

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

contenido

artículo original

Publicamos en este número de *ICB Digital* el artículo firmado por Carole Bernard y Xavier Molina titulado [Estudios postautorización en España: marco legal, problemáticas y posibles soluciones](#). Este es el primero de una serie de dos artículos sobre las nuevas directrices sobre EPAs. El próximo manuscrito de la serie tendrá como autores a César de la Fuente y cols, de la AEMPS.

revisiones bibliográficas

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

noticias

[Nueva imagen \(y acrónimo\) para la Agencia Europea del Medicamento.](#)

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 62 - marzo-abril de 2010



Investigación Clínica y Bioética

Estudios postautorización en España: marco legal, problemáticas y posibles soluciones

Post-authorisation studies in Spain: Legal frame, problems and solutions

Carole Bernard^{a,*} y Xavier Molina Figueras^b

^a Infociencia- RPS España, Departamento de Monitorización, Barcelona

^b Infociencia- RPS España, Dirección de Operaciones Clínicas, Barcelona, Spain

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de septiembre de 2009

Aceptado el 4 de septiembre de 2009

On-line el 21 de octubre de 2009

Introducción

El hecho de que un medicamento se haya registrado y comercializado no implica que no queden aspectos de éste por conocer. Aunque la autorización de comercialización por parte de las autoridades reguladoras exige que previamente se aporten datos de seguridad, eficacia y calidad procedentes de estudios de preclínica y de ensayos clínicos (EC) de fase I, II y III, éstos no suelen ser suficientes para asegurar la total ausencia de toxicidad del producto en humanos. Son conocidos numerosos fármacos que aun habiéndose registrado tuvieron que retirarse del mercado debido a las reacciones adversas que ocasionaron. Estas experiencias recientes han resaltado la importancia de la farmacovigilancia postautorización. Ésta aporta datos que permiten caracterizar y cuantificar el perfil de seguridad del medicamento, su efectividad, es decir, sus efectos beneficiosos en las condiciones de la práctica clínica habitual, precisar su eficiencia, obtener datos farmacoeconómicos y, finalmente, conocer la perspectiva de los pacientes en cuanto a aceptabilidad y a satisfacción frente al nuevo tratamiento¹.

Aun siendo de gran utilidad, la puesta en marcha de estos estudios se ve dificultada por una serie de razones, como que no existe un proceso centralizado de evaluación de los protocolos y que se presentan numerosas alegaciones. Este artículo pretende analizar cuáles suelen ser los aspectos problemáticos en la redacción de los protocolos y qué estrategias utilizar para solventarlos. También se propondrán medidas para agilizar los trámites para así reducir el tiempo de inicio de los estudios y aumentar el porcentaje de aprobaciones.

Definición y marco normativo de los estudios postautorización

Los estudios realizados durante la comercialización del medicamento se denominan genéricamente estudios postautorización (EPA) desde que se incorporó la Directiva Europea 2001/83/CE a nuestro marco jurídico a través del Real Decreto 711/2002.

Recientemente este real decreto quedó derogado a favor del Real Decreto 1344/2007 del 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano² y en el que se define a los EPA como “cualquier estudio clínico o epidemiológico realizado durante la comercialización de un medicamento según las condiciones autorizadas en su ficha técnica, o bien en condiciones normales de uso, en el que el medicamento o los medicamentos de interés son el factor de exposición fundamental investigado”.

Los EPA pueden clasificarse desde un punto de vista administrativo tal que:

- EPA con carácter de EC (se considera un EPA como EC sólo cuando la intervención añade un exceso de riesgo al paciente o haya aleatorización de tratamiento).
- EPA observacionales, de los que pueden distinguirse 4 tipos:
 1. *EPA-ligados a autorización (LA)*: EPA cuya realización tiene lugar a instancia de las autoridades reguladoras (Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos o Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [AEMPS]) y ligada a la autorización de comercialización. En esta categoría se incluyen, como consecuencia del nuevo Real Decreto de Farmacovigilancia, tanto los estudios ligados a la autorización como los estudios de seguridad a requerimiento de las autoridades sanitarias y como los incluidos en planes de gestión de riesgos.
 2. *EPA-administraciones sanitarias (AS)*: EPA promovidos por las AS o financiados con fondos públicos¹¹.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cbernard@rpsweb.com (C. Bernard).

3. *EPA-otro diseño (OD)*: EPA cuyo diseño no corresponde a EPA observacional de seguimiento prospectivo (SP). Son estudios transversales o retrospectivos.

4. *EPA-SP*: EPA de SP.

Otro tipo de estudios son los *estudios observacionales no EPA*, definidos como aquéllos en los que el factor de exposición fundamental investigado no es un medicamento.

