

INFORME SOBRE LOS PROCEDIMIENTOS DE EVALUACIÓN Y CONTROL A EMPLEAR CON LOS ESTUDIOS DE POST-AUTORIZACIÓN

Comisión Asesora del Comité de Seguridad de Medicamentos

Presidente: Joan Ramón Laporte, Institut Català de Farmacologia

Vocal 1: Agustín Gómez de la Cámara, Comité de Seguridad de Medicamentos

Vocal 2: Jose Antonio Sacristán, Laboratorios Eli Lilly

Ponente: Francisco José de Abajo, Agencia Española del Medicamento

Calendario

Revisión CSMUH	21 de marzo de 2001
Escrutinio público	15 de junio de 2001
Finalización prevista para envío de sugerencias	15 de septiembre de 2001
Adopción por la Comisión Asesora	
Adopción por el CSMUH	

Persona de contacto:

Francisco J. de Abajo
División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia
Agencia Española del Medicamento
Ctra. Majadahonda-Pozuelo km. 2
28220 Majadahonda
Madrid

Tel: 91-596 77 10 /7711

Fax: 91-596 78 91

e-mail: fabajo@agedmed.es

Versión 2
1 de junio de 2001

1. Antecedentes

Actualmente existen en España **tres marcos normativos diferentes**, que pueden darse mayormente por complementarios, para los llamados estudios de post-autorización. La norma más antigua es la **Circular 18/90** que la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios publicó en 1990 a propuesta de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia. Con ella se pretendió esencialmente establecer una clara separación entre los estudios de post-autorización con fines científicos de aquellos realizados con fines puramente promocionales y se sumaba a iniciativas similares que habían tenido lugar en el Reino Unido y Estados Unidos. Se establecieron unas medidas administrativas de carácter disuasorio sobre las compañías farmacéuticas y los profesionales sanitarios que tuvieron un impacto discreto. Esta Circular se ha mantenido vigente hasta la actualidad.

El segundo marco normativo de los estudios de post-autorización fue el **Real Decreto 561/93 sobre Ensayos Clínicos**. Todo estudio que se considerara como "evaluación experimental" entraba bajo la reglamentación del Real Decreto, habiéndose dejado muy laxa la definición de "evaluación experimental": "aquel estudio en el que los sujetos sean asignados a uno u otro grupo de intervención terapéutica de forma aleatoria, *o bien se condicione, directa o indirectamente, el proceso de prescripción médica habitual*". Por tanto, todo estudio de post-autorización que reuniera las características de ser prospectivo y de seguimiento, tuviera grupo control o no, tuviera o no asignación aleatoria, podría aplicársele la calificación de experimental y ser, por tanto, considerado desde un punto de vista administrativo, que no necesariamente metodológico, como un "ensayo clínico". A dicha calificación podía apelar discrecionalmente la autoridad sanitaria. La **Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001**, ha venido a ratificar la intención de nuestra reglamentación haciendo una distinción entre ensayo clínico y **ensayo no intervencional**, definiendo este último de la siguiente manera:

"Estudio en el que el o los medicamentos se prescriban de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización de comercialización. 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 la decisión de prescribir un medicamento estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No deberá aplicarse a los pacientes ningún procedimiento complementario de diagnóstico o de seguimiento y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos"

Finalmente en enero del año 1999 el *Committee on Proprietary Medicinal Products* (CPMP) adoptó las **Directrices de Farmacovigilancia del Notice to Marketing Authorization Holders (NTMAH)** cuyo capítulo 5 se destinaba íntegramente a los estudios de seguridad post-autorización promovidos total o parcialmente por compañías farmacéuticas. Además de reconocer la necesidad de este tipo de estudios y de estimular su realización, dichas directrices establecieron unos cauces administrativos de relación entre las compañías farmacéuticas y las autoridades reguladoras que quedaron recogidos después en la **Circular 4/2000 de la Agencia Española del Medicamento (AEM)**. Son los siguientes:

"a)- Se recomienda **discutir el protocolo** del estudio con las autoridades reguladoras (técnicos de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia (AEM)), y expertos independientes, en fases precoces del mismo.

b)- El **protocolo** del estudio, junto con el material informativo que se envía a los profesionales sanitarios, **se presentará en la AEM**, dirigido a la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, al menos un mes antes del inicio previsto del estudio.

c)- La compañía comunicará la fecha efectiva de comienzo del estudio y enviará un **informe de seguimiento cada seis meses**, o antes si así se solicita. Asimismo la Compañía **informará** de forma inmediata sobre **cualquier incidencia relevante** (interrupción, modificación sustancial del protocolo...) que pueda producirse en el transcurso del estudio. Todas estas comunicaciones se presentarán en la AEM e irán dirigidas a la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia.

d)- Se cumplirán los **requisitos de notificación** de RA detectadas durante el estudio y establecidos en secciones precedentes.

e)- La compañía presentará en la AEM un **informe final** del estudio entre los tres y seis meses siguientes a su finalización. Dicho informe se dirigirá a la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia.

