

nº actual	nºs anteriores	información	organigrama	suscripción	patrocinadores
normas	cartas	consultas	foros	enlaces	inicio

contenido

artículo original

Ofrecemos en este número el segundo artículo sobre los estudios post-autorización: [Estudios post-autorización de tipo observacional en España. Situación administrativa](#), por Javier García del Pozo y Francisco J. de Abajo Iglesias, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

revisiones bibliográficas

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

noticias

El Consejo de Europa aprueba el [Protocolo Adicional](#) al Convenio de Oviedo sobre Investigación Biomédica.

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 25 – septiembre de 2004](#)

artículo original

Estudios post-autorización de tipo observacional en España. Situación administrativa.

Introducción

El desarrollo clínico de un medicamento culmina con la autorización de comercialización del mismo por parte de las autoridades reguladoras. En ese momento, el titular de la autorización ha debido demostrar que éste es seguro, eficaz y de calidad, conforme exige la Ley 25/1990 del medicamento. La seguridad y la eficacia de los medicamentos se evalúa fundamentalmente a través de los ensayos clínicos fases I, II y III. Sin embargo, el que un medicamento haya sido comercializado no significa que se conozca todo sobre el mismo. Esto se debe, principalmente, a conocidas insuficiencias de los ensayos clínicos pre-autorización: En primer lugar, el número de personas expuestas al nuevo fármaco es relativamente pequeño, por lo que las reacciones adversas raras o de escasa frecuencia no son detectadas. En segundo lugar, las duraciones de tratamiento son necesariamente limitadas, por lo que los efectos adversos que aparecen tras exposiciones prolongadas no son fáciles de detectar; y en tercer lugar, y sobre todo por razones de tipo ético, se suelen excluir determinado tipo de pacientes (niños, mujeres gestantes, ancianos, pacientes con otras enfermedades asociadas, etc). Tampoco los ensayos pre-autorización informan sobre la efectividad de los medicamentos, es decir, sobre los efectos beneficiosos de los mismos en la práctica real, fuera de las condiciones ideales de los ensayos clínicos. Por todo ello, se acepta como necesaria la realización de estudios después de la comercialización que complementen la información disponible.

Por estudio post-autorización (EPA) se entiende cualquier estudio realizado con medicamentos según las condiciones de su ficha técnica autorizada o bien en condiciones normales de uso. Estos estudios post-autorización pueden, en consecuencia, adoptar la forma de un ensayo clínico, si los tratamientos son asignados de forma sistemática (por ejemplo, mediante un esquema de aleatorización); sin embargo, lo más habitual es que adopten la forma de estudios observacionales, donde el investigador no interviene en la asignación de las intervenciones a los grupos de estudio, sino que se limita a observar la realidad sin pretender modificarla.

Los estudios post-autorización de tipo observacional se están realizando en España desde hace muchos años, pero no han sido objeto de regulación legal hasta fechas muy recientes, a través del Real Decreto 711/2002, de 19 de julio¹ y Circular 15/2002², que servirá de base para el desarrollo de normas específicas en las Comunidades Autónomas. Con anterioridad a esta regulación, el Ministerio de Sanidad y Consumo había publicado diversas directrices (Circular 18/90 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, y Circular 4/2000³ de la Agencia Española del Medicamento –AEMPS–), en las que se trataba, por

un lado, de animar a la investigación post-autorización señalándola como necesaria y, por otro, de disuadir a los promotores de utilizarla con fines promocionales encubiertos. Esta finalidad promocional de muchos estudios ha mermado la credibilidad de los mismos, y se configura como un pesado lastre en cuanto a su situación actual.

Objetivos de los estudios post-autorización

El objetivo genérico de los estudios post-autorización es contribuir a una mejor utilización de los medicamentos, mediante la determinación de información adicional sobre sus efectos o las características relacionadas con su utilización en la práctica clínica habitual. Más concretamente, los estudios post-autorización pueden emprenderse con alguno de los fines siguientes:

- Determinar la efectividad y los factores que pueden modificarla.
- Identificar y cuantificar efectos adversos y factores de riesgo de los mismos.
- Obtener nueva información sobre los patrones de utilización y precisar la eficiencia de los tratamientos.
- Conocer los efectos de los medicamentos desde la perspectiva de los pacientes (calidad de vida, satisfacción con el tratamiento).

Algunos de estos objetivos –aunque no todos– podrían englobarse en el término más amplio de Investigación de Resultados en Salud, que se refiere a aquellas actividades que tratan de medir los resultados de intervenciones sanitarias en condiciones de práctica clínica habitual o efectividad.

Normativa aplicable a los estudios post-autorización

El marco legal estatal aplicable a los estudios post-autorización se presenta en la tabla 1. Como consecuencia del mismo, los estudios post-autorización se pueden clasificar en ensayos clínicos (Real Decreto 223/2004, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos)⁴, estudios complementarios en autorizaciones de comercialización sometidas a condiciones especiales (OM SCO/3461/2003 de 26 de noviembre)⁵, y estudios observacionales con medicamentos (Real Decreto 223/2004⁴, Real Decreto 711/2002¹ y la Circular 15/2002²).

