el haber sido promovidos por la industria (OR 0,5, IC95% 0,3 a 0,9).

**Conclusión:** Dada la importancia de contar con información sobre efectividad y seguridad en la práctica habitual, es prioritario que los EPA-SP sean orientados a estos fines y que se potencie la investigación independiente.

**Palabras claves:** Epidemiología, Farmacoepidemiología, Estudio observacional, Evaluación de resultados.

#### Correspondencia

M<sup>a</sup> Antonia Grau Rubio  
 CAVIME. Servicio de Prestación Farmacéutica y Dietoterapéutica  
 Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios  
 Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública  
 C/ Micer Mascó, 31 46010 Valencia  
 grau\_manrub@gva.es

### ABSTRACT

#### Description of postauthorisation observational prospective studies with drugs in the valencian region between 2010 and 2015. Factors associated with their authorisation

**Background:** Postauthorisation observational studies are crucial source of information on drug effectiveness and safety. The objectives of this work were to describe the characteristics of the postauthorisation observational prospective studies (EPA-SP) for which authorisation was requested in the Valencian region, as well as to explore which factors influenced the aforementioned authorisation.

**Methods:** We performed a retrospective analytical study comprising all the EPA-SP for which authorisation was requested in the Valencian region between 2010 and 2015. The variables associated to the studies (e.g., objectives, studied drug, target disease) as well as those concerning the authorisation process itself (e.g., authorisation status, reason for authorisation refusal, current status of the study) were obtained from relevant databases. The analysis was divided into descriptive and analytical stages.

**Results:** We included a total of 249 studies, out of which 192 (77, 1%) aimed at estimating effectiveness or quality of life. The most frequent types of drugs involved in the studies were the antineoplastic and immunomodulating agents (42%). Only 57% of the studies were granted authorisation, with prescription induction and unusual practice being the most common causes for refusal (40,1% and 39,3%, respectively). The authorisation was linked to the diagnosis (circulatory system OR 10,7, IC95% 2,3 to 49,1), ATC L group (OR 4,2, IC95% 1,9 to 49,1) as well as to whether it had been advocated by the industry (OR 0,5, IC95% 0,3 to 0,9).

**Conclusion:** Given the importance of having information on effectiveness and safety in usual practice, it is a priority for EPA-SP to be directed towards these aims and to promote independent research.

**Key words:** Epidemiology, Pharmacoepidemiology, Observational Study, Outcome assessment.

Cita sugerida: Grau Rubio MA, Gómez-Pajares F, Izquierdo María R, Zapater Hernández P, Fernández Martínez S. Descripción de los estudios posautorización observacionales prospectivos con medicamentos en la Comunitat Valenciana entre 2010 y 2015. Análisis de los factores relacionados con su autorización. Rev Esp Salud Pública. 2017;91:24 de noviembre e201711043.

## INTRODUCCIÓN

Los estudios posautorización observacionales (EPA) deben complementar y actualizar la información sobre efectividad y seguridad que los ensayos clínicos no son capaces de aportar durante el desarrollo clínico de un medicamento. Este conocimiento se considera fundamental para orientar la práctica clínica y contribuir a su mejor utilización. Como contrapartida, tradicionalmente se han vinculado los EPA a un menor rigor metodológico y al encubrimiento de estrategias comerciales destinadas a mejorar el posicionamiento de un determinado medicamento en detrimento de sus competidores<sup>(1,2)</sup>.

