

contenido

artículo original

Ofrecemos en este número el tercer artículo sobre los estudios post-autorización: [Estudios post-autorización: una necesidad real](#), en el que Carmen Marqués, directora médica de Roche, nos ofrece la perspectiva de la industria farmacéutica sobre los EPAs.

revisiones bibliográficas

Resúmenes de artículos recientes sobre [metodología](#) y [gestión](#) de los ensayos clínicos. Sección a cargo de Inma Fuentes, Roser Llop y Pilar Hereu.

noticias

[Segunda Reunión Nacional de Comités Éticos de Investigación Clínica.](#)
[Jornada sobre el Presente y futuro de los CEICs ante el real Decreto de Ensayos Clínicos.](#)

[Undécima Sesión del Comité Internacional de Bioética.](#)

foros ICB digital

Se describe en detalle el funcionamiento y se accede a los contenidos de esta sección en [foros de ICB digital](#).

próximo número

[nº 26 – octubre de 2004](#)

artículo original

Estudios post-autorización: una necesidad real.

Los estudios post-autorización persiguen como principal objetivo generar información adicional sobre los efectos de los medicamentos, al igual que definir las características de su utilización en condiciones habituales de práctica clínica y siempre, y por definición, dentro de la indicación en que fueron autorizados.

Es decir, quieren completar la información obtenida durante el registro del medicamento, para conseguir una mejor utilización del mismo.

Para ello estos estudios deben perseguir fines concretos:

- determinar la efectividad,
- identificar y cuantificar efectos adversos,
- obtener nueva información para su mejor uso o/y
- conocer sus efectos desde el punto de vista del paciente.

Así y con estos fines, seremos capaces de determinar sus efectos en la práctica clínica habitual, exponiendo al fármaco a los posibles factores modificadores de su efectividad, como pueden ser la polimedición, enfermedades concomitantes, estilo de vida y, por supuesto, el incumplimiento terapéutico.

Igualmente podremos identificar y cuantificar efectos adversos no conocidos durante el desarrollo del fármaco, al exponer este a grupos más amplios de población y durante mayor tiempo.

Es muy interesante también la utilización de estos estudios para el análisis de datos farmacoeconómicos, o de coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio, etc..., pudiendo estimarse así la relación entre los resultados sanitarios y los recursos empleados.

Y por último, en relación con los fines concretos perseguidos, con estos estudios también podremos conocer la perspectiva de los pacientes, es decir la calidad de vida que le proporciona el medicamento o su satisfacción general con el mismo.

Todos estos argumentos permiten decir sin temor a equivocarnos, que los estudios post-autorización no sólo son necesarios sino que son imprescindibles para la obtención del adecuado conocimiento de un medicamento, que nos permita el uso racional del mismo. Sin embargo, existe la idea de que a veces los estudios post-autorización sirven de instrumento para la promoción encubierta de un medicamento concreto.

De hecho el Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la Farmacovigilancia, prohíbe la realización de estas prácticas promocionales encubiertas.

Sin poder entrar a valorar si algunos de los estudios presentados perseguían este fin concreto, los argumentos anteriormente comentados en relación a la necesidad de poner en marcha estudios post-autorización, deberían ser capaces de permitirnos disponer de procedimientos y mecanismos de puesta en marcha de estos estudios, ágiles y de calidad.

Así se podrían detectar aquellos estudios que en opinión de la Comunidad Autónoma correspondiente o en opinión de la Autoridades Sanitarias no cumplieran los requisitos para ser categorizados como verdaderos estudios post-autorización, pudiendo decidir (de forma ágil) rechazar el estudio recibido.

Los beneficios de poner en marcha estudios post-autorización, buscando los fines concretos comentados, son tan claros, que tenemos que ser capaces de poner en marcha mecanismos de revisión de los mismos por parte de las autoridades correspondientes, de calidad y rápidos, que permitan rechazar o aprobar el estudio en un tiempo mínimo.

Es el momento por tanto de entrar en el marco legal de los estudios post-autorización y en el proceso de aprobación de los mismos (figura 1). En el Real Decreto 711/2002 se transfiere a las CC.AA. las competencias de los EPAs.