Tabla 1. Marco normativo aplicable a estudios post-autorización con medicamentos de uso humano

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 post-autorización. Art. 18. Régimen aplicable.

Los estudios post-autorización deberán tener como finalidad el complementar la información obtenida durante el desarrollo clínico de los medicamentos previo a su autorización. No se realizarán con fines promocionales. Los estudios post-autorización de tipo observacional se llevarán a cabo de acuerdo con las condiciones que establezcan las administraciones sanitarias en el ámbito de sus competencias.

Circular 15/2002 de 10 de Octubre de la Agencia Española del Medicamento. Anexo VI. Directrices sobre estudios post-autorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. Establece las directrices que servirán de guía o referencia para los desarrollos normativos de las diferentes CC.AA. en esta materia.

Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Art. 2. Estudio observacional. Estudio en el que los medicamentos se definen de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones normales de la práctica clínica (aquellas establecidas en la autorización de comercialización). La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará definida 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 disociada de la decisión de incluir un 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.

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.
Disposición segunda. El procedimiento para la realización de estudios complementarios en el caso de autorizaciones de comercialización sometidas a condiciones especiales, en lo referente a la autorización y control de los mismos, se regirá, por la normativa aplicable a los ensayos clínicos, y se ajustarán a las condiciones que se establezcan en la autorización de comercialización.

Un estudio post-autorización donde los tratamientos sean asignados de manera aleatorizada se consideraría un ensayo clínico y quedaría sujeto al Real Decreto 223/2004. En el art. 8 de este Real Decreto se recoge la posibilidad de que cuando los medicamentos a ensayar estén autorizados en España y se vayan a utilizar en condiciones de uso autorizadas, cumpliéndose determinados requisitos, pueda evitarse la suscripción de seguro u otra garantía financiera.

En relación con los estudios complementarios en autorizaciones de comercialización sometidas a condiciones especiales, aunque la Orden Ministerial que los regula establece que estos se regirán por la normativa de ensayos clínicos; en principio se debe interpretar que esta afirmación se refiere exclusivamente al procedimiento de autorización del estudio, no siendo aplicables otras disposiciones relativas a los ensayos clínicos.

Los estudios de tipo observacional quedan definidos legalmente en el Real Decreto 223/2004, que incorpora al ordenamiento jurídico interno la Directiva europea 2001/20/CE. La definición de estudio observacional (tabla 1) tiene tres partes diferenciadas sobre las que conviene realizar algunas aclaraciones.

En primer lugar, los estudios observacionales se definen como "aquellos estudios en los que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones normales de la práctica clínica (aquellas establecidas en la autorización de comercialización)". Según esta definición, los medicamentos deberían utilizarse de acuerdo con la ficha técnica autorizada. Se plantea, entonces, el problema de aquellos medicamentos que carezcan de ficha técnica, o en los que se plantee un uso "habitual" del medicamento, aunque no recogido en la ficha técnica. En el primer caso, se podrían considerar condiciones normales de la práctica clínica las recogidas en el prospecto del medicamento o en textos de referencia. En el segundo de los casos, para que el estudio se pueda considerar observacional, debería ser autorizada una variación de la ficha técnica que recoja ese empleo habitual. En el caso de Estudios de Utilización de Medicamentos –descriptivos–, obviamente, estos se limitarán a recoger la realidad de la utilización de los mismos, independientemente de si los usos son autorizados o no.