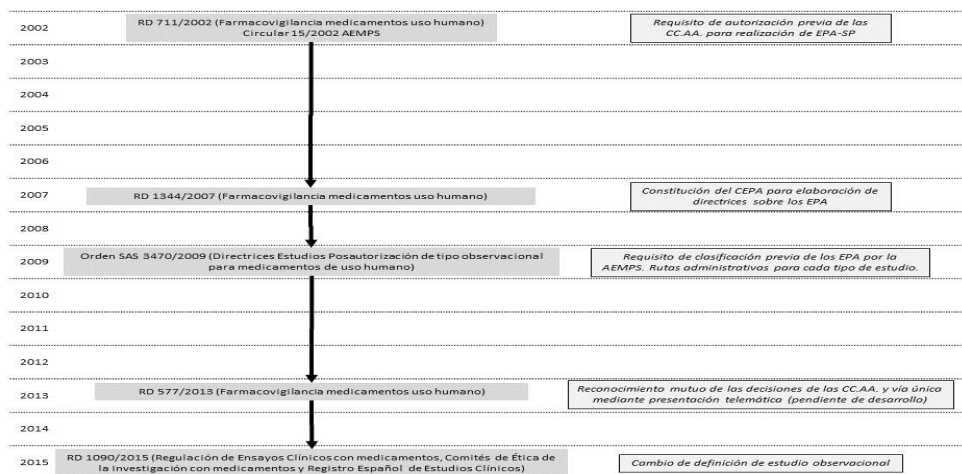
Los EPA de seguimiento prospectivo requieren la autorización de las Comunidades Autónomas previa a su realización desde la publicación de la Circular 15/2002 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (figura 1). Esta autorización debía ser concedida por el órgano competente determinado para tal fin en cada comunidad<sup>(1,2,3)</sup>. A partir de la publica-

ción de la Orden SAS/3470/2009 se establecieron las directrices sobre EPA de tipo observacional para medicamentos de uso humano y se fijó como requisito la clasificación previa por parte de la AEMPS. En función de la categoría asignada se debía seguir una ruta administrativa diferente, manteniéndose en el caso de los EPA de seguimiento prospectivo (EPA-SP), la necesidad de obtener la autorización previa de las Comunidades Autónomas<sup>(4)</sup>.

En lo referente a la Comunitat Valenciana, todos los EPA-SP debían ser autorizados por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS), previa evaluación por el Comité Autonómico de Estudios Posautorización Observacionales de Medicamentos (CAEPO)<sup>(5,6,7,8)</sup>. Fue en el seno de este comité donde surgió la necesidad de evaluar la calidad de los estudios revisados. Por tanto, los objetivos del presente estudio fueron describir las características de los estudios que solicitaron la autorización a la DGFPS desde 2010 a 2015 y explorar qué factores se asociaron con una mayor probabilidad de autorización.

**Figura 1**

### Evolución de la normativa española que regula los estudios posautorización observacionales



AEMPS. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. EPA: Estudios posautorización Observacionales. EPA-SP: Estudios posautorización Observacionales de Seguimiento Prospectivo. CEPA: Comité de coordinación de estudios posautorización.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional analítico retrospectivo de los protocolos EPA-SP presentados para su realización en la Comunitat Valenciana, constituyendo éstos la unidad de análisis del presente trabajo. Fueron incluidos todos los EPA-SP con medicamentos de uso humano que solicitaron su autorización a la DGFPS entre enero de 2010 y diciembre de 2015, exceptuando aquellas solicitudes en las que no hubo emisión de resolución por presentación inadecuada de la documentación o cancelación del proyecto.

A partir de la base de datos GESTO de la AEMPS<sup>(2)</sup> y del propio registro informatizado de la DGFPS se obtuvieron las siguientes variables explicativas: año de presentación, ámbito geográfico de realización (unicéntrico, multicéntrico nacional, multicéntrico internacional), grupo ATC del medicamento objeto de estudio (se clasificó según el Sistema de Clasificación Anatómica Terapéutica y Química de la OMS<sup>(9)</sup>), subgrupo ATC del medicamento objeto de estudio (sólo para los grupos ATC más frecuentes), clasificación clínica (se clasificó la enfermedad objeto del estudio por sistemas según la CIE9-MC), existencia de grupo control (sí, no), promovido por la industria (sí, no), estudio con carácter de registro (sí, no), tipo de registro (de enfermedad o de medicamento), objetivo principal (efectividad, calidad de vida, seguridad, estudio de utilización de medicamentos, epidemiología de la enfermedad, farmacogenética, farmacoeconomía, farmacocinética), tamaño muestral que se pretendía reclutar, duración del seguimiento de los sujetos (Menor de 30 días, entre 1 mes y 12 meses, entre 1 y 3 años, más de 3 años) y nivel asistencial propuesto en la Comunitat Valenciana (atención primaria, atención especializada o mixto). En lo referente a los registros, cabe aclarar que se trata de estudios que pretenden recoger de manera sistemática cierta información a partir de los individuos, que son seleccionados por padecer una enfermedad determinada (registros de enfermedad) o estar expuestos a un medicamento (registros de medicamento). De las mismas fuentes se recogieron las siguientes variables de resultado: resolución del trámite (autorizado, no