En la Circular 15/2002 se establece una normativa homogénea, y deja a las CC.AA. el desarrollo de las guías específicas como así han hecho muchas de las Comunidades Autónomas posteriormente.

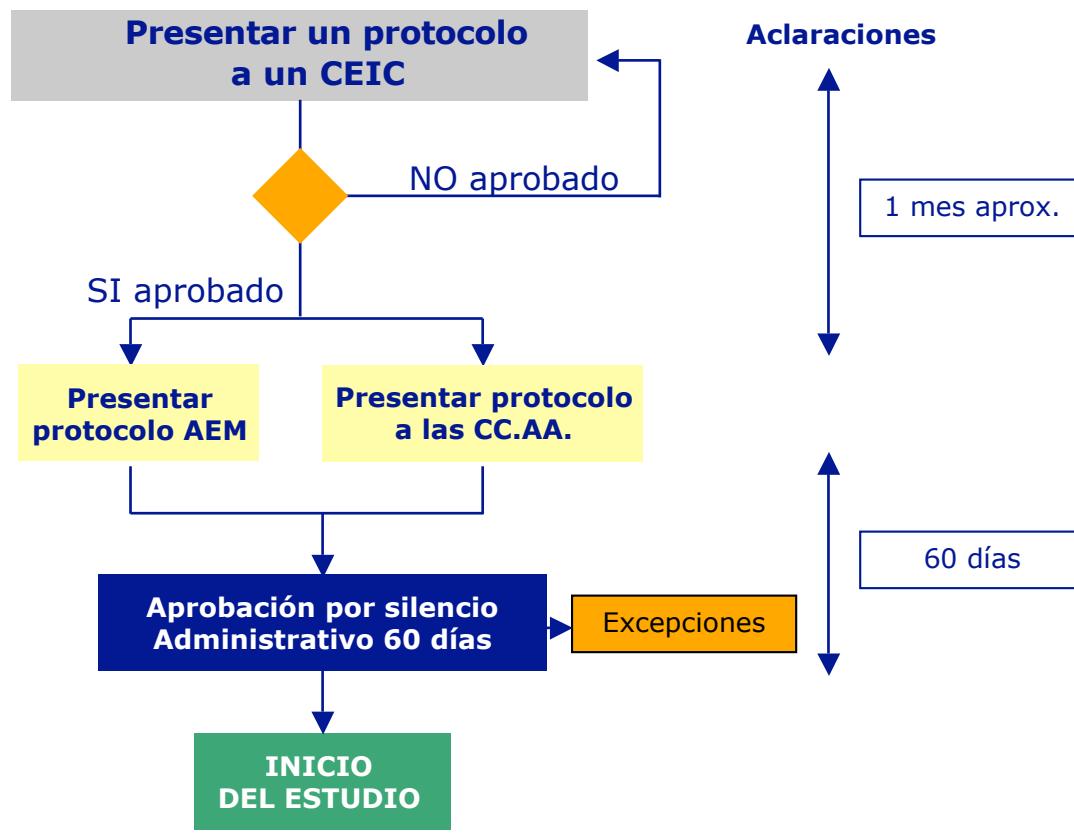
Figura 1. Marco legal de estudios post-autorización

- RD 711/2002
- Circular 15/2002
- CC.AA. Requerimientos particulares (algunas con legislación propia)

Según el esquema adjunto (figura 2), el proceso de aprobación de los EPAs podría consumir un máximo de 90 días, o incluso menos, sin embargo la media de aprobación/respuesta en nuestra experiencia es mucho más larga.

Esto podría ser debido a los aspectos diferenciales entre las CC.AA., ya que como comentábamos la Circular 15/2002 establece los requisitos comunes mínimos exigibles en la realización de este tipo de investigación, pero NO excluye la posibilidad de que una Comunidad Autónoma, en su ámbito territorial, establezca exigencias adicionales a través de normativas autonómicas.

