

## **Nuevo marco normativo de los estudios observacionales con medicamentos en España: el Real Decreto 957/2020.**

Dr. Miguel Ángel Maciá Martínez. Jefe de Área de Farmacoepidemiología. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Departamento de Medicamentos de Uso Humano. AEMPS

Dra. Neus Riba García. Farmacóloga Clínica. Secretaría Técnica del CEIm Fundació Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona

### **ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN**

Los estudios observacionales con medicamentos (EOm) permiten obtener datos sobre las condiciones de uso, seguridad y efectividad de los medicamentos en el contexto de la asistencia sanitaria, en el entorno de la práctica clínica habitual. Además, permiten obtener evidencias científicas en circunstancias en las que no es posible llevar a cabo un ensayo clínico. De este modo, son un instrumento fundamental para perfilar las condiciones en las que los beneficios de los medicamentos autorizados superan a sus riesgos y definir su lugar en la terapéutica, a lo largo de toda la vida del medicamento.

La regulación de la investigación observacional (o no intervencional), es más reciente, está menos desarrollada y surge de motivaciones diferentes que la de la investigación clínica experimental (o intervencional). Los estudios observacionales con medicamentos comenzaron a regularse en España a partir del año 2002<sup>1</sup>, estableciéndose ya entonces que los estudios postautorización de tipo observacional se llevarían a cabo de acuerdo con las condiciones que establecieran las Administraciones sanitarias en el ámbito de sus competencias, y se estableció como condición no planificar, realizar o financiar estudios postautorización con la finalidad de promover la prescripción de los medicamentos. Es decir, evitar estudios “siembra”, con escaso o nulo valor científico y posibles consecuencias económicas para medicamentos financiados por el Sistema Nacional de Salud.

En el ámbito europeo, con la entrada en vigor en 2010 de la nueva legislación de farmacovigilancia<sup>2</sup> se establecen condiciones para los estudios postautorización en los que participa la industria farmacéutica, estableciendo un cauce normativo para poder requerir a los titulares de autorización de comercialización la realización de estudios de eficacia y seguridad postautorización cuando fuera necesario para el mantenimiento de una relación beneficio-riesgo favorable de los medicamentos ya autorizados.

En España, la normativa vigente hasta el año 2020 ha estado basada en la Orden SAS/3470/2009<sup>3</sup>. La experiencia acumulada con la aplicación de esta normativa, así como la evolución de la regulación en el ámbito europeo, han llevado a plantear una reorientación de las condiciones y requisitos para la realización de estudios observacionales con medicamentos.

Así, ya en el año 2016, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) impulsó un nuevo marco regulatorio para estos estudios. Ello se ha plasmado finalmente en el Real Decreto 957/2020<sup>4</sup>, que persigue los siguientes objetivos:

- Simplificar los procedimientos administrativos requeridos para la aprobación de los estudios, ya que, de hecho, en muchos casos, los procedimientos son más complejos y largos que en los ensayos clínicos.

- Establecer un procedimiento de evaluación de los protocolos de los estudios eficiente y que asegure una decisión única sobre la idoneidad y calidad del protocolo en toda España, independientemente de la valoración posterior de la factibilidad y pertinencia locales de su realización en los centros sanitarios concretos.
- Orientar la intervención de las administraciones sanitarias hacia aquellos estudios observacionales que son de seguimiento prospectivo y que, como tales, pueden tener un impacto en el uso de los medicamentos en el Sistema Nacional de Salud.
- Promover la investigación clínica de calidad y la difusión de sus resultados.

### **CAMBIOS MÁS RELEVANTES QUE SUPONE EL REAL DECRETO 957/2020, DE 3 DE NOVIEMBRE PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES CON MEDICAMENTOS EN ESPAÑA**

Los cambios más significativos que supone la entrada en vigor del Real Decreto 957/2020 se pueden resumir en los siguientes aspectos:

- 1 Se actualiza y armoniza la terminología y conceptos relevantes para el ámbito de aplicación de la regulación de los estudios observacionales con medicamentos. Se consagra el término “estudio observacional con medicamentos” ya presente en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre<sup>5</sup>, frente al de “estudio postautorización” y desaparece la terminología vinculada al trámite, que ahora se elimina, de clasificación de los medicamentos por la AEMPS.
- 2 Se elimina cualquier requisito de las administraciones sanitarias previo al inicio de aquellos estudios promovidos por la administración pública o que acreditan ser una investigación clínica sin ánimo comercial. En concreto, que se pueda requerir una autorización administrativa para llevarlos a cabo.
- 3 Se posibilita que las comunidades autónomas desarrollen normativa propia con base en sus competencias en el caso de estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo, y podrán establecer requisitos adicionales, si bien estos requisitos deberán justificarse en aspectos de factibilidad o pertinencia, pero no en aspectos del estudio cuya evaluación sea competencia del Comité de Ética de Investigación con medicamentos (CEIm) que ha emitido el Dictamen sobre dicho estudio.
- 4 Se indican los aspectos relativos a la protección de datos personales de los sujetos participantes que, de acuerdo con la normativa vigente, deben tener en cuenta los responsables del estudio, dependiendo de las fuentes de información utilizadas para llevarlo a cabo. Ello tiene implicaciones en el contenido del protocolo y en el cumplimiento de las condiciones para el acceso a los mismos que pudiera establecer el responsable del tratamiento de los datos de salud de los sujetos participantes.
- 5 Se establece el mecanismo para la publicación en el Registro Español de estudios clínicos (REec) de información sobre los estudios observacionales con medicamentos, desde el momento del inicio del estudio y hasta la publicación de información sobre sus resultados.
- 6 Finalmente, se define el papel que desempeñan los CEIm en la evaluación de los estudios observacionales con medicamentos. Un CEIm será el único responsable de la evaluación de los aspectos metodológicos, éticos y legales de cada protocolo de investigación. El resto de agentes que intervengan, según el caso (administración sanitaria, responsable del centro sanitario) deberán otorgar o no su conformidad a la realización del estudio en su ámbito, pero no alterar la versión del protocolo que ha obtenido el dictamen favorable del CEIm, único, vinculante y reconocido en todo el territorio nacional.

## IMPACTO DEL REAL DECRETO 957/2020 EN LA ACTIVIDAD DE LOS CEIm

A pesar que en la Orden SAS/3470/2009 se indicaba que era suficiente con la aprobación de un sólo CEIm para que un estudio postautorización se pudiera realizar en todos los centros participantes, no dejaba claro que debiera ser un único comité el que realizara la evaluación. Esto generó diversas situaciones:

- 1 CEIms que aceptaban el dictamen previo de otro Comité, sin evaluar de nuevo el estudio.
- 2 CEIms que evaluaban el estudio a pesar que éste ya hubiera sido aprobado por otro Comité.
- 3 Algunos CEIm, al realizar la evaluación, tenían en cuenta que su dictamen podría ser válido para el resto de centros y, entre otros aspectos, no dejaban cerrado el nombre del investigador principal del centro en la hoja de información al paciente; de tal manera que ese documento servía para cualquier centro. Otros, en cambio, evaluaban estos estudios como si fueran unicéntricos y en el protocolo y en la hoja de información al paciente que llegaba a los otros centros, solamente se encontraba el nombre y contacto del investigador de ese primer centro cuyo CEIm emitió el dictamen, no siendo válida para los pacientes de otros centros.

Esta situación tenía como consecuencia que diferentes centros seguían un protocolo diferente, para un mismo estudio.

Como se ha expuesto, el Real Decreto 957/2020 establece el dictamen único, vinculante y reconocido en todo el territorio nacional. Si bien, a priori, parece que esta decisión puede favorecer un procedimiento de evaluación de los protocolos eficiente y, así, asegurar una decisión única sobre la idoneidad y calidad del protocolo en toda España, la experiencia de todos estos años evaluando estudios postautorización nos ha demostrado que no todos los CEIm evalúan la calidad del protocolo con el mismo rigor. Hemos visto cómo diferentes CEIm solicitaban aclaraciones sobre, por ejemplo, el método de reclutamiento, el número de visitas, si había exploraciones complementarias adicionales a las de la práctica clínica habitual, o sobre cómo se gestionan los datos de salud de los pacientes para asegurar su privacidad y el cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LOPDGDD)<sup>6</sup>, mientras que otros Comités que habían aprobado el mismo estudio no habían tenido en cuenta alguno de estos aspectos.