autorizado), motivos de no autorización (para cada solicitud se registraron todos los motivos referidos en la resolución: inducción a la prescripción, práctica no habitual, objetivos irrelevantes, diseño inadecuado y/o aspectos éticos) y estado del estudio a 1 de junio de 2017 (cancelado, finalizado con entrega de informe final, finalizado sin entrega de informe final, no finalizado o sin información).

El análisis se desplegó en dos fases, una descriptiva y otra analítica. En la primera fueron descritas todas las variables anteriormente mencionadas según los métodos estadísticos habituales, esto es, cálculo de media, mediana y desviación típica en el caso de las variables cuantitativas, y de las frecuencias absolutas y relativas en el caso de las cualitativas. En la segunda se evaluó la evolución anual de las series de autorización, promoción por la industria, estudios tipo registro y estudios unicéntricos mediante regresión de *Poisson* aplicada a series temporales. Seguidamente se valoró mediante regresión logística univariante la asociación de las diferentes variables explicativas con la autorización. Finalmente se ajustó un modelo de regresión logística multivariante no condicional con variable dependiente la autorización y como variables independientes las que obtuvieron asociación significativa en el paso anterior. Se trabajó a un nivel de confianza del 95%. La base de datos del estudio fue realizada en ACCESS (Microsoft, Washington, EE.UU.) y fue analizada con EPIINFO 7 (CDC, Georgia, EE.UU.) y STATA 12 (Statacorp LP, Texas, EE.UU.).

## RESULTADOS

De un total de 265 solicitudes presentadas durante el periodo de estudio para su autorización, se evaluaron 249 por parte del CAEPO. No fueron evaluadas 16 solicitudes; quince por desistimiento (defectos no subsanados en la presentación de la documentación requerida) y una por cancelación del estudio previa a su evaluación. En la **tabla 1** se describen las características más relevantes de los estudios evaluados. La mediana del número de sujetos previsto por los EPA estudiados fue de 300 individuos (rango intercuarílico: 108 -780).

**Tabla 1**  
**Descriptivos generales de los estudios observacionales posautorización de seguimiento prospectivo evaluados entre 2010 y 2016 en la Comunitat Valenciana**