La problemática fundamental a la que debemos hacer frente en este caso es determinar qué normativa aplicar. Para los EPA-LA, EPA-OD y EPA-SP, el marco normativo por seguir no deja lugar a dudas, pero los estudios observacionales no EPA carecen de él. Al tratarse de estudios en los que no se exponen los sujetos a medicamentos, la pregunta básica que debe formularse es si competen a la AEMPS, ya que ésta mantiene un registro de las propuestas de estos estudios.

El marco normativo específico estatal aplicable a los EPA con medicamentos de uso humano en la actualidad es el siguiente:

- 1) Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios³.
- 2) Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
- 3) Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los EC con medicamentos (artículo 2. Estudio observacional)⁴.
- 4) Circular 15/2002 de la Agencia Española del Medicamento. Anexo VI. Directrices sobre EPA de tipo observacional para medicamentos de uso humano⁵.
- 5) Circular de la Agencia Española del Medicamento (borrador) "Proyecto de orden por el que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano". Pendiente de publicar y que sustituirá a la Circular 15/2002⁶.
- 6) 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 (artículo segundo)⁷.
- 7) Volumen 9A de las normas sobre medicamentos en la Unión Europea⁸.
- 8) Exigencias adicionales de las comunidades autónomas (CC. AA).

Aspectos por considerar en la redacción de un protocolo de estudios postautorización

Existen 4 puntos fundamentales para tener presentes a la hora de redactar un protocolo de un EPA, que son los motivos de denegación habituales.

1. Incentivo a la prescripción

Uno de los aspectos más problemáticos a los que se enfrentan los EPA viene definido en el artículo 58 de la Ley 29/2006³, que especifica que "La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por el protocolo de un ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente disociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio". Las CC. AA. rechazan una buena parte de los estudios y proceden a su revisión por no especificar claramente en el protocolo cómo se disociará la inclusión del paciente en el estudio de la prescripción del fármaco. Así pues, el primero de los aspectos para tener en cuenta es la importancia de aclarar que el estudio no pretende incitar a la prescripción y que ésta se disociará de la selección. Se pueden aplicar varias técnicas con este fin; a modo de ejemplo expondremos 3, aunque existen numerosas posibilidades.

La primera de ellas consiste en elegir a 2 personas distintas para actuar como prescriptor y seleccionador. Se podría implicar a 2 médicos, a un médico y a una enfermera, a un médico y al farmacéutico o incluso a un médico y a un *data manager*. El médico se encargaría de la prescripción y la otra figura de la selección del paciente, de esta manera se asegura que la prescripción no se ha modificado con la finalidad de incluir al paciente en el estudio.

La segunda forma de garantizar que existe disociación es incluir a pacientes que lleven un tiempo mínimo recibiendo el fármaco de estudio. Esta técnica, aun siendo válida, podría aumentar sesgos, como el de selección al participar pacientes para los que ya se conoce parcialmente la efectividad del tratamiento al llevar un tiempo recibéndolo.

La tercera manera de conseguir la disociación sería incluir pacientes sin alternativa terapéutica. Existen 3 posibles situaciones para esto: que el fármaco de estudio sea el único con la indicación deseada, que sea la primera elección por no disponer de más alternativas o bien que se considere el último nivel terapéutico por guías de tratamiento. Obviamente, esta técnica sólo es aplicable en casos muy concretos.

2. Farmacovigilancia

El segundo punto importante por destacar en el protocolo es que se asegurará el cumplimiento de los requisitos de farmacovigilancia de cada una de las CC. AA. en las que se desarrollará el estudio. Aunque el promotor responsable del estudio aplique sus procedimientos propios en cuanto a farmacovigilancia, se debe resaltar que se mantendrán de forma paralela los requisitos exigidos por las diferentes CC. AA. Además, se debe asegurar que la farmacovigilancia se ajustará a la práctica habitual del centro en el que se vaya a realizar el estudio.

3. Grupo control

Finalmente, otra de las alegaciones habituales es la falta de un grupo control. Siempre es recomendable realizar un estudio cuya metodología prevea un grupo control para evitar así que tras la revisión de los protocolos se soliciten aclaraciones respecto a ese punto. El método de asignación y control de sesgos debe ajustarse a las necesidades de cada caso. Algunas sugerencias para poder crear un grupo control comparable sin asignación aleatorizada del tratamiento (estrategia aplicable sólo en el caso de los EC) son las siguientes: se puede realizar una selección estratificada en función de la situación clínica o de las características demográficas de los pacientes que se vayan a incluir para crear un grupo control y otro de tratamiento, y también se puede distribuir en grupos a los pacientes en función, por ejemplo, de la fecha de prescripción del fármaco, de la historia clínica o de los centros e investigadores.

Aun así, existen algunas situaciones en las que se puede justificar la ausencia del grupo control. Este caso se admite en estudios de farmacovigilancia tipo EPA-LA o EPA donde se investigan episodios muy poco frecuentes o cuando se trate de enfermedades o situaciones clínicas poco comunes. También se justifica cuando los estudios se realizan con fármacos huérfanos o cuando los registros de pacientes expuestos al fármaco sólo sean válidos para poblaciones muy específicas, como mujeres embarazadas. Otra situación que permite no utilizar un grupo control es cuando el diseño prevé un estudio de cohorte en el que el paciente está expuesto al fármaco durante un período de seguimiento y no expuesto durante otro período.