Antes de que entrara en vigor el Real Decreto 1090/2015 se creó el grupo de coordinación de ensayos clínicos (GCEC), constituido por representantes de la AEMPS y miembros del grupo de CEIm que actúan como evaluadores en más del 90% de los ensayos clínicos presentados. Este grupo empezó a reunirse con una periodicidad mensual en marzo de 2015 (reuniones que todavía se siguen celebrando). El grupo se creó, precisamente, no sólo para definir en qué términos y cómo se articularían las evaluaciones de los ensayos clínicos con medicamentos entre los CEIm y la AEMPS (dado que la evaluación se realiza conjuntamente), sino también para consensuar una forma de evaluar por parte de los CEIm de manera que el dictamen único mantuviera cierta coherencia, independientemente del Comité evaluador.

Sin embargo, no se planteó elaborar un memorando de colaboración para la evaluación de los estudios observacionales con medicamentos de uso humano, a pesar que su realización es tanto o más importante que la de un ensayo clínico con medicamentos.

## MEMORANDO DE COLABORACIÓN PARA ESTUDIOS OBSERVACIONALES CON MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Con los antecedentes comentados, en una de las últimas reuniones del GCEC de 2020 se planteó la necesidad de elaborar un documento de consenso para intentar conseguir esa coherencia de dictamen para estos estudios, tan deseada para los ensayos clínicos con medicamentos.

En la última reunión de GCEC celebrada el 27 de enero de este año, se decidió crear un subgrupo de trabajo más reducido para elaborar un memorando de colaboración que, posteriormente, sería presentado a la totalidad del GCEC. Este subgrupo se abrió a otros Comités que no forman parte del GCEC por el volumen de ensayos clínicos con medicamentos que evalúan anualmente, pero que sí evalúan estudios observacionales con medicamentos.

Actualmente este grupo está formado por 23 miembros de 19 CEIm de todo el territorio estatal y por el Jefe de Área de Farmacoepidemiología (División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Departamento de Medicamentos de Uso Humano) de la AEMPS, quien se encarga de la coordinación.

La primera reunión del grupo de trabajo se celebró el pasado 12 de febrero y se identificaron los siguientes campos de interés a desarrollar:

- 1** Objetivo y marco de aplicación.
- 2** Criterios para diferenciar protocolos EOm de los que no lo son (EECC, otros observacionales).
- 3** Criterios para identificar distintas características dentro de los EOm (seguimiento prospectivo, inducción a la prescripción, requeridos a la industria, sin ánimo comercial).
- 4** Evaluación de la calidad metodológica (estructura protocolo, guías de referencia, criterios de calidad mínima).
- 5** Evaluación ética: consentimiento a la investigación (guías de referencia, exención, modalidades abreviadas, modelos de hojas de información al paciente y consentimiento informado).
- 6** Evaluación ética: otros aspectos (compensaciones, gestión muestras biológicas, otros).
- 7** Aplicación normativa protección de datos: Reglamento General Protección de Datos y disposición adicional 17<sup>a</sup> de la LOPDGDD (bases legítimas tratamiento, consentimiento, pseudonimización/anonimización, reutilización de datos, otros).
- 8** Tramitación de solicitudes (validación, modelos de documentos para la solicitud).
- 9** Solicitud de aclaraciones (plazos, documentación).
- 10** Dictamen (contenido, modelo).
- 11** Modificaciones sustanciales (concepto, tramitación, documentación).
- 12** Procedimientos de seguimiento (informes, seguimiento del REec, información de reacciones adversas medicamentosas).
- 13** Información de otros CEIm, de otros centros, y de investigadores de otros centros (dictámenes desfavorables, idoneidad, otros).

La intención del grupo es presentar, a la mayor brevedad posible, un primer borrador del memorando, que deberá ser debatido y consensuado en el GCEC.

El objetivo de este memorando no es otro que el de armonizar las evaluaciones de los estudios observacionales con medicamentos de uso humano, para conseguir una coherencia de dictamen, independientemente del CEIm que evalúe el estudio.

### REFERENCIAS

1. Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
2. 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. (Diario Oficial de la Unión Europea L 348: 74-99, de 31/12/2010).
3. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. <https://www.boe.es/eli/es/o/2009/12/16/sas3470>.
4. Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano. <https://www.boe.es/eli/es/rd/2020/11/03/957>.
5. 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. <https://www.boe.es/eli/es/rd/2015/12/04/1090>.
6. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. <https://www.boe.es/eli/es/lo/2018/12/05/3>.

### Entidades patrocinadoras y colaboradoras de ICB digital

AstraZeneca, Chiesi España, S.A., Lilly, S.A., MSD y Sanofi