

NOVEDADES EN EL REGIMEN APLICABLE A LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES

El Real Decreto 711/2002 de 19 de Julio y la Circular 15/2002 de 30 de Septiembre, en materia de Farmacovigilancia, completan la normativa aplicable a los estudios observacionales.

Definiciones

En alguna ocasión ya hemos advertido acerca del peligro que representan las definiciones en nuestro sistema jurídico, en especial en aquellos casos en los que el ejercicio de definir está fuertemente condicionado por las consecuencias que se derivan del mismo en términos de normas aplicables a una determinada actividad.

En el ámbito de los estudios observacionales, las normas recientemente aprobadas son una muestra de la dificultad de la cuestión.

En Mayo de 2001, cuando la Directiva 2001/20/CE de Ensayos Clínicos fue aprobada, el legislador comunitario europeo dispuso que las normas contenidas en la misma no se aplicarían a los denominados ensayos no intervencionales, que se definían como aquéllos en los que el medicamento se prescribe de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en su autorización de comercialización. La misma Directiva señalaba que, en estos estudios, la asignación del 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 la decisión de prescribir debe estar claramente dissociada de la decisión de incluir un paciente en el estudio. Añade la definición comunitaria que en estos casos no deberá aplicarse a los pacientes ningún

procedimiento complementario de diagnóstico o de seguimiento y que se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

El concepto de ensayo no intervencional, en estos mismos términos, fue recogido en el Informe que la Comisión Asesora del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano presentó en Junio de 2001, pero fue posteriormente matizado en el borrador de Directrices sobre Estudios post-autorización de tipo observacional de Febrero de 2002. Tras este devenir, las normas finalmente aprobadas plantean algunas dudas importantes.

Estudios observacionales

Así, el Real Decreto 711/2002 apunta, en su art. 18, la existencia de diferencias conceptuales entre ensayo clínico y estudio observacional, remitiéndose al Artículo 59 de la Ley del Medicamento pero sin definir en modo alguno el término "*estudio observacional*". Recordemos, en este punto, que la idea central del art. 59 de la Ley del Medicamento es la de evaluación experimental: un ensayo clínico es una evaluación experimental, lo que no se produce en ningún caso en un estudio observacional.

Siguiendo con el Real Decreto 711/2000, la falta de definición de "*estudio observacional*" sorprende en la medida en que la norma sí incluye definiciones para "*Estudio post-autorización*" y para "*Estudio de seguridad post-*

autorización". Del primero se dice que es cualquier estudio realizado durante la comercialización de un medicamento según las condiciones de su ficha técnica autorizada o bien en condiciones normales de uso. Por tanto, cabría entender que los estudios no intervencionales a los que se refería la Directiva comunitaria tendrían cabida dentro del concepto de estudio post-autorización. En cuando a los segundos, los "*estudios de seguridad post-autorización*", el Real Decreto los define como aquellos estudios farmacoepidemiológicos o ensayos clínicos efectuados de conformidad con las disposiciones de la autorización de comercialización y realizados con el propósito de identificar o cuantificar los riesgos asociados a los medicamentos autorizados.

Sea como fuere, el Real Decreto sí dispone que los Estudios post-autorización deben tener como finalidad complementar la información obtenida durante el desarrollo clínico del producto y que no deberán planificarse, realizarse o financiarse con la finalidad de promover la prescripción. A ello se añade (art. 18.2.) que estos estudios se llevarán a cabo en las condiciones que establezcan las autoridades sanitarias en el ámbito de sus competencias y que "*la Agencia Española del Medicamento mantendrá un registro de las propuestas de estudio post-autorización de tipo observacional que (...) precisen de una autorización previa*".

La Circular 15/2002

Hasta aquí, lo que dicen las normas comunitarias y nacionales con rango legal o reglamentario.

La Circular 15/2002, por su parte, recuerda en primer lugar que los Estudios post-autorización de tipo observacional se rigen por el Real

Decreto 711/2002 y por el desarrollo reglamentario que del mismo realicen las autoridades sanitarias autonómicas competentes. No hay que olvidar que en la actualidad todas las Comunidades Autónomas ostentan competencia en materia de ejecución de la normativa estatal aplicable a los medicamentos.