4. Trabajo "extra"

Otro punto relevante para considerar es si las visitas "extras" pactadas por el estudio y el análisis pueden considerarse como práctica clínica habitual. Las guías europeas⁷ muestran claramente que estos aspectos no deberían ser ningún impedimento: "las entrevistas, los cuestionarios y las

muestras de sangre que se requieran en un estudio de este tipo pueden considerarse como práctica clínica habitual". Este punto parece ser un problema ya resuelto para la mayoría de los evaluadores pertenecientes a las CC. AA. y los comités éticos de investigación clínica (CEIC).

Aun así, y fuera del marco legislativo, algunas gerencias o CC. AA. alegan carga de trabajo excesiva para los facultativos implicados, y ésta es la que parece ser la antepenúltima traba por superar para poder iniciar un EPA.

Además de estos 4 puntos, y aunque sea un tema resuelto, hay que ser cuidadoso a la hora de redactar el cuaderno de recogida de datos de los EPA y ceñirse a los datos que realmente son imprescindibles para el objetivo del estudio. Esto permite evitar alegaciones referentes a la carga de trabajo de los investigadores, ya que reduce el tiempo necesario para la recogida de los datos y el cumplimiento de los cuadernos de recogida de datos. Uno de los puntos comentados anteriormente, referente a la disociación de prescripción y selección, también se considera como una estrategia válida para disminuir la carga de trabajo entre los investigadores.

5. Otros aspectos

Los EPA y los EC comparten algunos aspectos importantes, como por ejemplo la necesidad de ser especialmente cuidadosos a la hora de redactar el consentimiento informado. Siempre que se entreviste a un paciente, se le solicite cualquier tipo de información o no exista un proceso de disociación seguro, se debe obtener el consentimiento informado escrito. Mantener la confidencialidad de los datos personales y clínicos del paciente, justificar el tamaño muestral de forma real y creíble o asegurar que la publicación de los resultados del estudio no estará sujeta a

la aprobación por parte del promotor también son exigencias compartidas por los EPA y los EC.

Algunas alegaciones propias de los EPA son que el fármaco de estudio debe encontrarse en las guías de uso del centro o disponible en la farmacia del hospital, dato del que deberíamos asegurarnos antes de elegir los centros donde se desarrollará el estudio.

Procedimiento según Circular 15/2002, ¿cómo agilizar los trámites?

En relación con el procedimiento administrativo que debe seguir cada tipo de EPA⁸, desde la entrada en vigor del Real Decreto de noviembre de 2007, la AEMPS revisa los protocolos y hace una clasificación de éstos, en la que determina los procedimientos administrativos que le serán aplicables (figs. 1 y 2).

Según lo establecido para la clasificación del estudio por parte de la AEMPS, se deberá de remitir el protocolo o un resumen de éste a la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEMPS e indicar que se envía para su clasificación¹⁰. Tras su recepción, la AEMPS emitirá su resolución de clasificación en un plazo máximo de 30 días.

Si un estudio se considera difícilmente clasificable, la AEMPS solicitará un informe al Comité de Coordinación de Estudios Postautorización (CEPA)¹⁰.

Tras la clasificación del estudio por parte de la AEMPS, se realiza un registro de éste en la base de datos Gestión de Estudios Observacionales, cuyo acceso está limitado a la AEMPS y a las CC. AA.

Después, un CEIC deberá aprobar el estudio y podrá solicitar las aclaraciones que le parezcan oportunas antes de emitir un