Figura 2. Esquema del proceso de presentación de documentación a autoridades sanitarias y CEICs



En ocasiones estos aspectos diferenciales y específicos de cada Comunidad pueden retrasar el inicio de los estudios:

- La documentación a presentar podría variar
- La medicación provista por el promotor puede ser gratuita o no
- Pago o no de tasas
- Normativa específica o no
- Criterios de evaluación diferentes
- Organismo responsable de la aprobación
- Exigencia o no de contrato (no hay modelo específico)
- Algunas gerencias no aceptan el dictamen del CEIC que ha aprobado el estudio
- Aprobación por resolución expresa o no
- Diferentes plazos de respuesta
- Número y ubicación de CEICs que deben aprobar el EPA

Por tanto sin querer ni deber intervenir en la decisión de cada Comunidad Autónoma en su ámbito territorial, si deberíamos ser capaces de poner en marcha procedimientos más homogéneos y ágiles para iniciar este tipo de estudios. Procedimientos que permitieran a la CC.AA. correspondiente decidir si ir adelante o no con el proyecto en su Comunidad en el menor tiempo posible.

No se trata de aprobar todo, sino de poner mecanismos rápidos de decisión, aunque la respuesta sea negativa.

Las consecuencias de esta heterogeneidad dificultan la puesta en marcha de los EPAs (a veces más complicado que poner en marcha un Ensayo Clínico), nos dan plazos de aprobación de 6 a 9 meses, nos dificulta la puesta en marcha en alguna comunidad, y nos hace dedicar más recursos y tiempo.

Por tanto, después de todas estas consideraciones, y teniendo en cuenta la importancia y el papel que juegan los Estudios Post-autorización en la vida de un medicamento, me permitiría aconsejar a los promotores de los mismos la mejora en el objetivo científico de los EPAs, siempre teniendo en cuenta los fines concretos que persiguen estos estudios. Pero también trataría de unificar criterios entre CEICs y CC.AA., y sobre todo, y repitiendo de nuevo, intentaría poner en marcha un sistema homogéneo, simple, ágil y de calidad en el proceso de aprobación, que permitiera decidir en el tiempo adecuado la conveniencia de poner o no en marcha un estudio post-autorización en cada una de nuestras Comunidades.

Si no somos capaces de conseguirlo, el número de estudios post-autorización disminuirá dramáticamente (ya está ocurriendo) y perderemos la posibilidad de completar la información de ese medicamento, con el fin de conseguir una mejor utilización del mismo.

Referencias

1. 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, pp 26876-26882)
2. 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 del Medicamento.

Carmen Marqués. *Directora Médica de Roche Farma*

carmen.marques@roche.com

revisiones bibliográficas**metodología**

- Shah S, Whittle A, Wilfond B, Gensler G, Wendler D. How do institutional review boards apply the federal risk and benefit standards for pediatric research?. *JAMA* 2004;291:476-82.

Las autoridades reguladoras federales en Estados Unidos permiten que se incluya a niños en proyectos de investigación clínica sólo cuando las autoridades institucionales determinan que los riesgos son mínimos o que la investigación ofrece la perspectiva de un beneficio directo y claro. A pesar de ello, no existen datos sobre como se aplican estos criterios y las categorías de beneficio que se establecen en investigación clínica. Por ello se realizó un análisis, según el cual la aplicación de categorías sobre los riesgos y beneficios de investigar con niños es muy variable y a veces se contradice con los datos disponibles y las medidas reguladoras adoptadas.

- Rubio-Terrés C, Sacristán JA, Badia X, Cobo E, García Alonso F, por el Grupo ECOMED. Métodos utilizados para realizar las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)* 2004;122:578-83.

El artículo revisa los tres métodos fundamentales para realizar una evaluación económica de intervenciones sanitarias (ensayos clínicos (EC), estudios observacionales y modelos de análisis de decisión) y analiza sus limitaciones. Algunas de las recomendaciones que deberían tenerse en cuenta a la hora de hacer evaluaciones económicas realizadas dentro de los EC son las siguientes: identificar y recoger los recursos sanitarios más importantes utilizados en los distintos grupos de tratamiento; seleccionar los recursos que no están condicionados por el protocolo de EC; calcular el tamaño muestral en función de las variables principales de valoración y no de los costes; hacer análisis de sensibilidad modificando los valores de las variables que pudieran determinar los resultados.

gestión

- Mayor S. Draft guidance on clinical trials recognises needs of non-commercial research. *BMJ* 2004;329:191.