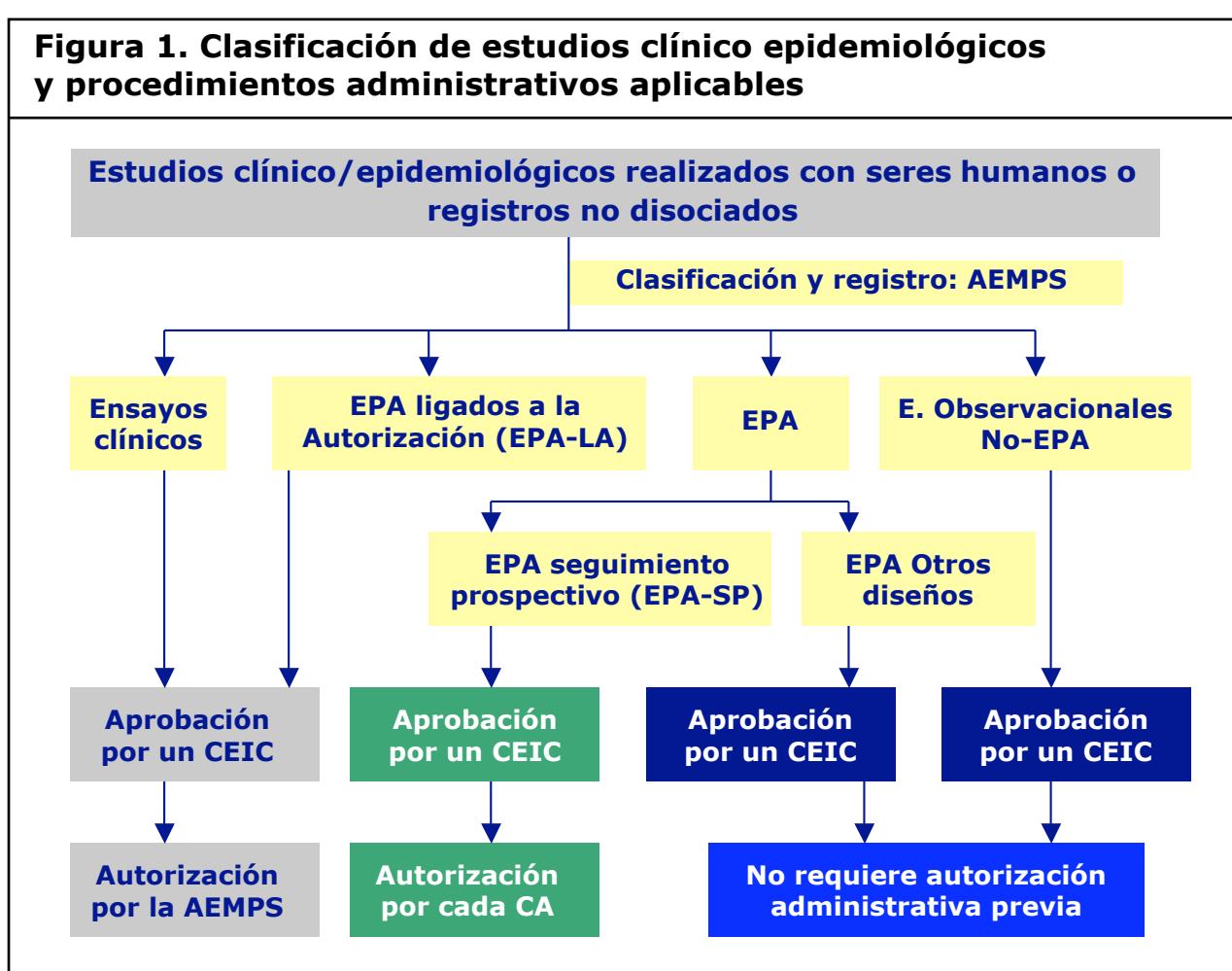
En segundo lugar, la definición de estudio observacional plantea que "la asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por un protocolo de ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina y que además, la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente disociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio". Esta disociación prescripción-selección es un aspecto crítico a la hora de decidir si un estudio de seguimiento prospectivo debe ser considerado como observacional o como ensayo clínico, sin embargo resulta complicado de demostrar cuando es la misma persona quien realiza los dos procesos, a menos que exista una separación temporal suficiente entre ambos actos. Llama la atención, sin embargo, como siendo este un aspecto tan crítico para que un estudio pueda ser considerado como observacional, no hayan calado en nuestro medio propuestas imaginativas en las que, participando, por ejemplo, otros profesionales sanitarios, se establezca con claridad esta disociación prescripción-inclusión.

En tercer lugar, en estos estudios "no se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica". En principio, este apartado de la definición debería contemplarse con una cierta perspectiva, puesto que una aplicación literal de esta frase podría dar lugar a clasificar como ensayo clínico estudios que cualquier experto en metodología no dudaría en clasificar como observacionales. Piénsese por un momento en un estudio de casos y controles retrospectivo donde una vez identificados los casos y los controles, se les fuera a realizar una toma de muestra de sangre para analizar un determinado metabolito o una prueba genética. Este estudio debería, por no considerarse esta extracción práctica habitual, ser considerado como un ensayo clínico, lo cual no deja de ser absurdo. Otro ejemplo: Una simple encuesta a un paciente sobre algún aspecto relacionado con su salud dejaría de ser, igualmente, práctica clínica habitual, por cuanto habitualmente los pacientes no son interrogados de forma tan ex-

haustiva. En consecuencia, nuestra recomendación es tener amplitud de miras y no dejarse llevar por una interpretación literal. En principio, sólo cuando la intervención añade un exceso de riesgo para el sujeto podría tener algún fundamento elevar un estudio observacional a la categoría de ensayo clínico.

El Real Decreto 711/2002, de farmacovigilancia, asigna a la AEMPS la responsabilidad de mantener un registro común para todo el Estado de todas las propuestas de estudio que precisen autorización previa, siendo las administraciones de las Comunidades Autónomas (CC.AA.) las responsables de estas autorizaciones. En la figura 1 se presenta un esquema general de los procedimientos administrativos aplicables a estudios clínico/epidemiológicos realizados con seres humanos o registros no disociados. Desde abril de 2004, la AEMPS se encarga de clasificar los estudios post-autorización que se pretendan realizar en España, para determinar, en coordinación con las CC.AA., el procedimiento administrativo que debe seguir cada estudio particular. Por este motivo, se recomienda a los promotores que se remita a la AEMPS cualquier estudio epidemiológico/observacional que se pretenda realizar. Desde un punto de vista administrativo se pueden distinguir, por lo tanto, cuatro tipos distintos de estudios observacionales (figura 1). Los estudios epidemiológicos de tipo observacional se considerarían estudios post-autorización, cuando un medicamento o medicamentos sean el factor de exposición fundamental investigado. No se consideraría un estudio post-autorización, por ejemplo, un estudio para validar un cuestionario de síntomas de una determinada enfermedad, o un estudio transversal para determinar la prevalencia de obesidad en la población general.