Variable	Categoría	N(%)
Año	2010	23 (9,2)
	2011	35 (14,1)
	2012	47 (18,9)
	2013	46 (18,5)
	2014	37 (14,9)
	2015	61 (24,5)
Objetivo principal	Investigación de resultados: efectividad	133 (53,4)
	Investigación de resultados: calidad de vida	59 (23,7)
	Seguridad	23 (9,2)
	Estudio de utilización de medicamentos	15 (6,0)
	Otros*	19 (7,6)
Nivel asistencial	Atención especializada	237 (95,2)
	Mixto	7 (2,8)
	Atención primaria	5 (2,0)
Ámbito geográfico	Multicéntrico Nacional	143 (57,4)
	Multicéntrico Internacional	83 (33,3)
	Unicéntrico	23 (9,2)
Grupo ATC	L (Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores)	105 (42,2)
	B (Sangre y órganos hematopoyéticos)	40 (16,1)
	N (Sistema nervioso)	27 (10,8)
	Otros grupos (No B, No L, No N)	76 (30,5)
Subgrupo ATC	L04 (Inmunosupresores)	43 (17,3)
	L01 (Agentes antineoplásicos)	42 (16,9)
	B01 (Antitrombóticos)	21 (8,4)
	L03 (Inmunoestimulantes)	13 (5,2)
	L02 (Terapia endocrina)	10 (4,0)
Clasificación por enfermedad	Neoplasias	65 (26,1)
	Enf. del Aparato Musculoesquelético y del Tejido Conectivo	26 (10,4)
	Enf. del Aparato Circulatorio	25 (10,0)
	Enf. del Sistema Nervioso y de los Órganos Sensoriales	22 (8,8)
	Resto de sistemas	111 (44,6)
Controlado	Sí	39 (15,7)
Duración del seguimiento	Menor de 30 días	19 (7,9)
	Entre 1 mes y 12 meses	113 (46,7)
	Entre 1 y 3 años	82 (33,9)
	Más de 3 años	28 (11,6)
	Industria †	Sí
Registro ‡	Sí	31 (12,4)
Tipo de registro	De enfermedades	18 (58,1)
	De medicamentos	13 (41,9)
Autorizado	Sí	142 (57,0)
Motivos de no autorización ¶	Inducción a la prescripción	43 (40,1)
	Práctica no habitual	42 (39,3)
	Objetivos irrelevantes	26 (24,3)
	Diseño inadecuado	11 (10,3)
	Aspectos éticos	10 (9,3)
Situación de los estudios (a 1 de junio de 2017)	Estudios no finalizados	76 (53,5)
	Estudios finalizados con informe final	31 (21,8)
	Estudios sin información	25 (17,6)
	Estudios finalizados sin informe final	6 (4,2)
	Estudios cancelados por reclutamiento insuficiente	4 (2,8)

N total: 249. \* Epidemiología, farmacogenética, farmacoeconomía y farmacocinética. Enf.: Enfermedades. † Estudio promovido por la industria. ‡ Diseño tipo registro. ¶ Un estudio no autorizado puede tener más de un motivo de no autorización.

Cuando se examinó la evolución temporal (tabla 2), tan sólo se observó una tendencia lineal creciente significativa en las series de estudios tipo registro (razón de proporciones 1,26; intervalo de confianza 95% de 1,00 a 1,59) y en los estudios unicéntricos (razón de proporciones 1,52; intervalo de confianza 95% de 1,13 a 2,05).

**Tabla 2**  
**Evolución temporal de la proporción de estudios tipo registro, estudios promovidos por la industria y estudios unicéntricos**

Año (N)	Registros (%)	Industria (%)	Unicéntricos (%)
2010 (23)	0 (0,0)	16 (69,6)	0 (0,0)
2011 (35)	3 (8,6)	24 (68,6)	1 (2,9)
2012 (47)	4 (8,5)	26 (55,3)	4 (8,5)
2013 (46)	9 (19,6)	25 (54,3)	2 (4,3)
2014 (37)	5 (13,5)	20 (54,1)	6 (16,2)
2015 (61)	10 (16,4)	32 (52,5)	10 (16,4)
N: tamaño muestral			

Al estudiar las variables asociadas con la autorización, solamente se encontraron relaciones estadísticamente significativas en el caso del objetivo principal, grupo ATC del medicamento, grupo diagnóstico CIE-MC,

existencia de grupo de comparación y promoción por la industria (tabla 3). De éstas, permanecieron en el modelo multivariante el grupo diagnóstico CIE9-MC, el grupo L de la ATC y la industria (tabla 4).