Investigadores académicos han acogido con cautela el borrador de proyecto sobre ensayos clínicos publicado recientemente por la Comisión Europea. Por una parte, se agradece que por primera vez se haga mención específica en una guía de la necesidad y la conveniencia de los ensayos no comerciales. La nueva guía es una modificación de la original directiva europea sobre ensayos clínicos del año 2001, que se llevó a cabo con el objetivo de armonizar y regular la investigación clínica financiada en la Unión Europea. En esta guía también se considera que las regulaciones que rigen los ensayos clínicos financiados por la industria deben ser diferentes de las de los ensayos no comerciales. El borrador con la propuesta sobre la nueva directiva de ensayos clínicos se encuentra a través de internet en:

<http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/new.htm>

- De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kotzin S, Laine C, Marusic A, Overbeke AJ, Schroeder TV, Sox HC, Van Der Weyden MB; International Committee of Medical Journal Editors. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. (*Lancet* 2004;364:911-2 - *N Engl J Med* 2004;351:1250-1 - *JAMA* 2004;292:1363-4.)

Editorial en el que se expone que el "Committee of Medical Journal Editors" ha tomado la determinación de solicitar como condición para considerar la publicación de un ensayo clínico (EC), que éste haya sido previamente registrado en un registro público (accesible sin cargo económico). Dicho registro debe ser abierto y gestionado por una organización sin ánimo de lucro, que además posea un mecanismo para asegurar la validez de los datos registrados y debería ser accesible electrónicamente. La información mínima que debería contener es: un único número de identificación, intervención y comparación estudiadas, hipótesis del estudio, definición de las variables de resultado principales y secundarias, criterios de selección, datos del estado de desarrollo del EC, tamaño de la muestra, fuente de financiación, e información de contacto del investigador principal. Esta política se ampliará a todos los EC que inicien su reclutamiento después del 1 de julio de 2005. Para esta propuesta se define EC como cualquier proyecto de investigación en el que se asigna de manera prospectiva a los sujetos humanos a un grupo de intervención o comparativo con el objeto de estudiar la relación causa-efecto entre una intervención médica y una variable de salud. Los estudios diseñados para otros propósitos, tales como estudios farmacocinéticos o de toxicidad mayor (por ejemplo, los estudios en fase I) estarían exentos.

- Abbasi K. Compulsory registration of clinical trials. Will be a requirement before submission to the BMJ from July 2005. *BMJ* 2004;329:637-8.

Editorial de apoyo a la declaración realizada por el "Committee of Medical Journal Editors" que establecen como condición para considerar la publicación de un ensayo clínico (EC), que éste haya sido previamente registrado

en un registro. Esta revista tomará de referencia las mismas fechas, pero hace referencia a algunas diferencias importantes: el acceso libre es suficiente como criterio esencial (pero permite la propiedad pública o privada del registro) y es preferible un registro internacional a uno enfocado a las necesidades de investigación de un país. Los criterios establecidos por esta revista para que un registro sea aceptable son: (1) acceso libre y búsqueda e identificación de los EC con un único número de identificación, (2) registro libre o con un mínimo coste, (3) información registrada validada, (4) la entrada en el registro incluye detalles para identificar el ensayo y el investigador y el estado de desarrollo del EC, y (5) deben estar declarados la pregunta que plantea la investigación, metodología, intervención, financiación y promotor.

Inma Fuentes, Roser Llop, Pilar Hereu. *Fundació Institut Català de Farmacología. Barcelona*

noticias**Segunda Reunión Nacional de Comités Éticos de Investigación Clínica**

El próximo 27 de octubre tendrá lugar en Santander, en el Palacio de la Magdalena, la Segunda Reunión Nacional de Comités Éticos de Investigación Clínica, organizada por la Fundación Astra Zeneca y bajo los auspicios de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la Consejería de Sanidad del Gobierno de Cantabria y la Sociedad Española de Farmacología Clínica.