Figura 1. Clasificación de estudios clínico epidemiológicos y procedimientos administrativos aplicables



EPA: estudio post-autorización.

EPA-LA: estudios post-autorización cuya realización tiene lugar a instancia de las autoridades reguladoras y ligada a la autorización de comercialización (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos).

EPA-Otros diseños: estudios post-autorización con diseño diferente al de seguimiento prospectivo, por ejemplo, estudios transversales o retrospectivos.

EPA-SP: estudio post-autorización de seguimiento prospectivo.

Estudios observacionales 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.

El desarrollo de este Real Decreto (Circular 15/2002) establece un procedimiento de registro y control que se aplica expresamente a aquellos estudios de seguimiento prospectivo, es decir aquellos estudios donde los pacientes son seleccionados por su exposición a un medicamento de interés y después seguidos durante un tiempo (posterior al inicio de la investigación) en relación con el acontecimiento de interés. En la práctica, un estudio post-autorización de seguimiento prospectivo debe ser evaluado y autorizado en cada una de las CC.AA. en las que se pretenda realizar.

Con independencia de las normas mencionadas, los estudios post-autorización deben cumplir la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal y la Ley 41/2002, de 14 de diciembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y que afectan, entre otras cosas, a la confidencialidad de los datos de salud que se recojan y a la necesidad de solicitar el consentimiento informado, a menos que los datos estén disociados en la fuente de información.

Aspectos éticos

La primera consideración ética que refiere la Circular 15/2002 es que el estudio debe estar bien diseñado y debe cumplir con los principios básicos contenidos en la Declaración de Helsinki.

Todos los estudios post-autorización deben someterse 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. Por otra parte, en aquellos estudios en los que se requiera entrevistar al sujeto o en los que, utilizando otras fuentes de información, no se pueda adoptar un procedimiento de disociación seguro, se solicitará el consentimiento informado (oral ante testigo o por escrito).

La revisión del protocolo por un CEIC se considera una garantía para asegurar los estándares éticos de la investigación y que los derechos de los pacientes sean respetados, aunque se trate de estudios observacionales. Es evidente que las derivaciones éticas de este tipo de estudios, especialmente en lo que afecta a la valoración de riesgos, son de menor alcance que las de los ensayos clínicos, pero los aspectos relacionados con la confidencialidad de los datos de carácter personal pueden ser de igual o mayor envergadura. Estos estudios,

por utilizarse los medicamentos en condiciones autorizadas, están exentos de la obligatoriedad de suscripción de seguro.

Con el fin de confirmar la ausencia de intenciones promocionales, en los estudios de seguimiento prospectivo se deberá expresar específicamente en el protocolo los procedimientos que se seguirán para garantizar que no se van a modificar los hábitos de prescripción o de dispensación de los medicamentos.

Condiciones especiales de los estudios de seguimiento prospectivo

Tal y como se ha adelantado anteriormente, los estudios de seguimiento prospectivo deben seguir el procedimiento de registro y control que se establece en la Circular 15/2002.

En esta norma se describen detalladamente las obligaciones de los responsables últimos de la investigación, que son el promotor del estudio, que es la persona física o jurídica interesada en su realización y el investigador coordinador, que es el profesional sanitario que dirige científicamente el estudio. También se definen y precisan las obligaciones del monitor del estudio, que actúa como vínculo entre promotor e investigadores, asegurándose que el estudio se lleva a cabo conforme al protocolo, y de los investigadores, que son los profesionales que contribuyen al estudio recogiendo información. Aunque cada uno de ellos tiene sus obligaciones específicas, la transparencia y el rigor es el común denominador que debe presidir la actuación de cada uno de estos agentes. En la tabla 2 se presenta la estructura que debe adoptar, de forma general, el protocolo de un estudio post-autorización.