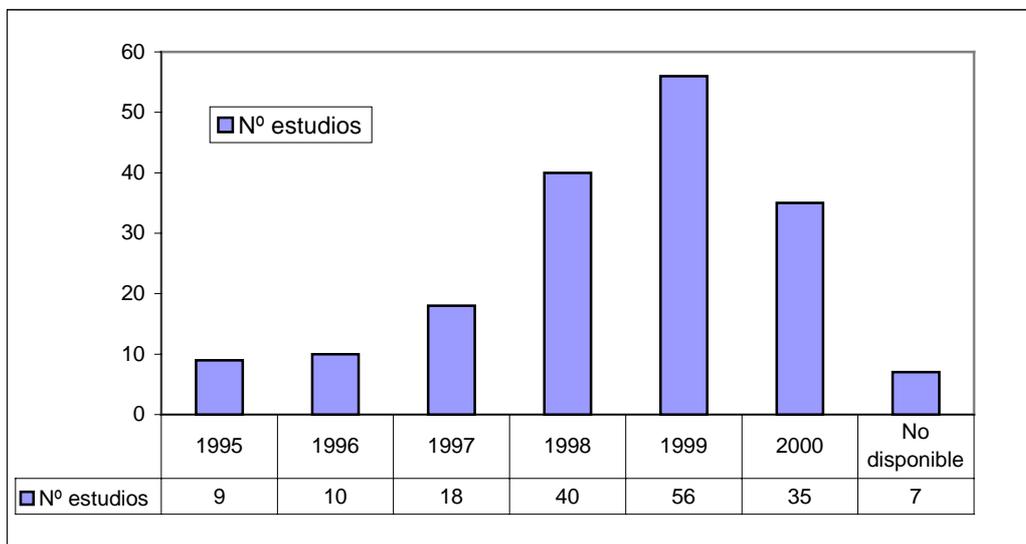
f)- Se recomienda que todos los protocolos de los estudios de seguridad post-autorización sean sometidos a la **consideración de un Comité Ético de Investigación Clínica**, siendo esto obligatorio cuando se solicita información de forma directa al paciente o se realizan pruebas adicionales fuera de la práctica clínica habitual, o bien cuando los tratamientos se asignen de forma sistemática."

Las Directrices Europeas de Farmacovigilancia y la Circular 4/2000 han dejado no obstante varias cuestiones no resueltas y los estudios de post-autorización siguen siendo una fuente de controversia. Por este motivo, **el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano decidió crear una Comisión Asesora que analizara la situación globalmente y propusiera medidas racionales que impidieran el uso promocional de estos estudios y promovieran, en cambio, su uso con fines científicos**. El presente informe recoge las deliberaciones de dicha Comisión y las medidas que propone se lleven a efecto.

2. Análisis de la situación

Desde 1995 hasta junio de 2000, se habían recibido en la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia un total de 175 estudios de post-autorización, el 75% de los cuales se presentaron en los tres últimos años. Este incremento considerable debe atribuirse sin duda a las directrices de farmacovigilancia de la Unión Europea (figura 1).

Figura 1. Evolución de los estudios de post-autorización presentados en la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEM desde 1995 hasta junio de 2000.



Para evaluar las características de los estudios se extrajo una muestra de 26 protocolos de entre los presentados. Los aspectos más destacados son los siguientes:

1. Sólo el 31% (8 de 26) de los estudios de post-autorización son primariamente de seguridad, y de estos la mayoría plantean hipótesis inespecíficas.
2. El ámbito del estudio es mayoritariamente extrahospitalario
3. Ninguno es internacional
4. El médico es la fuente de la información en todos los casos
5. El diseño más utilizado es el del estudio de seguimiento, prospectivo y *no* controlado (22 estudios de los 26)
6. Los criterios de selección se establecen de acuerdo con la ficha técnica en la mitad de los estudios, no siendo valorable en la otra mitad.
7. El tamaño muestral mediano previsto en el protocolo fue de 1.093 pacientes; una cuarta parte preveía incluir más de 5.000 pacientes.
8. El número de médicos solo pudo valorarse en 12 estudios y oscilaba entre 6 y 2.000 (mediana: 250)
9. El seguimiento previsto por paciente oscila entre 1 semana y 12 meses siendo la mediana de 3,5 meses
10. La duración prevista de los estudios en la mitad de los estudios es inferior a 6 meses
11. En sólo el 20% está previsto solicitar el consentimiento informado al paciente y ninguno planteaba la posibilidad de remitir el protocolo para su revisión a un CEIC
12. Los evaluadores consideraron que la aportación científica del estudio sería pequeña en 12, dudosa en 7 y ninguna en 7. Para ningún estudio se consideró que su aportación científica iría a ser relevante.
13. Finalmente, para 21 de los 26 estudios los evaluadores consideraron que las condiciones del estudio eran propicias para una inducción a la prescripción.