**Tabla 4**  
**Análisis multivariante de regresión logística para variables relacionadas con la autorización**

Variable	Categoría	OR (IC95%)	P
Clasificación por enfermedad	Neoplasias	1,00	<0,001
	E. Aparato Circulatorio	10,65 (2,31; 49,11)	
	E. Aparato ME y TC	0,26 (0,09; 0,72)	
	E. S. Nervioso y OS	0,53 (0,17; 1,66)	
	Resto aparatos	1,36 (0,54; 3,43)	
Grupo ATC L	Sí	4,16 (1,85; 49,11)	0,001
Industria	Sí	0,50 (0,28; 0,89)	0,018
OR – Odds Ratio; IC95% - Intervalo de confianza al 95%; P- Significación estadística. ATC L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores.			

**Tabla 3**  
**Resultados del análisis de variables asociadas con la autorización**

Variable	Categoría	Autorizado (%)	OR (IC95%)	P
Año	2010	17 (73,9)	1,00	0,175
	2011	20 (57,1)	0,47 (0,15; 1,48)	
	2012	20 (42,6)	0,26 (0,09; 0,78)	
	2013	27 (58,7)	0,50 (0,17; 1,51)	
	2014	20 (54,1)	0,42 (0,13; 1,29)	
	2015	38 (62,3)	0,58 (0,20; 1,69)	
Objetivo Principal	Efectividad	81 (60,9)	1,00	0,088
	Utilidad	28 (47,5)	0,58 (0,31; 1,08)	
	Seguridad	15 (65,2)	1,20 (0,48; 3,04)	
	Utilización de medicamentos	5 (33,3)	0,32 (0,10; 0,99)	
	Otros	13 (68,4)	1,39 (0,50; 3,89)	
Nivel asistencial	A. Especializada	135 (57,0)	1,00	0,418
	Mixto	3 (42,9)	0,57 (0,12; 2,59)	
	A. Primaria	4 (80,0)	3,02 (0,33; 27,45)	
Ámbito geográfico	Internacional	47 (56,6)	1,00	0,919
	Nacional	80 (56,3)	0,99 (0,57; 1,70)	
	Unicéntrico	14 (60,9)	1,19 (0,46; 3,06)	
Grupo ATC B	Sí	30 (75,0)	2,62 (1,22; 5,63)	0,010
Grupo ATC L	Sí	70 (66,7)	2,03 (1,20; 3,43)	0,008
Grupo ATC N	Sí	9 (33,3)	0,34 (0,14; 0,78)	0,009
Otros grupos ATC	Sí	35 (46,1)	0,53 (0,30; 0,91)	0,021
Clasificación por enfermedad	Neoplasias	46 (70,8)	1,00	<0,001
	E. Aparato Circulatorio	22 (88,0)	3,03 (0,81; 11,33)	
	E. Aparato ME y TC	8 (30,8)	0,18 (0,07; 0,49)	
	E. S. Nervioso y OS	8 (36,4)	0,24 (0,09; 0,65)	
	Resto aparatos	58 (52,3)	0,45 (0,24; 0,87)	
Grupo Control	Sí	17 (43,6)	0,54 (0,27; 1,07)	0,076
Industria	Sí	71 (49,7)	0,49 (0,29; 0,81)	0,006
Registro	Sí	19 (61,3)	1,22 (0,57; 2,64)	0,607
Duración del seguimiento	Menor de 30 días	9 (47,4)	1,00	0,513
	Entre 1 mes y 12 meses	60 (53,1)	1,26 (0,47; 3,33)	
	Entre 1 y 3 años	51 (62,2)	1,83 (0,67; 4,99)	
	Más de 3 años	15 (53,6)	1,28 (0,40; 4,12)	

OR – Odds Ratio; IC95% - Intervalo de confianza al 95%; P- Significación estadística obtenida del modelo de regresión logística univariante. ATC B: Sangre y órganos hematopoyéticos. ATC L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores. ATC N: Sistema nervioso. E. Enfermedades.