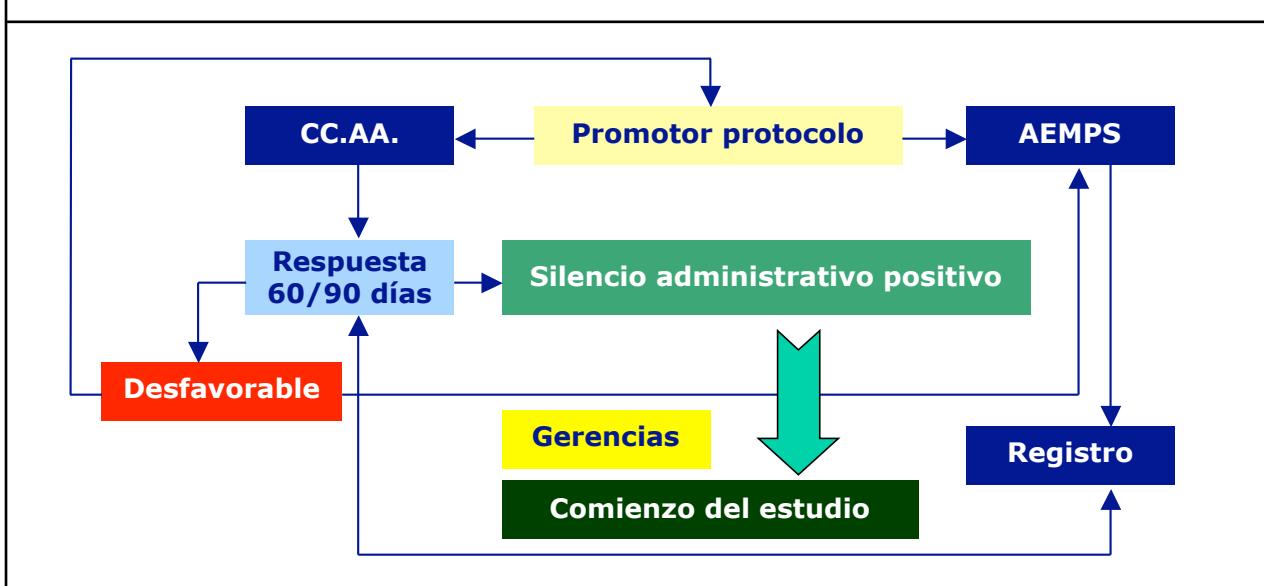
Tabla 2. Estructura del protocolo de un estudio post-autorización

- Resumen
- Índice
- Información general
- Justificación del estudio: *Revisión crítica de la literatura*
- Objetivos
- Fuente de información y ámbito
- Diseño
- Variables e instrumentos de medida
- Análisis estadístico
- Aspectos éticos
- Consideraciones prácticas
- Anexos: CRD, compromiso del investigador coordinador, conformidad del CEIC, ficha técnica, hoja de información, formulario de consentimiento informado.

En la figura 2 se presenta de forma esquemática el procedimiento administrativo que debe seguir un estudio post-autorización que requiere autorización administrativa. El promotor del estudio, una vez éste ha sido sometido a consideración de un CEIC acreditado, debe presentar el protocolo junto con el material informativo que

se prevé enviar a los profesionales sanitarios, a los órganos competentes de la Comunidad o Comunidades donde se pretenda iniciar el estudio y simultáneamente a la AEMPS.

Figura 2. Procedimiento administrativo que debe seguir un estudio post-autorización de seguimiento prospectivo que cuenta con dictamen favorable de un CEIC



En relación con el CEIC que evalúa el protocolo, un número importante de CC.AA. aceptan el informe favorable de cualquier CEIC acreditado en España, aunque algunas otras exigen que sea un CEIC de su comunidad el encargado de emitir el informe favorable. La nueva directiva europea de ensayos clínicos requiere dictamen único por Estado Miembro, por lo que es razonable pensar que para los estudios post-autorización se avance en el mismo sentido, aunque se trata de una decisión que deben tomar las CC.AA.

Hay que destacar, igualmente, que las CC.AA. de Andalucía y Galicia someten el protocolo a evaluación por el CEIC regional independientemente de si ha sido previamente evaluado o no por otros CEIC. En estas dos Comunidades, por lo tanto, la evaluación metodológica, ética y administrativa tiene lugar en un solo acto.

La Comunidad Autónoma dispone de un plazo de 60/90 días (según Comunidades) para emitir un dictamen. Si este fuera desfavorable, lo comunicará al CEIC, al promotor y a la AEMPS. Si por el contrario, fuera favorable o no hubiera resolución (también según Comunidades), podrá comenzar el estudio. Para ello, 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 el protocolo y el documento que acredite la aprobación del CEIC y la presentación del mismo a las autoridades sanitarias. Según Comunidades, el promotor deberá presentar la conformidad de las gerencias donde se vaya a realizar el estudio antes o después de la resolución administrativa. En la tabla 3 se presenta la normativa específica y los aspectos éticos que son requeridos en las distintas CC.AA.

Tabla 3. Normativa específica y aspectos éticos para la autorización de estudios post-autorización en las CC.AA.