En suma, el número de estudios post-autorización presentados a la AEM se ha incrementado considerablemente, pero la calidad de los mismos sigue siendo baja. Por otra parte, se da la situación perversa de que los promotores exhiben la presentación del protocolo en la AEM como un aval hacia el estudio.

La situación de los estudios de post-autorización es vivida con cierta ansiedad por parte de las entidades gestoras del Sistema Nacional de Salud que los perciben como estrategias que incrementan el gasto farmacéutico. Para evitarlo, algunas de ellas han propuesto medidas de control muy intervencionistas, lo cual podría ser contraproducente para la investigación post-autorización, que la Comisión Asesora considera fundamental. Esta posición puede tener dos tipos de efectos imprevistos: que por demasiado exigente no sea aplicable en la práctica, y que se traduzca en diferencias normativas entre las diferentes comunidades autónomas.

Del análisis de situación, la **Comisión Asesora concluye** que las directrices europeas parecen insuficientes y **que está justificado**, por tanto, **elaborar unos procedimientos con cierto rango legal que incentiven la realización de estudios de post-autorización con interés científico y al tiempo disuadan a las compañías farmacéuticas de las prácticas promocionales encubiertas.** Los procedimientos que se elaboren deberían ser satisfactorios para las entidades gestoras, los profesionales sanitarios y las propias compañías farmacéuticas.

3. Ambito de aplicación de las directrices

Las directrices **se aplican a todos los estudios de post-autorización realizados en España con medicamentos comercializados y promovidos total o parcialmente por compañías farmacéuticas.** Por realizado en España ha de entenderse que la fuente primaria de información se encuentra localizada en España o que el estudio sea parte de un proyecto multicéntrico internacional. Se entenderá que un estudio es promovido total o parcialmente por una compañía farmacéutica cuando ésta financie todo o parte del estudio.

Los estudios que se realicen con medicamentos comercializados en sus condiciones de uso autorizadas por promotores diferentes de la industria farmacéutica pueden optativamente seguir los procedimientos que se establecen en las directrices.

Los estudios de post-autorización que sean considerados ensayos clínicos deberán seguir su normativa específica.

Alternativas:

- a) No limitar el ámbito de aplicación a los estudios promovidos por compañías farmacéuticas
- b) Limitar el ámbito a los "estudios de cohorte prospectivos" (con o son grupo de comparación), es decir aquellos en los que se pueda haber una inducción a la prescripción).

4. Definiciones

Todo proyecto de investigación debe intentar responder a preguntas científicas relevantes y viables siguiendo una metodología ortodoxa y explícita. Existe cierta confusión respecto a la denominación de los estudios post-autorización y son varios los términos que se utilizan para referirse a este tipo de estudios. A continuación se señalan los más relevantes y se trata de establecer su correspondencia:

Estudio de post-autorización: Un estudio post-autorización es cualquier estudio realizado con medicamentos según las condiciones de su Ficha Técnica autorizada o bien en condiciones normales de uso. Un estudio de post-autorización puede adoptar diferentes diseños (ensayo clínico controlado, estudio de cohortes, estudio de casos y controles, registros de casos, etc). El diseño no determina su clasificación como estudio de post-autorización sino el hecho de que el medicamento sea el factor de exposición fundamental estudiado.

Estudio de seguridad post-autorización: Un estudio de seguridad post-autorización es un estudio epidemiológico o un ensayo clínico realizado de acuerdo con la Ficha Técnica, con la finalidad de identificar o cuantificar un riesgo relacionado con la seguridad de un medicamento autorizado. Se puede considerar que cualquier estudio en el que el número de pacientes reclutados o las características de los mismos (de edad, sexo, otros factores de riesgo, otros tratamientos concomitantes etc.) permita ampliar los datos existentes sobre la seguridad del producto, puede considerarse un estudio de seguridad post-autorización.

Estudio de fase IV: el término “fase IV” suele utilizarse para referirse a estudios realizados tras la comercialización de un fármaco, ya sean observacionales o experimentales. Debido a que, según esta definición, los estudios de nuevas indicaciones podrían considerarse estudios de fase IV (IV.I, IV.II, o IV.III) se desestima su utilización del término en este contexto.

Estudio de farmacovigilancia: el uso ha hecho que el término farmacovigilancia se utilice para referirse al conjunto de actividades encaminadas a identificar reacciones adversas previamente desconocidas, cuantificar sus riesgos, establecer medidas reguladoras al respecto e informar a los profesionales sanitarios y al público. Por tanto, en lo que concierne a la aplicación de estas directrices un estudio de farmacovigilancia se ha de entender como sinónimo de estudio de seguridad post-autorización.