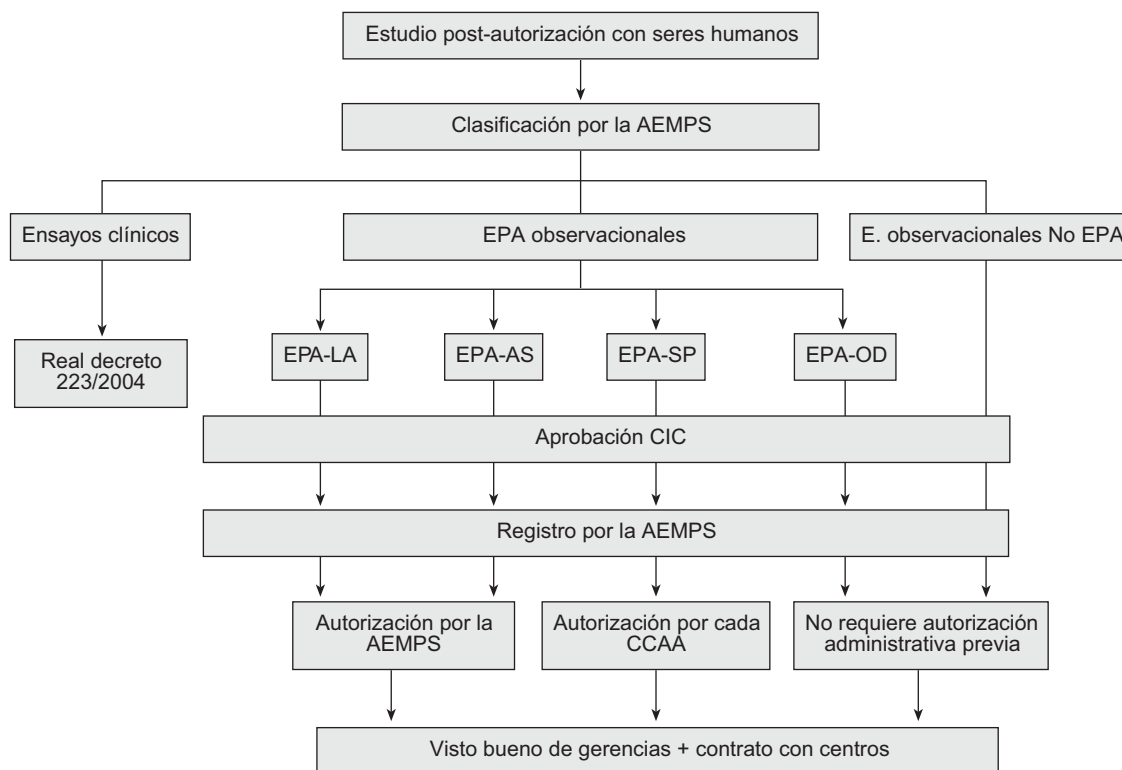


Figura 1. Procedimientos administrativos aplicables para la autorización de los estudios postautorización. AEMPS: agencia europea de evaluación de medicamentos; CC. AA.: comunidades autónomas; CEIC: comité ético de investigación clínica; EPA: estudio postautorización; EPA-AS: estudio postautorización promovido por las autoridades sanitarias; EPA-LA: estudio postautorización ligado a autorización de comercialización; EPA-OD: estudio postautorización-otro diseño; EPA-SP: estudio postautorización de seguimiento prospectivo.

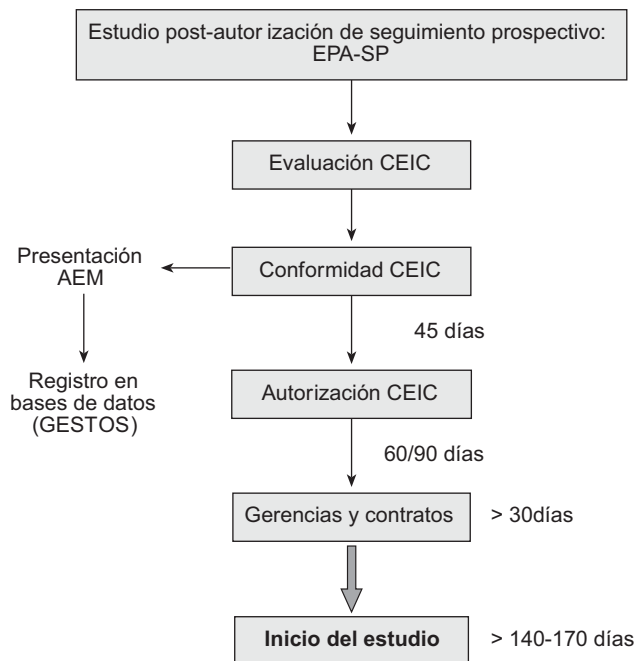


Figura 2. Procedimiento administrativo para la aprobación de un estudio postautorización.

CC. AA.: comunidades autónomas; CEIC: comité ético de investigación clínica; EPA: estudio postautorización; EPA-SP: estudio postautorización de seguimiento prospectivo; GESTO: gestión de estudios observacionales.

dictamen favorable o denegar la solicitud. Según las nuevas directrices, la resolución de clasificación del estudio por parte de la AEMPS así como el "Formulario resumen del protocolo estudio posautorización de tipo observacional"⁹ son documentos requeridos en la presentación del estudio a las CC. AA.¹⁰

En teoría, la C. A. a la que se solicita autorización emite un informe en el plazo máximo de 60-90 días naturales desde su recepción, salvo que se soliciten aclaraciones, en cuyo caso se pararía el reloj del trámite administrativo. Si el dictamen es desfavorable, la C. A. informará de ello a la AEMPS, al promotor y al CEIC que aprobó el estudio. El dictamen favorable también se puede obtener por silencio administrativo positivo a los 60-90 días hábiles desde la presentación del estudio.

Los problemas frecuentes que podemos encontrar en algunas de las CC. AA. en cuanto a tramitación son que no se acepte cualquier CEIC nacional, que exijan el pago de tasas, que no cumplan o no acepten los plazos establecidos y que no sigan las normas que conforman la circular; algunas incluso exigen que se financie la medicación o solicitan la autorización de otra C. A.