CCAA	Normativa/aspectos éticos
Andalucía	<p>Decreto 232/2002. Procedimientos normalizados de trabajo públicos para promotores e investigadores.</p> <p>Decreto 232/2002</p> <p>Procedimientos Normalizados de Trabajo□□</p>
Aragón	<p>No normativa específica. Se sigue circular 15/2002.</p> <p>Se admite cualquier CEIC acreditado.</p>
Asturias	<p>No normativa específica. Se sigue circular 15/2002.</p> <p>Se admite cualquier CEIC acreditado.</p>
Canarias	<p>No normativa específica. Se sigue circular 15/2002.</p> <p>Se admite cualquier CEIC acreditado.</p>
Cantabria	<p>No normativa específica. Se sigue circular 15/2002.</p> <p>Se admite cualquier CEIC acreditado. Plazo de resolución 90 días.</p> <p>Silencio administrativo negativo.</p>
Castilla y León	<p>No normativa específica. Se sigue circular 15/2002.</p> <p>Se admite cualquier CEIC acreditado.</p>
Castilla - La Mancha	<p>En fase de borrador. Se sigue circular 15/2002.</p>
Cataluña	<p>INSTRUCCIÓN 1/2003 de la Dirección General de Recursos Sanitarios. Departamento de Salud.</p> <p>http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/farmacia/index.html. Se admite cualquier CEIC acreditado.</p>
Comunidad de Madrid	<p>Normativa pendiente de publicación en BOCM. A día de hoy se sigue circular 15/2002. Se admite cualquier CEIC acreditado.</p>
Comunidad Valenciana	<p>ORDEN de 8 de marzo de 2004, de la Conselleria de Sanidad, por la que se crea la Comisión Asesora de la Conselleria de Sanidad para la evaluación de los estudios post-autorización observacionales prospectivos.</p>
Extremadura	<p>En fase de borrador. Se admite cualquier CEIC acreditado.</p> <p>Financiación del medicamento.</p>

CCAA	Normativa/aspectos éticos
Galicia	Revisión metodológica ética y legal por el CEIC de Galicia. Revisión económica y firma del contrato con las Gerencias de los centros participantes. La documentación que se solicita a los promotores para la evaluación está disponible en la página web del CEIC (www.sergas.es apartado investigación clínica).
Illes Balears	No normativa específica. Se admite cualquier CEIC acreditado.
Navarra	Documentación disponible en: www.cfnavarra.es/salud/docencia.investigacion . En el apartado investigación se accede al Comité ético de investigación clínica en el que se encuentra la información sobre los EPA.
País Vasco	En fase de borrador. Actualmente se requiere aprobación por todos los CEIC. Financiación del medicamento.
La Rioja	En fase de borrador. Se sigue circular 15/2002. Se admite cualquier CEIC acreditado.
Región de Murcia	En fase de borrador. Se sigue circular 15/2002. Se admite cualquier CEIC acreditado.
Ciudad Autónoma de Ceuta	Autorización por la AEMPS. Se sigue circular 15/2002. Se admite cualquier CEIC acreditado.
Ciudad Autónoma de Melilla	Autorización por la AEMPS. Se sigue circular 15/2002. Se admite cualquier CEIC acreditado.

El promotor, además, comunicará la fecha efectiva de comienzo del estudio a los órganos competentes de las CC.AA. concernidas y a la AEMPS, y enviará un informe de seguimiento anual o antes si así se le solicita. Deberá informar, igualmente, de las incidencias relevantes que pudieran tener lugar y comunicar en el plazo máximo de 15 días, las sospechas de reacciones adversas graves que se detecten al punto de contacto designado por el órgano competente de la Comunidad Autónoma donde haya ocurrido el caso y a la AEMPS. Por último, antes de los seis meses tras la finalización del estudio, deberá remitirse a las CC.AA. y a la AEMPS un informe final del mismo.

Un aspecto relativamente novedoso que introduce la Circular 15/2002 es la posibilidad de verificar el cumplimiento de las prescripciones legales relativas a estudios post-autorización mediante inspecciones. Estas podrán ser realizadas durante el curso del estudio o tras su finalización. En este sentido, se establece que deberá conservarse la documentación del estudio por parte del promotor y del investigador coordinador durante un plazo de cinco años. Entre los aspectos que se recogen como inspeccionables se pueden citar la existencia

de un responsable, la comprobación de los documentos fuente de la información, la comunicación y aprobación por las autoridades sanitarias, la comunicación de reacciones adversas, aspectos éticos, etc.

El papel de la AEMPS

Con el fin de conseguir una óptima coordinación en materia de estudios post-autorización entre las distintas CC.AA. y entre estas y la AEMPS, se ha implantado un sistema de información que, bajo el acrónimo GESTO (Gestión de Estudios Observacionales), recoge el estado administrativo de cada estudio en cada una de las Comunidades Autónomas donde se ha presentado para su autorización.

GESTO se podría definir como una base de datos de acceso compartido por las CC.AA. y la AEMPS donde por parte de esta última se registran los datos básicos (administrativos, metodológicos y de seguimiento) de los estudios y por parte de las CC.AA., el estado administrativo en cada una de ellas. De esta forma, cada usuario podrá conocer el estado administrativo de cada estudio (en evaluación, pendiente de aclaraciones, evaluado, anulado o cancelado), en cada una de las CC.AA. donde ha sido presentado. A esta información sólo tienen acceso las autoridades sanitarias.