Estudio naturalista: Aunque acuñado hace varias décadas, hace pocos años que el término naturalista ha empezado a utilizarse habitualmente para referirse a todos aquellos estudios que tienen como objetivo establecer los efectos de los fármacos, o las características de su utilización, en las condiciones habituales de la práctica clínica. Es importante señalar que el término naturalista se refiere al objetivo del estudio y no a su diseño, de tal forma que puede haber estudios naturalistas observacionales (los más frecuentes) y estudios naturalistas experimentales (por ejemplo, ensayos clínicos naturalistas). En este contexto, los términos naturalista y pragmático pueden considerarse como sinónimos.

Estudio de utilización de medicamentos: La OMS los define como “los que tratan de la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos, y prestan particular atención a las consecuencias médicas, sociales y económicas de dicho uso. Su

objetivo general es conocer *cuanto* y *cómo* se utilizan los medicamentos por la población.

Estudio de investigación de resultados en salud (health outcomes research): Se trata de un concepto poco definido, que ha sido incorporado al lenguaje traducido directamente del inglés. Estos estudios tratan de ir más allá de la medición de variables clínicas clásicas, siendo su objetivo determinar el impacto final de las intervenciones sanitarias, teniendo en cuenta tanto la experiencia del profesional como las preferencias de los pacientes. Incluirían los estudios de efectividad, efectos farmacológicos a largo plazo, impacto socioeconómico, calidad de vida, satisfacción de los pacientes con los cuidados sanitarios, etc.

Ensayo clínico: Cualquier investigación en seres humanos que tenga la intención de descubrir o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos o farmacodinámicos de uno o más productos en investigación y/o identificar reacciones adversas, y/o estudiar su absorción, distribución, metabolismo y excreción con el objetivo de evaluar su seguridad y eficacia (*Directiva europea de ensayos clínicos*).

Estudio no intervencionista: Estudio en el que el o los medicamentos se prescriban de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización de comercialización. 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 la decisión de prescribir un medicamento estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No deberá aplicarse a los pacientes ningún procedimiento complementario de diagnóstico o de seguimiento y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos (*Directiva europea de ensayos clínicos*). Este tipo de estudio, que sería sinónimo del término más académico de ***estudio observacional***, quedaría fuera de la actual legislación española de ensayo clínico y de la futura legislación comunitaria. La gran mayoría de estudios de post-autorización serían de este tipo.

5. Objetivos de los Estudios de Post-autorización

El objetivo de los estudios post-autorización es **conocer algún aspecto relacionado con los efectos beneficiosos y perjudiciales de los medicamentos, así como las características relacionadas con su utilización, en las condiciones habituales de la práctica clínica**, en aquellas indicaciones para las que fueron autorizados, con el fin de completar la información obtenida durante las fases I, II y III y contribuir a su mejor utilización.

Más concretamente, los estudios post-autorización pueden realizarse con alguno de los siguientes fines:

- **Determinar la efectividad de los fármacos**, es decir sus efectos beneficiosos en las condiciones de la práctica clínica habitual, así como los factores modificadores de la misma, tales como el incumplimiento terapéutico, la polimedicación, la gravedad de la enfermedad o los factores relacionados con el estilo de vida. En este sentido, pueden plantearse estudios cuyo objetivo sea conocer los efectos farmacológicos en grupos heterogéneos de pacientes o en subpoblaciones especiales (ancianos,

pacientes con enfermedades subyacentes), o su efectividad en comparación con diferentes opciones terapéuticas, utilizadas comúnmente en la práctica habitual.

- **Identificar y cuantificar los efectos adversos no conocidos antes de la autorización** del medicamento, e **identificar los posibles factores de riesgo**. Con frecuencia, esto solo podrá estudiarse con precisión en grupos amplios de población y durante tiempos de observación prolongados.
- Obtener nueva información sobre los **patrones de utilización de medicamentos** (dosis, duración del tratamiento, utilización apropiada) y sobre su **eficiencia**, es decir la relación entre los resultados sanitarios y los recursos utilizados, utilizando para ellos **análisis farmacoeconómicos**, tales como los de coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio o comparación de costes.
- Conocer los **efectos de las intervenciones sanitarias desde la perspectiva de los pacientes**: efecto de los fármacos sobre la calidad de vida de los pacientes o satisfacción de estos últimos con los tratamientos recibidos, entre otros.

6. Consideraciones metodológicas

6.1. Fuentes de información

Los estudios de post-autorización pueden utilizar diversas fuentes de información, aunque la más comúnmente utilizada por las compañías farmacéuticas es el propio **médico** que está a cargo de los pacientes que utilizan los medicamentos objeto del estudio. Son los médicos que prescriben el medicamento los que se encargan de la selección y seguimiento de los pacientes. Ello hace difícil, si no imposible, demostrar la disociación entre la prescripción del medicamento y la selección del paciente para el estudio.

Otras fuentes de información posibles pero escasamente utilizadas son los **farmacéuticos** de oficina de farmacia (salvo para estudios de mercado), las **historias clínicas**, o los propios **pacientes** contactados directamente por el equipo de investigadores (entrevistas personales, telefónicas...).