Esta reunión, que se celebrará en la misma sede que el XIX Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica y el día previo al inicio del mismo, pretende ser un punto de encuentro para los miembros de los comités en el que se genere un foro de debate sobre las recientes novedades legislativas, éticas y metodológicas.

La inscripción es gratuita. Más información en: Grupo Pacífico. Tel: 91 383 60 00

Jornada sobre el presente y el futuro de los CEICs ante el real Decreto de Ensayos Clínicos

El pasado 27 de septiembre se celebró en Madrid la Jornada "Presente y futuro de los CEICs ante el real Decreto de Ensayos Clínicos", organizada por la Fundación para la Investigación en Salud (FUINSA). A continuación reproducimos la nota de prensa emitida por FUINSA sobre este acontecimiento:

El pasado lunes 27 de septiembre se celebró en Madrid una jornada organizada por la Fundación para la Investigación en Salud que bajo el título "PRESENTE Y FUTURO DE LOS CEICs ANTE EL R.D. DE ENSAYOS CLÍNICOS" tuvo como objetivo facilitar un foro de debate abierto, integrado por los distintos entornos que intervienen en la Investigación Clínica en España, sobre la aparición del nuevo Real Decreto (R.D.) de Ensayos Clínicos 223/2004 y su repercusión en la ética de la Investigación Clínica.

Tal y como expuso el Profesor Alfonso Moreno, Presidente de la Fundación para la Investigación en Salud: "Hace exactamente 7 meses en esta misma sala hubo una sesión similar a ésta, en la que se habló de lo que iba a representar el recién nacido en aquel momento. Entonces se habló de las bondades o dificultades que podría introducir este nuevo Decreto, y hoy, 4 meses después de la aprobación de la efectividad, nos pareció oportuno comentar al principio de su andadura cuáles son las vicisitudes que el Decreto nos ha puesto encima de la mesa y de conocer cuáles son las opiniones de todos los actores implicados".

Para conseguir éste objetivo, se llevaron a cabo tres mesas redondas en las que se abordaron en primer lugar, la situación actual de la gestión de los Ensayos Clínicos (EC) por parte de los Comités Éticos de Ensayos Clínicos (CEICs); continuó con otra mesa en la que se habló de las competencias de los CEICs y su posible relegación al único papel de las aprobaciones. Finalmente se trató de la problemática que sufren: formación, financiación, relaciones, recursos...

El Dr. Antonio Velázquez Martínez, Secretario del Comité Autonómico de Ensayos Clínicos de Andalucía consideró como aspectos positivos de la entrada en vigor del nuevo R.D. "unas actuaciones más pautadas y concretas, reduciéndose las comunicaciones en papel con el Promotor y los CEICs". Asimismo, valoró positivamente "el incremento de las relaciones entre comités, y el conocer su opinión sobre los ensayos en los que estamos implicados". Como aspectos negativos subrayó que a su entender la asignación del Comité de Referencia no es la adecuada, "el promotor no tiene que ser quien elija quién lo va a evaluar".

Desde la Industria Farmacéutica, el Dr. Luis Usán, Director Médico de Abbott Laboratories, resaltó la importancia de que se estructuren y organicen los Comités Éticos, porque si no, se podría generar una pérdida de Investigación Clínica en España.

La Presidenta del CEIC del Hospital Puerta de Hierro de Madrid, Dra. Cristina Avendaño, hizo hincapié en las amplias competencias que deberían tener los CEICs a lo largo del proceso de investigación y que quedan recogidas en el R.D., si bien, consideró que algunas de las mismas habría que gestionarlas a través de los departamentos de calidad de los centros participantes.

El Dr. José Ramos, Gerente de Investigación Clínica de Laboratorios Lilly, puso de manifiesto la importancia ética en todo el proceso de investigación, no sólo en el Dictamen de los estudios. Asimismo manifestó el apoyo que desde la Industria Farmacéutica cuenta cualquier iniciativa en este sentido.