Por otra parte, se está trabajando en el seno de una comisión de estudios post-autorización, integrada por responsables de las CC.AA. y de la AEMPS, en el establecimiento de criterios homogéneos en la evaluación y autorización de estos estudios; así como en el establecimiento de canales de fluida comunicación entre las distintas CC.AA., y entre éstas y la AEMPS.

La principal voluntad de todas las administraciones implicadas en el control de estos estudios post-autorización, es la de facilitar la investigación científica de calidad. En este contexto, obviamente, no tendrán cabida aquellos estudios que no reúnan unos mínimos requisitos éticos y metodológicos. El alcanzar estos estándares requiere la cooperación efectiva de todos los implicados y la apuesta efectiva e implicada de promotores e investigadores por esta investigación rigurosa y de calidad.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a los responsables de los estudios post-autorización de las CC.AA. su generosa colaboración en la elaboración de las tablas y figuras que ilustran el presente artículo.

Referencias

1. 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, 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 (www.agemed.es).
3. 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 del Medicamento (www.agemed.es).
4. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. (BOE núm.33, de 7 de febrero de 2004, pp. 5429-5443).
5. 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, pp. 44292-44316).
6. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE núm.298, de 14 de diciembre de 1999, pp. 43088-43099).
7. 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 núm.274, de 15 de noviembre de 2002, pp. 40126-40132).

Javier García del Pozo y Francisco J. de Abajo Iglesias. *División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo*

jgarciajpoz@agemed.es
fabajo@agemed.es

revisiones bibliográficas**metodología**

- Rothman KJ. A potential bias in safety evaluation during open-label extensions of randomized clinical trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13:295-8.
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/107613154/PDFSTART>

En este estudio se describe un sesgo que puede producirse durante el análisis de los resultados de determinados ensayos clínicos. Aunque en teoría los ensayos clínicos evitan la aparición de sesgos, puede producirse un sesgo importante especialmente en aquellos en los que se realiza un seguimiento posterior abierto, y en los que se pueden producir cambios de tratamiento. Este tipo de sesgo no se evita mediante la aleatorización, porque precisamente se produce en la fase no randomizada del ensayo.

bioética

- Murthy VH, Krumholz HM, Gross CP. Participation in cancer clinical trials. Race-, sex-, and age-based disparities. *JAMA* 2004;291:2720-6.

A pesar de la importancia de la diversidad de los participantes en ensayos clínicos sobre cáncer respecto a raza, edad y sexo, se tiene poca información sobre la representación de estos grupos en dichos estudios. Los autores realizan un estudio transversal de base poblacional para caracterizar la representación de las minorías étnicas, los ancianos y las mujeres en ensayos clínicos sobre cáncer patrocinados por el "National Cancer Institute", con todos los participantes en ensayos clínicos sobre cáncer de mama, pulmón y próstata entre los años 2000 y 2002. La participación en investigación sobre cáncer varió significativamente en función de la raza y grupos de edad. Los autores concluyen que la inclusión en ensayos clínicos es en general baja para todos los pacientes, pero se ve influida por la edad, el sexo y la raza, de manera que las minorías étnicas, los ancianos y las mujeres se incluyen menos que los hombres, los jóvenes y los pacientes de raza blanca. La proporción de pacientes de raza negra también ha disminuido en los últimos años.

- Miller FG, Emanuel EJ, Rosenstein DL, Straus SE. Ethical issues concerning research in complementary and alternative medicine. *JAMA* 2004;291:599-604.

El uso de medicinas alternativas ha aumentado de manera exponencial durante los últimos años, a pesar de que no se ha dedicado mucho a establecer la seguridad de este tipo de terapias. Los autores consideran que la salud pública y la seguridad en terapéutica exigen un esfuerzo para clari-

ficar con rigurosidad los aspectos de seguridad en la investigación con estos tratamientos. Esta revisión expone el tema y reflexiona sobre él, aconsejando que los ensayos clínicos contemplen aspectos de farmacovigilancia.

gestión

- Alfaro V. Ensayos clínicos, buena práctica de publicación y regulaciones legislativas. *Med Clin (Barc)* 2004;123:100-3.

Los conflictos de interés en la investigación clínica siempre han sido un aspecto crucial del debate científico y ético en esta área y, obviamente, no sólo en nuestro país sino en todo el mundo [...] Algunos de los aspectos más criticados de los estudios promovidos por compañías farmacéuticas, tales como la no publicación de estudios con resultados negativos o no favorables para los intereses de las compañías o una designación cuestionable de la autoría de los artículos, no son, desde luego, característicos sólo de estudios promovidos por compañías farmacéuticas, sino que dicho problema se extiende también, por ejemplo, a la investigación realizada por investigadores públicos de universidades o de centros públicos de investigación..."

- Vinyoles Bargalló E, Pujol Ribó C, en representación de los miembros de la red AGICAP. Ensayos clínicos en atención primaria. La experiencia de la red AGIPAC en Cataluña. *Aten Primaria* 2004;34:38-42.