Las **bases de datos sanitarias informatizadas** constituyen una fuente de información en alza para estudios farmacoepidemiológicos, tanto de seguridad como de efectividad. Durante años las bases de datos que almacenan información sobre los medicamentos dispensados para su posterior re-embolso han permitido la realización de un buen número de estudios de consumo. Impulsar la creación y desarrollo de este tipo de bases de datos debería constituir una prioridad.

Finalmente, cabe destacar la existencia en España de diversos **registros de enfermedades** que con alguna frecuencia están ligadas al uso de medicamentos. Algunos de los cuales están concebidos como vigilancia caso-control. El registro de agranulocitosis y anemia aplásica del área metropolitana de Barcelona del Institut Català de Farmacologia, el registro de hepatopatías de la Universidad de Málaga y el de malformaciones congénitas del ECEMC son los ejemplos más relevantes. Estos registros deberían mantenerse y ampliarse a otras enfermedades.

6.2. Diseño de los estudios

Los objetivos de la investigación son los que marcarán de forma fundamental el diseño de estudio a elegir, siempre dentro de los límites de lo viable. A continuación se indican los diseños más relevantes para los estudios de post-autorización y se discuten los aspectos de más interés para el propósito de las directrices:

a) Estudios de cohorte

Los pacientes se seleccionarán en función de que reciban o no el medicamento objeto de estudio. Los estudios de cohorte deberán tener al menos un **grupo control o de comparación apropiado**. Salvo excepciones, que habrá que justificar de forma expresa en el protocolo, los estudios de cohorte sin grupo control no permiten extraer conclusiones científicamente válidas.

En función de que el periodo de estudio sea anterior o posterior al comienzo de la investigación los estudios serán catalogados como **restrospectivos o prospectivos**. Los primeros utilizan normalmente registros en papel o informáticos, mientras que los últimos suelen utilizar la entrevista personal como fuente principal de información. Si se elige un diseño prospectivo habrá de tenerse muy presente que el estudio no debe influir en la práctica médica habitual.

La **población estudiada** será lo más **representativa** posible de la población general de usuarios y no se seleccionará salvo que resulte imprescindible para alcanzar los objetivos del estudio y se justifique adecuadamente en el protocolo. Los criterios de selección, por tanto, se limitarán a las indicaciones y contraindicaciones establecidas en la ficha técnica.

En los **diseños prospectivos** en los que el médico que atiende al paciente deba ser el agente que seleccione al sujeto de investigación, se deberá arbitrar un procedimiento mediante el cual se demuestre que la **prescripción** del medicamento está claramente **separada de la decisión de incluir** al paciente en el estudio. En el protocolo se establecerá el **número mínimo y máximo de pacientes** que pueden ser incluidos por un mismo médico.

El tiempo de seguimiento y el número de pacientes tendrá que ajustarse y justificarse en función de los objetivos que se deseen alcanzar. Cuando el objetivo sea **detectar reacciones adversas no conocidas** se deberá tener en cuenta que en general habrá que **multiplicar varias veces la exposición persona-tiempo del desarrollo clínico** para tener posibilidades reales de alcanzar dicho objetivo.

Además del análisis estadístico convencional, se deberán adoptar técnicas de análisis que tengan en cuenta la variable tiempo y el ajuste por factores de confusión.

b) Estudios de casos y controles

Los pacientes se seleccionan en función de que presenten o no la enfermedad objeto de estudio. Si los casos surgen de una **población fuente** cuyos miembros están identificados individualmente, los controles se seleccionarán de forma aleatoria de dicha

población por muestreo simple o bien por muestreo estratificado por variables de apareamiento (fecha índice, sexo, edad, etc.). Cuando la población fuente no esté identificada individualmente, se ejercerá el criterio médico y epidemiológico para seleccionar una o varias series de controles que cumplan el criterio de que el estado por el que resultan ser seleccionados se asuma como independiente de la exposición a los medicamentos objeto de estudio.

Los estudios de casos y controles podrán ser **retrospectivos o prospectivos** en función de que la aparición de los casos preceda o no al inicio de la investigación.

La vigilancia caso-control es un tipo de estrategia prospectiva en que se registran de forma sistemática casos de enfermedades graves que tiendan a asociarse con medicamentos (agranulocitosis, anemia aplásica, síndrome de Steven-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, malformaciones congénitas ...) y sus correspondientes controles. La vigilancia caso-población puede ser una aproximación alternativa cuando la prevalencia de exposición de los medicamentos que se estudian es baja.

c) Ensayos clínicos aleatorizados

Cuando se den circunstancias que favorezcan la aparición de sesgos de difícil control mediante un diseño observacional (vrg. confusión por indicación) puede no haber otra opción que recurrir a una asignación aleatoria de los tratamientos. Esta intervención convierte el estudio en experimental y aunque se ajuste a las condiciones de uso autorizadas deberá ser tratado conforme a la normativa específica de ensayo clínico, si bien, a juicio de la Comisión Asesora, debería seguir un trámite administrativo más abreviado que el actual, que los hiciera asimilables a los estudios de post-autorización observacionales (¿incompatible con la directiva de ensayos clínicos?).

d) Estudios de corte transversal

Este tipo de estudios sirve normalmente para conocer la distribución de una determinada variable en la población, pero rara vez será útil para establecer asociaciones entre la exposición a medicamentos y la ocurrencia de enfermedad. Los estudios de utilización de medicamentos pueden adoptar eventualmente este tipo de diseño.