## DISCUSIÓN

Los EPA-SP presentados para su autorización en la Comunitat Valenciana fueron estudios cuyo objetivo principal estuvo relacionado con la investigación de resultados (efectividad en más de la mitad de los casos) y cuyo ámbito asistencial fue casi exclusivamente la atención especializada. En general se trató de estudios nacionales, que centraron su interés sobre agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (grupo ATC L), con un diseño no controlado a pesar de pretender demostrar efectividad y seguridad, una duración del seguimiento menor de un año y que, en más de la mitad de las ocasiones, estuvieron promovidos directamente por la industria. En la fecha en que se redactó este manuscrito, en casi un quinto de los EPA-SP autorizados no se había facilitado información sobre el desarrollo de los mismos.

Se observó una tendencia lineal ascendente en la presentación de registros, siendo el crecimiento anual medio de un 26%. Los registros de pacientes son un sistema organizado que usa métodos de estudios observacionales para recoger datos uniformes, que permiten la evaluación de resultados específicos en una población definida por su enfermedad o por la exposición a uno o varios medicamentos. Más de la mitad de los registros han sido promovidos por la industria y alrededor del 40% eran registros de exposición a un determinado medicamento o grupo de medicamentos<sup>(11, 12, 13)</sup>.

En lo concerniente a la autorización, un poco más de la mitad de los estudios evaluados han sido aprobados, siendo los motivos más frecuentes de denegación la inducción a la prescripción, la práctica no habitual y los objetivos irrelevantes. En este punto merece la pena aclarar que cada estudio podía tener más de una causa de denegación. Los factores independientemente relacionados con la autorización fueron: enfermedad de base, que el medicamento estudiado perteneciera al grupo L de la clasificación ATC y que fuera promovido por la industria. De modo que, en

comparación con las neoplasias, los estudios referentes a enfermedades del aparato circulatorio tenían una probabilidad de aprobación diez veces mayor; en comparación con el resto de grupos ATC, los referidos al grupo L tenían una probabilidad de autorización cuatro veces mayor; y aquellos estudios en los que el promotor fue la industria tuvieron una probabilidad de aprobación dos veces menor que los que no lo fueron.

La diferencia fundamental respecto a otros trabajos similares publicados<sup>(14,15,16,17)</sup>, es que se han analizado exclusivamente los EPA-SP presentados en una comunidad autónoma concreta y en un periodo de tiempo concreto. Esta elección estuvo determinada por la entrada en vigor de la Orden SAS/3470/2009<sup>(4)</sup>, coincidente con la constitución del CAEPO, y por la publicación del RD1090/2015<sup>(10)</sup>, que regula los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos, y que da lugar a un cambio en la definición de estudio observacional con medicamentos utilizada hasta ese momento. Estos hechos aseguraron, para los seis años naturales de duración del periodo, el uso de unas definiciones homogéneas, el seguimiento de las mismas rutas administrativas para la entrada de estudios y la aplicación de unas directrices de evaluación similares.

Al igual que en otros trabajos<sup>(14,15,16,17)</sup>, la mayoría de estudios presentados en la Comunitat Valenciana tienen un marcado carácter descriptivo que no permitiría alcanzar los objetivos que se plantean, y los analíticos adolecen en muchas ocasiones de problemas de diseño que podrían invalidar sus resultados. En lo concerniente a aspectos no metodológicos, las razones de denegación más frecuentes estaban relacionadas con la inducción a la prescripción y la no consideración de práctica clínica habitual. Las situaciones concretas más frecuentes que reflejaron estos motivos fueron que el medicamento en cuestión no se planeaba usar según los protocolos del centro, que éste no estaba incluido en la guía del

hospital o que la utilización del medicamento en los centros propuestos previa a la investigación era insignificante. Adicionalmente, muchos de estos medicamentos tenían la consideración de alto impacto económico y/o sanitario por la Conselleria de Sanitat, existiendo protocolos específicos de utilización<sup>(18)</sup>. Sin duda, ésta puede ser una de las razones de la falta de acuerdo en las decisiones de las CCAA ante la evaluación de un mismo estudio, problema que detectan de la Fuente y colaboradores en sus diferentes publicaciones<sup>(15,16,17)</sup>.