"PUNTOS CLAVE: 1) La investigación y publicación en formato de ensayo clínico controlado ha ido en aumento en las últimas décadas en España; 2) Tanto la falta de tradición en la realización de los ensayos clínicos en atención primaria como las limitaciones organizativas conducen, a menudo, a que los promotores conciban dichos ensayos exclusivamente en los hospitales, con muestras de pacientes muy distintas de las de atención primaria; 3) El objetivo de AGICAP es llegar a óptimos niveles de calidad en investigación e incorporar la atención primaria al circuito tanto de ensayos clínicos locales, como al de los grandes estudios multicéntricos internacionales; 4) La AGIPAC está constituida por una red de más de 190 profesionales de atención primaria (médicos de familia, enfermería, pediatras, ginecólogos, reumatólogos y farmacólogos), cuyo interés común es participar en ensayos clínicos a todos los niveles; 5) En el período de enero de 1996 a septiembre de 2003 la AGICAP ha llevado a cabo 134 ensayos clínicos, que suponen el 90% de los presentados durante este período a nuestro Comité Ético de Investigación Clínica, y 6) En conjunto, se trata mayoritariamente de estudios sobre el control de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes y dislipemia), sobre patología infecciosa prevalente (vías respiratorias y cutánea) y sobre vacunas en pediatría"

- Woods K. Implementing the European clinical trials directive. *BMJ* 2004; 328:240-1.
<http://bmj.bmjjournals.com/cgi/content/full/328/7434/240>

Respecto a la implementación de la Directiva Europea sobre ensayos clínicos en el Reino Unido, las principales preocupaciones recogidas por la agencia reguladora del país son el papel y las responsabilidades del promotor, el retraso y el coste impuesto por una burocracia adicional, y los nuevos requerimientos para las guías de buena práctica clínica, farmacovigilancia y manufacturación de los productos en investigación. El autor analiza la realidad y la legislación de su país en relación a estos aspectos, y apunta la necesidad de una mayor coordinación de los distintos actores que intervienen en la investigación clínica.

- Fleck F. WHO and science publishers team iup on online register of trials. *BMJ* 2004;328:854.
<http://bmj.bmjjournals.com/cgi/content/full/328/7444/854>

Se trata de un registro de todos los ensayos clínicos aprobados por el comité de ética de la OMS. Desde su inicio cuenta con más de 1.800 incluidos. Y es de acceso libre. El registro, así como facilidades de búsqueda se pueden obtener a partir de la página web: www.controlled-trials.com

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

noticias**El Consejo de Europa aprueba el Protocolo Adicional al Convenio de Oviedo sobre Investigación Biomédica**

El pasado día 30 de junio el Comité de Ministros del Consejo de Europa aprobó el Protocolo sobre Investigación Biomédica. Se trata de un protocolo adicional al Convenio de Derechos Humanos y Biomedicina, también conocido como convenio de Oviedo. Este protocolo adicional desarrolla el Convenio de Oviedo y establece las medidas necesarias para garantizar la protección de los sujetos que participan en cualquier proyecto de investigación biomédica.

El Consejo de Europa es una organización intergubernamental cuya finalidad es velar por la protección de los derechos humanos y mantener la estabilidad democrática en Europa. El consejo de Europa está integrado por 45 miembros, incluyendo todos los de la Unión Europea. Los estados miembros no tienen la obligación de ratificar o adoptar los convenios elaborados por el Consejo de Europa.

El Convenio de Oviedo fue aprobado por el Consejo de Europa en 1996 y constituye una norma jurídica vinculante para los países que lo ratifican. Este Convenio ha sido desarrollado mediante tres protocolos: el relativo a la clonación de seres humanos (de 1998), el de trasplantes de órganos y tejidos humanos (de 2002) y, ahora, el Protocolo sobre Investigación Biomédica.

Las disposiciones generales contenidas en este Protocolo Adicional incluyen un requisito que establece que la investigación con seres humanos únicamente puede llevarse a cabo si no existe alternativa eficaz comparable y que toda investigación con seres humanos debe ser aprobada por un Comité Ético.

El documento también determina cuál debe ser la información que debe proporcionarse a los participantes en la investigación. Esta información debe ser adecuada y comprensible y debe incluir información acerca de los posibles riesgos y beneficios así como sobre el derecho del sujeto a retirar su consentimiento en cualquier momento. Asimismo, según este protocolo, los participantes deben ser informados del uso previsto que podrían recibir los resultados de la investigación, sus datos o sus muestras biológicas. Estas disposiciones generales también se aplican a los sujetos que no pueden dar su consentimiento de forma temporal o permanente, a las gestantes, a las mujeres en periodo de lactancia y a los prisioneros.

El Consejo de Europa ha publicado además un informe aclaratorio que acompaña al Protocolo.

A continuación se ofrece el acceso directo a estos documentos y al propio Convenio de Oviedo.

[protocolo_investigacion.pdf](#)

[informe_aclaratorio.pdf](#)

[convenio_oviedo.pdf](#)

Para más información, consultar la página web del Consejo de Europa
(www.coe.int)

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 25
septiembre de 2004