7. Procedimientos de evaluación y control

7.1. Identificación de los responsables del estudio

En todos los estudios deben identificarse las figuras del promotor y el investigador principal como responsables últimos de la investigación.

Es **promotor** de un estudio de post-autorización toda aquella persona física o jurídica que tiene interés en su realización y lo financia total o parcialmente. Son obligaciones del promotor las siguientes:

- a) Firmar con el investigador principal el protocolo y cualquier modificación del mismo.
- b) Suministrar el protocolo y la ficha técnica de los medicamentos a estudiar
- c) Presentar el protocolo del estudio y los informes de seguimiento y final, en los plazos establecidos, ante las autoridades sanitarias, y comunicar, en su caso, la interrupción y las razones de la misma.
- d) Comunicar a la Agencia Española del Medicamento las sospechas de reacciones adversas graves que surjan a lo largo del estudio, cuando se trate de un estudio de cohorte (con o sin grupo de comparación) o de un ensayo clínico.

El promotor podrá designar a un *monitor* como vínculo entre él y los investigadores. Su principal obligación es asegurarse de que el estudio se está realizando conforme a lo exigido en el protocolo. Para ello, podrá realizar cuantas inspecciones considere necesarias a los investigadores.

Los profesionales sanitarios que contribuyan al estudio recogiendo información serán considerados como *investigadores*. Son obligaciones de éstos:

- a) Firmar un compromiso en el que se reconoce como investigador del estudio y afirma que conoce el protocolo y está de acuerdo con él en todos sus términos
- b) Cuando así se haya establecido, informar a los sujetos de investigación y obtener su consentimiento
- c) Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta respondiendo de su actualización y calidad ante las auditorías oportunas
- d) Notificar inmediatamente al promotor los acontecimientos adversos que se establezcan en el protocolo
- e) Respetar la confidencialidad de los datos del sujeto
- f) Facilitar las auditorías del monitor y las inspecciones de las autoridades sanitarias
- g) Saber responder de los objetivos, metodología básica y significado de los resultados del estudio ante la comunidad científica y profesional

Es investigador principal el profesional sanitario que dirige científicamente el estudio. Son obligaciones específicas del *investigador principal*:

- a) Firmar un compromiso en el que se reconoce como investigador principal del estudio y afirma que conoce el protocolo y está de acuerdo con él en todos sus términos
- b) Remitir el protocolo al Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente
- c) Corresponsabilizarse con el promotor de la elaboración de los informes de seguimiento y finales
- d) Difundir los resultados del estudio
- h) No firmar ningún contrato que contenga cláusulas de secreto sobre eventuales resultados del estudio, ni comprometerse a no difundir los hallazgos de la investigación en ninguna circunstancia.

6.2. Protocolo

Todo protocolo de estudio post-autorización debe atenerse a la siguiente estructura:

1. Resumen
 - Identificación del promotor y dirección
 - Título del estudio
 - Código del protocolo
 - Investigador principal y dirección
 - Centros donde se prevé realizar el estudio
 - CEIC que lo evalúa
 - Objetivo principal
 - Diseño
 - Enfermedad o trastorno en estudio
 - Datos de los medicamentos objeto de estudio
 - Población en estudio y número total de sujetos
 - Calendario
2. Índice
3. Información general
 - Código
 - Título
 - Datos sobre el promotor
 - Datos sobre los investigadores y colaboradores
 - Centros
 - Duración prevista
4. Justificación del estudio: Revisión crítica de la literatura
5. Objetivos
6. Fuente de información y ámbito
7. Diseño del estudio
 - Definición de la población de estudio: criterios de selección
 - Periodo de observación
 - Descripción del tratamiento y definición de la exposición
 - Definición de los casos
 - Selección del grupo control
 - Predeterminación del tamaño muestral
8. Variables e instrumentos de medida. Definición y descripción de las mediciones
9. Análisis estadístico
10. Aspectos éticos
 - Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación
 - Información y consentimiento
 - Confidencialidad de los datos
 - Interferencia con los hábitos de prescripción del médico
11. Consideraciones prácticas
 - Plan de trabajo
 - Procedimientos de comunicación de reacciones adversas
 - Informes de seguimiento y final
 - Difusión de los resultados
- Anexo 1: Cuaderno de recogida de datos
- Anexo 2: Compromiso del investigador principal
- Anexo 3: Ficha Técnica del medicamento investigado
- Anexo 3: Hoja de información a los sujetos (si procede)
- Anexo 4: Modelos de consentimiento informado (si procede)

7.3. Consideraciones éticas

La justificación de la regulación de los estudios sobre medicamentos en seres humanos, y entre ellos los de postautorización, es la protección de los derechos de los participantes. Para ello, se exige que **todos los estudios respeten los principios éticos básicos contenidos en la última versión de la Declaración de Helsinki** (Revisión de Edimburgo, 2000). Un estudio es éticamente justificable si está bien diseñado, pues no valen la pena las incomodidades y riesgos que sufren los pacientes si al final los datos no van a ser interpretables.