La evolución de la normativa que regula los EPA, fundamentalmente los decretos de farmacovigilancia, ha tenido varios hitos que han tenido su efecto sobre la cantidad de estudios observacionales realizados (figura 1). El RD 711/2002 y la Circular 15/2002 de la AEMPS establecen la intervención administrativa de los estudios posautorización<sup>(2,3)</sup> y su consecuencia fundamental fue la disminución del número de solicitudes de EPA presentadas en las diferentes comunidades autónomas (CCAA)<sup>(14,15,16,17)</sup>. Con el RD 1344/2007 se intenta favorecer la realización de la investigación de tipo observacional, diferenciando los distintos tipos de EPA y reduciendo de la carga burocrática en los estudios considerados de interés para la salud pública, como lo son los requeridos por las autoridades sanitarias o los financiados con fondos públicos. Es este mismo decreto el que da lugar a la creación del Comité de Coordinación de Estudios Posautorización, en el que participan todas las CCAA y la propia AEMPS, cuyo cometido es el establecimiento las directrices de los procedimientos comunes que tendrían que aplicar las CCAA en el ámbito de sus competencias<sup>(19)</sup> y que se recogen en la Orden SAS/3470/2009<sup>(4)</sup>. El RD 577/2013<sup>(20)</sup> conlleva nuevas modificaciones en este panorama e introduce el reconocimiento mutuo de las decisiones de las diferentes CCAA (procedimiento no definido pero que debe ser tutelado por el CEPA) y la presentación telemática como vía única de vehiculización de las solicitudes para la realización de EPA. El último

punto de este recorrido es el RD 1090/2015 que redefine el concepto de estudio observacional y abre la puerta a un futuro todavía por definir en muchos aspectos<sup>(10)</sup>.

Cabe esperar que con la actualización de la normativa sobre los estudios observacionales se favorezca la realización de EPA de calidad, con objetivos relevantes de interés científico y, por tanto, interés para la administración sanitaria. Asimismo es previsible que con la evaluación coordinada de las CCAA se puedan alcanzar acuerdos de consenso en la evaluación de los aspectos metodológicos. Pese a todo, dado que las CCAA son las financiadoras los medicamentos investigados y que existen motivos de denegación más allá de los metodológicos, es razonable que persistan las discrepancias entre las CCAA.

## AGRADECIMIENTOS

Se agradece la labor de todos los profesionales sanitarios que han pertenecido al Comité Autonómico de Estudios Posautorización Observacionales de Medicamentos (CAEPO).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Zafrilla B, García del Pozo J, Aguilar Ros A, De Abajo Iglesia JF. Calidad de los estudios posautorización de tipo observacional registrados en España antes de su regulación. *Med Clin* 2006; 116(16): 607-10.
2. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE núm. 173, de 20 de julio de 2002.
3. Circular 15/2002 de 2 de octubre de 2002. 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 del Medicamento [consultado el 10/05/2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/industria/2002/home.htm>
4. Boletín Oficial del Estado. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. BOE núm. 310, de 25 de diciembre de 2009.