Para agilizar los trámites y retrasar lo menos posible la puesta en marcha de los EPA, existen 2 puntos importantes en los que centrarse.

El primero de ellos es tener en cuenta que algunas CC. AA. tienen un CEIC regional que realiza una evaluación del protocolo independiente de la aprobación del CEIC, y que en estas CC. AA. la aprobación del CEIC regional implica la aprobación en la C. A. Sería éste el caso de Andalucía, Galicia, Baleares y País Vasco. Otras CC. AA. piden la revisión del estudio por parte de un CEIC propio, pero el dictamen favorable de éste no implica la aprobación por parte de la C. A., como en Navarra y Castilla La Mancha. De la misma manera, nos encontramos con que la mayoría de los CEIC de los hospitales exigen valorar de nuevo el estudio, aunque ya su C. A. lo haya aprobado. Por tanto, es fundamental presentar el estudio simultáneamente a todas estas CC. AA. y a los CEIC de los centros

que lo exigirán igualmente para agilizar el proceso de revisión y aprobación.

Otro obstáculo al que debemos hacer frente es la ausencia de modelo de contrato para los EPA-SP en muchos hospitales. Esto dificulta la tramitación de los contratos y retrasa sustancialmente el inicio de los estudios. Así pues, el segundo punto clave es contactar con los centros donde se planea llevar a cabo el estudio y averiguar si disponen de modelos de contratos y negociarlos durante el período de evaluación por parte del CEIC, y así ganar tiempo y no demorar más el inicio del estudio tras su aprobación. También sería conveniente permitir una delegación del poder de firma a las *contract research organizations* para agilizar toda la tramitación.

Finalmente, para solventar o reducir el problema de las alegaciones y el retraso en la puesta en marcha del estudio, tendría que realizarse una revisión exhaustiva de los protocolos para evaluar las posibles alegaciones, anticiparse a ellas y así evitarlas.

El 24 de septiembre de 2008, se creó el CEPA, en el que participan representantes de todas las CC. AA. y de la AEMPS¹⁰. Entendemos la creación del CEPA como una iniciativa por parte de las autoridades reguladoras para facilitar la puesta en marcha de los EPA.

Entre sus principales funciones destacamos las siguientes: establecer un marco de referencia en cuanto a pautas y procedimientos para armonizar las actuaciones en materia de EPA¹⁰, resolver las diferentes consultas que pueden surgir, conciliar las discrepancias entre los criterios de evaluación de las diferentes administraciones y asesorarlas, proponer la implantación de un sistema que facilite la comunicación entre CC. AA. y permita conocer las aclaraciones que se planteen y, finalmente, intentar establecer contenidos comunes en los modelos de contrato¹⁰.

Situación de los estudios postautorización de seguimiento prospectivo en España en la actualidad

Al poder variar las exigencias en función de las diferentes CC. AA., existe una gran heterogeneidad territorial en relación con los criterios de evaluación, con el calendario y con el procedimiento administrativo que se debe seguir. Por eso, resulta importante consultar la normativa vigente en cada una de las CC. AA. antes de elegir dónde desarrollar el estudio.

Los autores han recabado información acerca de la evaluación de un total de 14 EPA-SP de 7 promotores distintos, con trámites iniciados entre los años 2005 y 2007. Como es natural, no todos los estudios se presentan a todas las CC. AA., por lo que el número de EPA evaluados sufre alguna variación en función de la C. A. Con el fin de evaluar la bondad de nuestra muestra, comprobamos nuestros resultados para Catalunya con el resultado para el conjunto de la "población", o sea, todos los datos publicados en la web de la Generalitat. El error fue inferior al 5%. Con ello, consideramos que el error en cada C. A. rondará el 5%, aunque al tratarse de tamaños de muestra reducidos, siempre cabe la posibilidad de errores más importantes en algún caso, especialmente en las comunidades más pequeñas y con menos estudios.

Podemos observar los resultados en la figura siguiente. En primer lugar, destacamos la variabilidad entre CC. AA. Así, Aragón sería la C. A. donde menos estudios se aprueban, con un porcentaje aproximado del 11%, y Galicia sería la C. A. que más dictámenes favorables emite, con un 90,9%⁹. De esta forma, podemos establecer un grupo de CC. AA. donde existen facilidades razonables para llevar a cabo estudios y otras donde se presenta todo lo contrario (fig. 3).