Específicamente, la evaluación de los protocolos de estudios de post-autorización debe garantizar que la propia realización del estudio no modificará innecesariamente los hábitos de prescripción del médico o de dispensación del farmacéutico (en caso de medicamentos que no requieran prescripción).

Todos los estudios de post-autorización deben ser sometidos, al menos, a la consideración del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del área de salud donde desarrolle su actividad el investigador principal.

(Alternativa: Todos los estudios de post-autorización deben ser sometidos a la consideración de los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) de las áreas de salud donde desarrollen su actividad los investigadores del estudio).

En los estudios en los que se requiera entrevistar al sujeto se solicitará su **consentimiento informado** que podrá ser otorgado de forma oral ante testigo o por escrito. Cuando el estudio no precise la entrevista al paciente, sino que recoja la información de registros existentes, el CEIC valorará si se precisa o no la información al sujeto, su consentimiento o ambos. El promotor y el investigador principal justificarán adecuadamente su postura ante el CEIC.

(Alternativa: En todos los estudios se solicitará el consentimiento informado de los pacientes)

El promotor del estudio debe garantizar la **confidencialidad de los datos** de los sujetos estableciendo procedimientos de disociación adecuados entre la identidad del sujeto y los datos de salud.

Cuando sea pertinente, el promotor y el investigador principal deberán expresar específicamente en el protocolo los **procedimientos que se emplearán para garantizar que la realización del estudio no modificará innecesariamente los hábitos de prescripción del médico**, o bien, si la modificación se considera inevitable, lo justificará expresamente.

Los estudios de post-autorización están **exentos de la obligatoriedad de suscripción de un seguro**, dado que, por definición, los medicamentos en ellos investigados están comercializados y el protocolo del estudio no requiere su uso fuera de las condiciones autorizadas.

Los investigadores deberán asegurarse que su participación en el estudio no interfiere con sus cometidos asistenciales. Podrán recibir una **compensación**

proporcional al tiempo adicional dedicado al estudio. La percepción económica habrá de ser, en todo caso, **explícita y transparente.** Su participación en el estudio habrá de ser libre, voluntaria e independiente.

7.4. Registro y Evaluación de los estudios de post-autorización

El **promotor presentará el protocolo** del estudio, junto con el material informativo que se prevé enviar a los profesionales sanitarios, a la **División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEM** y los órganos competentes de las Comunidades Autónomas donde se vaya a realizar el estudio, una vez obtenida la **conformidad del CEIC** correspondiente al área de salud donde desarrolla su actividad el investigador principal. La AEM acusará recibo del mismo y lo registrará en una base de datos en la que constarán los aspectos administrativos y científicos fundamentales del estudio.

Si la AEM considera que el estudio carece de justificación científica o presenta errores metodológicos graves emitirá un informe desfavorable en el plazo máximo de 30 días desde su recepción, salvo que se soliciten aclaraciones, en cuyo caso se parará el reloj del trámite administrativo. **Dicha respuesta se enviará al promotor y al CEIC que aprobó el estudio.** Si pasado dicho plazo la AEM no ha emitido informe desfavorable se considerará que no hay oposición por parte de la AEM al estudio. En dicho caso, el promotor lo presentará a los **responsables del Sistema Nacional de Salud** donde se prevé su realización, **solicitando autorización** para el mismo. Cada entidad gestora nombrará una persona como punto de contacto que servirá además de interlocutor válido para la AEM.

Si el estudio resultara autorizado por las entidades gestoras del Sistema Nacional de Salud, el promotor comunicará a la AEM dicha autorización y la fecha efectiva de comienzo del mismo. El promotor enviará después un **informe de seguimiento** cada seis meses o antes si así se solicita (excepto en estudios cuya duración prevista sea superior a un año, en cuyo caso los informes de seguimiento podrán ser anuales) Asimismo la Compañía informará de forma inmediata sobre cualquier incidencia relevante (interrupción, modificación sustancial del protocolo...) que pueda producirse en el transcurso del estudio. Todas estas comunicaciones se presentarán a la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEM y a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas involucradas (véase figura).

Se cumplirán **los requisitos de notificación de sospechas de reacciones adversas** detectadas durante el transcurso del estudio, según se especifica en la Circular 4/2000 de la AEM y el Volumen 9 de las Normas sobre Medicamentos de la Unión Europea.