5. Diario Oficial de la Comunitat Valenciana. DECRETO 73/2009, de 5 de junio, del Consell, por el que se regula la gestión de ensayos clínicos y estudios posautorización observacionales con medicamentos y productos sanitarios. DOCV núm. 6031, de 9 de junio de 2009.
6. Diario Oficial de la Comunitat Valenciana. RESOLUCIÓN de 16 de julio de 2009, de la Conselleria de Sanitat, de regulación de los procedimientos, documentación y plazos a observar en la presentación y modificaciones en procesos relacionados con los ensayos clínicos y estudios posautorización observacionales de medicamentos y productos sanitarios en la Comunitat Valenciana. DOCV núm. 6068, de 30 de julio de 2009.
7. Diario Oficial de la Comunitat Valenciana. RESOLUCIÓN de 16 de julio de 2009, de la Conselleria de Sanitat, por la que se aprueba el modelo de contrato entre la gerencia de un centro sanitario, el promotor y los investigadores, para la realización de un EC o estudios posautorización observacionales de medicamentos y productos sanitarios en las organizaciones de servicios sanitarios de la Comunitat Valenciana. DOCV núm. 6068, de 30 de julio de 2009.
8. Diario Oficial de la Comunitat Valenciana. DECRETO 17/2012, de 20 de enero, del Consell, por el que se modifica el Decreto 73/2009, de 5 de junio, del Consell, regulador de la gestión de ensayos clínicos y estudios posautorización observacionales con medicamentos y productos sanitarios. DOCV núm. 6700, de 26 de enero de 2012.
9. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2017. Oslo, 2016. Disponible en: [https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index](https://www.whooc.no/atc_ddd_index)
10. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. BOE núm 307 de 24 de diciembre de 2015.
11. Macias Saint-Gerons D, De La Fuente Honrubia C, De Andrés Trelles F, Catalá López F. Perspectiva futura de la farmacoepidemiología en la era del “big data” y la expansión de las fuentes de información. *Rev Esp Salud Pública*. 2016; 90: 1 de diciembre e1-e7.
12. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User’s Guide. 3rd Edition. Gliklich RE, Dreyer NA. Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services. Rockville. Maryland. Disponible en: <https://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/420/1897/registries-guide-3rd-edition-vol-1-140430.pdf>
13. Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP), módulo VII, post-authorisation safety studies. Disponible en : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129137.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129137.pdf)
14. De la Fuente Honrubia C, de Abajo Iglesias FJ, García Del Pozo J, Vargas Castrillón E. Estudios posautorización de tipo observacional en España: justificación y bases de una nueva normativa. *Med Clin* 2010; 134:605-11.
15. De la Fuente Honrubia C, Macías Saint-Gerons D, Vargas Castrillón E, de Abajo Iglesias FJ. Estudios posautorización de tipo observacional en España: impacto de la regulación del año 2002. *Med Clin* 2010; 135(9):423-7.
16. De La Fuente Honrubia C, de Abajo Iglesias FJ, Macias Saint-Gerons D. Los estudios observacionales en España. Perspectiva histórica y situación actual. En: Datos de la vida real en el Sistema Sanitario Español; Fundación Gaspar Casal. Madrid 2016. Disponible en: [http://www.fgcasal.org/publicaciones/Datos\\_de\\_la\\_vida\\_real\\_SSE\\_2016.pdf](http://www.fgcasal.org/publicaciones/Datos_de_la_vida_real_SSE_2016.pdf)
17. De La Fuente Honrubia C. Evaluación cualitativa y cuantitativa de los estudios posautorización de tipo observacional registrados en España. Tesis doctoral 2014. Disponible en : [http://dspace.uah.es/dspace/bitstream/handle/10017/21376/TESIS\\_DE\\_LA\\_FUENTE.pdf?sequence=1](http://dspace.uah.es/dspace/bitstream/handle/10017/21376/TESIS_DE_LA_FUENTE.pdf?sequence=1)
18. Resolución de la secretaria Autonómica de la Agencia Valenciana de Salud de regulación del programa de medicamentos de alto impacto económico y/o sanitario (PAISE). Resolución de 13/3/2012. Disponible en: [http://www.san.gva.es/documents/152919/157905/RESOL\\_PROG\\_MED\\_ALTOIMPACTOSANITARIO\\_ECONOMICO\\_PAISE.pdf](http://www.san.gva.es/documents/152919/157905/RESOL_PROG_MED_ALTOIMPACTOSANITARIO_ECONOMICO_PAISE.pdf)
19. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. (BOE núm.262, de 1 de noviembre 2007, pp. 44631–44640).
20. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE núm.179, de 27 de julio de 2013, pp.55066-55092).