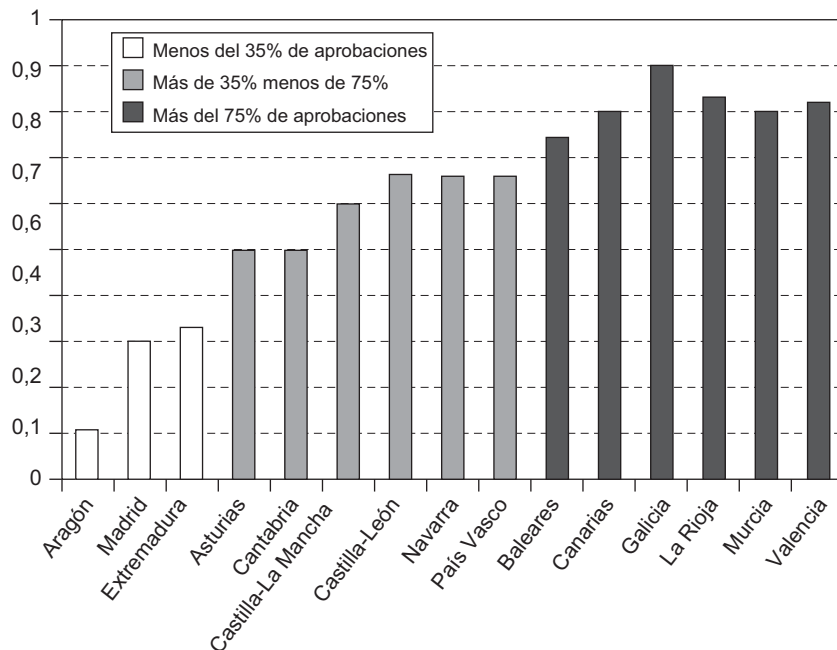


Figura 3. Porcentaje de estudios postautorización aprobados por las comunidades autónomas.

Si analizamos los datos publicados en la web de la Generalitat de Catalunya (única comunidad en la que son de acceso público; las restantes no facilitaron los datos), podemos observar que entre los años 2006 y 2007 se solicitó la evaluación de 39 EPA-SP. Del 64% de los EPA-SP que se aprobaron, el 85% se desarrolló en ámbito hospitalario, mientras que únicamente el 5% fue en atención primaria y el 10% se realizó en ambos.

Esperamos que con la aplicación de algunas de las estrategias anteriormente detalladas para redactar los protocolos y agilizar los trámites probablemente esta cifra aumente y el número de EPA aprobados en España crezca por año.

Conclusiones

Si se revisa el funcionamiento de cada una de las CC. AA. en el proceso de aprobación de EPA, concluimos que únicamente 5 de ellas aplican la normativa actual sin añadir modificaciones frente a 14 que ejercitan sus propias normas. Con esto y siguiendo el procedimiento administrativo estipulado, el tiempo que transcurre desde la presentación del protocolo definitivo hasta el inicio del estudio se estima en 4-12 meses; para un EC la media es inferior a 180 días. Este dato resulta incongruente teniendo en cuenta que un EC implica un riesgo para el paciente, que no existe en el caso de los EPA. Esta diferencia se debe en gran parte al marco legislativo que rige uno y otro tipo de estudio. Los EC, que se rigen por el Real Decreto 223/2004, presentan un calendario definido y estricto que establece fechas de solicitud a la AEMPS, fechas de presentación a los CEIC, fechas de petición de aclaraciones, etc. En cambio, los EPA carecen de él, por lo que los tiempos de evaluación son más largos. Asimismo, los EPA deben seguir, además de la normativa vigente estatal, las exigencias de cada una de las CC. AA.

Esta heterogeneidad de normas y criterios de evaluación implica, en la mayoría de los casos, la necesidad de que un estudio EPA requiera diversos dictámenes de CEIC, a diferencia de los EC, que requieren un dictamen único. Al no haber un proceso centralizado para los EPA, nos enfrentamos a alegaciones repetidas en muchas ocasiones, lo que ocasiona una prolongación de los trámites y de la puesta en marcha del estudio.

En definitiva, el proceso burocrático es mucho más extenso y estricto para los EPA que para los EC, y el hecho de que no existan criterios homogéneos entre las CC. AA. dificulta realizar este tipo de estudios a nivel estatal. Así pues, la prioridad de las autoridades debería estar encaminada a homogeneizar y a agilizar los trámites de autorización y administración en las diferentes CC. AA. Los datos presentados y las experiencias previas, entre otros, hacen pensar que actualmente algunos consideran los EPA-SP como presuntamente culpables de incitar a la prescripción, de consumir innecesariamente el tiempo del clínico o de no realizar aportaciones relevantes. Nosotros consideramos que en los últimos años se ha realizado un esfuerzo importante para mejorar la calidad de este tipo de estudios por parte de los promotores y, en consecuencia, se ha mejorado el ratio de publicaciones por estudio. Creemos que si se continúa con el esfuerzo de mejora, se conseguirá un cambio en la percepción de algunos evaluadores que han estigmatizado este tipo de estudios.

Las necesarias medidas para regular el sector no deberían ser trabas que en la práctica imposibiliten el trabajo en alguna C. A.