La compañía presentará a la División de Farmacoepidemiología de la AEM y a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas un **informe final** del estudio entre los tres y seis meses siguientes a su finalización.

Para la evaluación de los protocolos de los estudios y de los informes de seguimiento y finales, la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia podrá solicitar la colaboración de expertos, entre los que se encontrarán los técnicos del

Sistema Español de Farmacovigilancia. La División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia evaluará periódicamente si los resultados conseguidos se corresponden con los objetivos expresados en los protocolos respectivos e informará de todo ello al Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano.

Cualquier estudio de post-autorización promovido total o parcialmente por compañías farmacéuticas que eluda los procedimientos arriba indicados deberá considerarse como no autorizado. La participación por parte de compañías farmacéuticas y profesionales sanitarios en estudios *no autorizados* será considerada como infracción grave, de acuerdo con el artículo 108* de la Ley del Medicamento, y estará sujeta a sanción administrativa correspondiente, sin perjuicio de las responsabilidades civiles, penales o de otro orden que puedan concurrir.

7.5. Inspecciones

Las inspecciones se realizan para **comprobar el cumplimiento de la legislación y normativa vigentes y de determinadas normas de trabajo** (procedimientos normalizados de trabajo), así como el ajuste a **protocolos, estándares de calidad** o programas de salud. Tratan de verificar que la metodología utilizada en el estudio y el desarrollo del mismo garantizan la protección de la seguridad y bienestar de los sujetos, y que los resultados obtenidos en el estudio son válidos.

Como se ha señalado, los estudios de post-autorización pueden realizarse utilizando diferentes tipos de diseño. En el caso de tratarse de ensayos clínicos, deberán realizarse de acuerdo a las Normas de Buena Práctica Clínica (BPC) y a la legislación vigente en España y estarán sometidos a las inspecciones recogidas en el Real Decreto 561/1993 de 16 de abril.

En el caso de estudios de post-autorización que no sean ensayos clínicos, **la AEM podrá requerir, a través de los servicios competentes, la inspección a los promotores y a los investigadores y centros participantes.**

Las inspecciones podrán ser realizadas **en el curso del estudio o bien después de su finalización.** La documentación del estudio deberá ser conservada por parte del promotor y del investigador principal, al menos hasta que transcurran dos años desde que se emita cualquier resolución basada en dichos datos por parte de las Autoridades Sanitarias, o bien durante un mínimo de quince años desde el cierre del estudio – emisión del informe final del mismo-, si este periodo es mayor que el antes citado.

Durante la inspección estará presente un representante de la parte inspeccionada y el responsable directo del estudio. Es responsabilidad de la parte inspeccionada facilitar la función del inspector y poner a su disposición los documentos y medios por éste solicitados. Los resultados de la inspección serán comunicados al promotor del estudio en un plazo de sesenta días naturales. Si la Inspección considera necesario que la parte inspeccionada responda o proporcione aclaraciones, la parte inspeccionada dispondrá de treinta días naturales para contestar. Una vez que las respuestas o aclaraciones sean recibidas por el organismo inspector, éste dispondrá de treinta días naturales para la emisión del informe con la conclusión final de la inspección.

* Podrían ser de aplicación según los casos las infracciones señaladas en los puntos 10º, 12º y 19º

Los **aspectos inspeccionados** podrán ser, entre otros: protocolo del estudio, existencia de un responsable, comprobación de los documentos fuente de la información, proceso de comunicación/aprobación por las autoridades sanitarias correspondientes, comunicación de reacciones adversas, conservación, dispensación y contabilidad de los medicamentos en estudio (en caso de que el promotor suministre los medicamentos), equipos utilizados en las determinaciones efectuadas en el estudio, sistemas informáticos empleados en el manejo de la información, confidencialidad, aspectos éticos, etc.

8. Marco normativo de las recomendaciones

Las recomendaciones deberían tener un primer **anclaje jurídico en el Real Decreto de Farmacovigilancia actualmente en trámite** y después ser publicadas como tales a través de una **Orden Ministerial o Circular**.

9. Adopción de un código ético por parte de la industria farmacéutica

Como complemento a las directrices, la AEM debería promover la suscripción por parte de la industria farmacéutica de un código ético en el que se formulen expresamente los siguientes puntos.

Las compañías firmantes de este acuerdo se comprometen a:

- 1. No realizar estudios de post-autorización con el fin de inducir a la prescripción a los profesionales sanitarios.*
- 2. Establecer normas internas para que todos los estudios de post-autorización se diseñen y realicen por los Departamentos Médicos o de Investigación Clínica. La red de ventas no estará involucrada en los estudios más que en aspectos meramente logísticos.*
- 3. Utilizar criterios y tarifas para los incentivos económicos de los investigadores que sean explícitos y transparentes.*
- 4. Denunciar ante la AEM a aquellas compañías que realicen estudios promocionales encubiertos.*