El Dr. Antonio Gil Aguado, presidente del CEIC del Hospital Universitario La Paz de Madrid, señaló como principales problemas derivados del Dictamen Único la exigencia de 2 reuniones mensuales de los CEICs, las dificultades con el sistema de intercomunicación SIC-CEIC, la definición de las funciones del CEIC de Referencia, así como las diferencias de criterios entre los CEICs, abogando por las diferencias en la uniformidad. Finalmente apuntó soluciones para los problemas de los CEICs, pidiendo a las autoridades sanitarias "una mayor concienciación con la Investigación Clínica, aprendiendo a tomar el pulso de los cambios y apostando fuerte por la investigación y atreviéndose a pisar a fondo el acelerador rumbo al futuro".

Clausuró la Jornada la Ilma. Sra. Dña. María del Val Díez Rodrígálvarez, Directora de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. En su intervención anunció como internamente ya se había producido un proceso de traslado de lo que ahora está siendo el Centro Coordinador de

Comités Éticos, que en su nacimiento y con el fin de hacer la mínima fractura posible entre el sistema anterior y el nuevo, está siendo tutelado por la propia Agencia, pero pasará a constituirse en la Secretaría General de Sanidad como ente independiente de la Agencia y coordinador de la cohesión sanitaria. Puso especial énfasis en la figura del Centro Coordinador esperando de él "la máxima brillantez en cuanto a que sea realmente un centro que sume, coordine y lime asperezas, porque entendemos que es un proceso complejo el asumir un Dictamen Único, el sentir que algunos Comités piensen que están perdiendo una parte de su papel activo al estar delegando en otros compañeros de otros Comités".

Asimismo, anunció para el próximo mes y coincidiendo con los seis primeros meses de la puesta en marcha, la emisión de un informe "dónde se verá como hay cosas que pensamos que se iban a flexibilizar y no hemos logrado totalmente ese objetivo. En cualquier caso, un buen síntoma de todo esto es la autonomía y la madurez que los CEICs han tenido que asumir en este tiempo, el hecho de que la presencia de la Agencia hoy aquí sea testimonial, también es un síntoma de madurez, ya los CEICs no necesitan que venga la Administración Sanitaria a decirles exactamente todos los criterios".

A lo largo de toda la Jornada se insistió en las dificultades de gestión que la entrada en vigor está generando en los Comités Éticos, valorándose, sin embargo, muy positivamente el incremento de las relaciones entre comités. Asimismo se insistió en la necesidad de desarrollar el Centro Coordinador.

Undécima Sesión del Comité Internacional de Bioética

El pasado mes de agosto tuvo lugar la Undécima Sesión del Comité Internacional de Bioética (International Bioethics Committee, IBC).

El IBC y el Comité Intergubernamental de Bioética constituyen los órganos asesores que integran el Programa de Bioética de la UNESCO. Este programa se ocupa de los problemas éticos, legales y sociales que tienen su origen en los avances de la ciencia.

El IBC está compuesto por 36 expertos independientes y su misión consiste en observar el progreso de la ciencia y sus aplicaciones con el fin de garantizar el respeto a la dignidad humana y a las libertades.

La Undécima Reunión del IBC se ha centrado en la discusión del segundo esbozo de las normas bioéticas universales, documento al cual facilitamos el acceso directo.

[**normas.pdf**](#)

foros de ICB digital

Las normas de esta sección se encuentran en [foros de ICB digital](#). Para proponer un foro al Comité de redacción se ruega utilizar el formulario [propuesta de foro de ICB digital](#). Una vez aceptado por el Comité de redacción, *ICB digital* publicará el planteamiento de los foros propuestos. Para enviar un mensaje a un determinado foro, pulsar [foros de ICB digital: formulario para mensaje](#). La información actualizada de cada foro, que comprende todos los mensajes que se reciban, puede consultarse en [foros de ICB digital: foros activos](#). Una vez completado el foro, el resumen del mismo y las conclusiones que se hayan obtenido, serán publicadas en *ICB digital*.

Moderador: Mónica Saldaña

msaldana.hpth@salud.madrid.org

próximo número

nº 26
octubre de 2004