Información adicional

La sección Investigación Clínica y Bioética es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica dirigida a los CEIC. El objetivo de la sección Investigación Clínica y Bioética es apoyar el adecuado desarrollo de la investigación clínica en España (<http://www.icbdigital.org/>).

Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esa sección: Chiesi España, Grupo Ferrer Internacional, Grünenthal España, Bayer HealthCare, Pharma Mar, Roche Farma y Astra Zeneca.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Marqués C. Estudios postautorización: una necesidad real. *ICB Digital*. 2004;25 [citado 14 Jul 2009]. Disponible en: URL: <http://www.icf.uab.es/icbdigital/pdf/articulo/articulo25.pdf>.
2. 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).
3. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
4. Real Decreto 223/2004, del 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. Circular 15/2002, del 10 de octubre, de la Agencia Española del Medicamento. Anexo VI. Directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.
6. Circular de la AEM (borrador) "Proyecto de orden por el que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano". Pendiente de publicar.
7. 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. (BOE núm. 297, de 12 de diciembre de 2003, pp. 44292–44316).
8. Rules governing medicinal products in the European Union-Volumen 9A-Guidelines on pharmacovigilance for medicinal products in human use. Cap 7. pp. 87–102.
9. García del Pozo J, Abajo Iglesias FJ. Estudios postautorización de tipo observacional en España. Situación administrativa. *ICB Digital* 2004; 24 [citado 22 Jul 2009]. Disponible en: URL: <http://www.icf.uab.es/icbdigital/pdf/articulo/articulo24.pdf>.
10. Abajo FJ. Directrices de estudios postautorización (EPA) de tipo observacional. Base legal, Comité de Coordinación de EPA, y principios de las directrices [citado 20 Jul 2009]. Disponible en: URL: http://www.agemed.es/actividad/actCongresos/docs/2009/estuPosautorizacion_julio09/F.Abajo_estuPosauto_julio09.pdf.
11. De la Fuente Honrubia C. Nuevas directrices sobre EPA: tipos de estudios y procedimientos administrativos [citado 20 Jul 2009]. Disponible en: URL: http://www.agemed.es/actividad/actCongresos/docs/2009/estuPosautorizacion_julio09/C.Fuente_estuPosauto_julio09.pdf.

revisiones bibliográficas

ética

- Sokol DK. The unpalatable truth about ethics committees. *BMJ* 2009;339:891. ID 86970.

Actualmente en el Reino Unido hay más de 70 Comités de Ética Clínica, con funciones que varían de una institución a otra. El autor había realizado una encuesta, basada en un cuestionario enviado a los presidentes de 70 comités, de los que 30 respondieron.

Aunque todos los que respondieron dijeron que su comité estaba preparado para evaluar casos individuales, un 10% no había considerado ningún caso en el año anterior, un 43% había considerado entre uno y tres, un 30% entre cuatro y seis, un 13% entre siete y nueve y un 3% (un comité) entre 10 y 15.

La asistencia de los miembros de los Comités de Ética Clínica a las reuniones no es remunerada. Los comités tienen problemas de financiación de su actividad, y son apenas conocidos entre los profesionales de salud.

- Goldacre B, Lawton V. Is the conflict of interest unacceptable when drug companies conduct trials on their own drugs? *BMJ* 2009;339:1286-7.

Los autores argumentan en contra o a favor de la aceptabilidad del conflicto de intereses cuando una compañía farmacéutica lleva a cabo ensayos clínicos con sus propios fármacos. Ben Goldacre ofrece argumentos que apoyan que los conflictos de intereses de las compañías farmacéuticas llevan a distorsionar la evidencia: la publicación de los resultados a favor del fármaco del patrocinador, la publicación parcial de los resultados, y la publicación repetida de resultados positivos conllevan a una magnificación de la eficacia de un fármaco. Vicent Lawton, por otro lado, argumenta que existen salvaguardas adecuadas para mantener los sesgos de la investigación promovida por la industria farmacéutica bajo control: el diseño de la investigación tiene en cuenta las aportaciones de las agencias reguladoras y de la comunidad académica, apoyo a la difusión pública de los resultados positivos y negativos, y la disposición de una infraestructura, recursos y experiencia garantiza la innovación y el acceso a ésta a los pacientes.

metodología

- Eldridge S, Kerry S, Torgerson DJ. Bias in identifying and recruiting participants in cluster randomised trials: what can be done?. *BMJ* 2010;340:36-9. ID 87670.

El ocultamiento de la secuencia de asignación es un procedimiento utilizado en los ensayos clínicos para evitar el conocimiento anticipado de la asignación en el ensayo clínico aleatorizado. Evita, por tanto, el sesgo de selección. En los cluster randomized trials (ensayos clínicos comunitarios, también denominados “en grupos” o “de campo”) las unidades experimentales a ser aleatorizadas a las intervenciones del estudio no son individuos sino grupos de individuos (familias, hospitales, o grupos comunitarios enteros). En estos estudios puede ocurrir un reclutamiento selectivo de pacientes si los encargados del reclutamiento saben la asignación de los participantes, aunque la asignación de los clusters haya sido adecuadamente ocultada. Dos revisiones recientes indican que hasta un 40% de los cluster trials pueden contener sesgos.

En este artículo se comenta cómo puede presentarse un sesgo cuando los participantes en el estudio son identificados y reclutados en los cluster trials y se dan algunos consejos para evitarlo. Las soluciones de tipo estadístico son menos eficaces que las basadas en cambios en el diseño del estudio. Se recomienda que los pacientes deberían ser reclutados antes de la asignación del grupo, y que cuando esto no es posible, el reclutamiento de los participantes en el estudio debería ser enmascarado respecto a la asignación de los clusters o grupos. Para evaluar la validez interna de los ensayos clínicos en grupos, éstos deben explicar de forma clara cómo se han reclutado los grupos, incluyendo información respecto a cómo se identificaron los participantes y en qué momento del estudio, y la población total potencial a ser incluida en cada uno de los grupos.

- Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse M, Straus SMJM, Egberts TCG, Balckburn S, Persson I, Leufkens HGM. Evaluation of post-authorization safety studies in the first cohort of EU risk management plans at time of regulatory approval. *Drug Saf* 2009;32:1175-87. ID 87302.

Desde noviembre de 2005 las compañías que obtienen el registro de un nuevo medicamento en la UE han tenido que presentar un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) junto con la documentación de farmacología básica y farmacología clínica relativa al nuevo producto.

En el documento preceptivo, se tiene que describir el perfil de seguridad conocido del nuevo fármaco, así como las actividades propuestas para proseguir su estudio en la práctica clínica habitual. Estas actividades pueden ser reunión de notificaciones espontáneas de efectos adversos y estudios (observacionales) posteriores a la autorización (EPA) del medicamento.

El objetivo del presente trabajo fue examinar las actividades de farmacovigilancia propuestas en una muestra de PGR, describir sus métodos, identificar problemas y proponer remedios, así como comparar los planes relativos a medicamentos biotecnológicos con los relativos a pequeñas moléculas más convencionales.

Se analizaron 18 PGR (9 de productos biológicos y 9 de pequeñas moléculas), presentados al CHMP de la EMEA (ahora EMA) entre noviembre de 2005 y mayo de 2007.

Los problemas de seguridad anticipados con mayor frecuencia fueron relativos a grupos específicos de pacientes (contraindicaciones potenciales) (entre 23 y 28% según el tipo de fármaco), acontecimientos adversos generales o relativos a las condiciones de administración del producto, complicaciones infecciosas, complicaciones inmunitarias, efectos sobre sistema nervioso, neoplasias, neuropsiquiátricos, cardíacos, y lesiones e intoxicaciones.

Se propusieron 47 EPA, 31 sobre productos biológicos y 16 sobre pequeñas moléculas. Con los primeros se propusieron más registros de pacientes tratados, mientras que con las pequeñas moléculas se propusieron más estudios en bases de datos poblacionales.

Los autores concluyen que alrededor de 40% de las propuestas de EPA fueron presentadas como descripciones breves o simplemente como compromiso de realizar un estudio, sin más información adicional. Esta escasez de información impide una evaluación científica adecuada. Los resultados de este análisis ponen de relieve la necesidad de que se presenten propuestas más completas y detalladas de estudios en una fase más temprana del proceso de evaluación.

Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez. *Fundació Institut Català de Farmacologia. Barcelona*
Pilar Hereu. *Servei de Farmacologia Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge*

noticias

Nueva imagen (y acrónimo) para la Agencia Europea del Medicamento

El pasado mes de diciembre de 2009 la hasta ahora conocida como EMEA (*European Medicines Evaluation Agency*) presentaba su nueva imagen, su nuevo logo (www.ema.europa.eu/htms/general/direct/visual_identity.htm), en el que puede verse que la palabra “Evaluación” desaparece y el acrónimo se acorta a EMA, en castellano mucho menos disonante que el anterior acrónimo. Acostumbrados como estábamos a su pronunciación inglesa “*imia*” ahora deberemos averiguar si es correcto pronunciarlo como “*ima*” o el equívoco “*imeí*” (invitamos a usar el foro de ICB para clarificar este punto).

Respecto al logo, por si alguien no ha sabido reconocerlo, y francamente no resulta fácil, se trata nada más y nada menos del típico mortero y pilón empleados de forma clásica como icono de la actividad galénica.

Una última nota de diferenciación es la inclusión de tres palabras debajo del nombre de la agencia: Ciencia, Medicinas (o Medicamentos) y Salud. De acuerdo con la EMA estas tres palabras representan los tres pilares sobre los que se fundamenta el trabajo de la agencia.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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*.

Moderadora: Mónica Saldaña y Cándido Hernández

monicasaldanavalderas@yahoo.es

cahelo01@yahoo.es

próximo número

n° 62
marzo-abril de 2010