Dicho esto, la Circular incorpora las Directrices sobre Estudios post-autorización de tipo observacional para medicamentos señalando que este documento, consensado entre la AEM y las Comunidades Autónomas, establece los requisitos comunes mínimos exigibles, y advirtiendo que no debe excluirse la posibilidad de que alguna Comunidad Autónoma, en su ámbito territorial, establezca exigencias adicionales.

En definitiva, el resultado es que los Estudios post-autorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano van a regirse por unas Directrices del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMUH) anexas a una Circular, que además tienen el carácter de mínimo común denominador, y por tanto pueden verse afectados también por normas autonómicas de diverso rango. El panorama jurídico es, por consiguiente, y cuando menos, complejo.

Las Directrices del CSMUH

Una lectura de las Directrices muestra rápidamente la preocupación administrativa en relación con el uso indebido de los Estudios post-autorización, preocupación que ya manifestaba el legislador comunitario y que es uno de los pilares básicos de la reglamentación. Los Estudios post-autorización son necesarios para adquirir conocimientos que los ensayos clínicos controlados no aportan, y constituyen

un elemento muy valioso para orientar la práctica clínica y favorecer un uso racional de los mismos. Frente a ello, la administración advierte de la necesidad de controlar que los citados estudios no encubran prácticas promocionales.

Partiendo de este objetivo, las Directrices reconocen que los fines que pueden perseguir los Estudios post-autorización pueden ser de muy diverso orden, incluyendo:

- ✓ La determinación de la efectividad del fármaco y la valoración de los efectos modificadores de la misma (incumplimiento terapéutico, polimedicación, gravedad de la enfermedad, presencia de enfermedades concomitantes, grupos especiales -ancianos, niños, etc.- o los factores relacionados con el estilo de vida).
- ✓ La identificación y cuantificación de los efectos adversos del medicamento, en especial los no conocidos antes de la autorización, e identificar los posibles factores de riesgo.
- ✓ La obtención de nueva información sobre los patrones de utilización de medicamentos y sobre su eficiencia. Entran dentro de este capítulo los análisis farmacoeconómicos, tales como los de coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio o comparación de costes.
- ✓ El conocer los efectos de los medicamentos desde la perspectiva de los pacientes (calidad de vida, satisfacción con los tratamientos recibidos, etc.).

Desde el punto de vista de la intervención administrativa, las Directrices establecen un procedimiento de registro y control, equivalente de hecho a un procedimiento de

autorización, el cual se aplicará a los denominados Estudios post-autorización observacionales de seguimiento prospectivos, y a su vez señalan que la AEM se limitará a mantener un registro de las propuestas de estudio que se soliciten.

En este punto parece existir algo de confusión, por cuanto a la lectura del Real Decreto parece indicar que la AEM mantendrá un registro de las propuestas de estudios que precisen de autorización previa, de forma que cualquier interesado pueda consultar dicho registro para determinar si el estudio que pretende llevar a cabo requiere o no autorización. No parece que ello vaya a realizarse de este modo.

Normas éticas

Con independencia de que, como veremos, el régimen de autorización administrativa que establecen las directrices sea sólo aplicable a los estudios de seguimiento prospectivo, las mismas directrices contienen una serie de consideraciones éticas que deben cumplir todos los estudios y cuya importancia debe destacarse de forma especial.

De entre estas consideraciones éticas destacan las siguientes:

- ⇒ Todos los estudios observacionales deben ser sometidos a la consideración de un Comité Ético de Investigación Clínica salvo aquéllos que se realicen mediante la utilización de registros ya existentes que no contengan datos de carácter personal.
- ⇒ En los estudios que requieran entrevistar al sujeto o en los que, utilizando otras fuentes de información, no sea posible disociar los datos personales, se solicitará el consentimiento informado de los sujetos, que podrá ser

otorgado oralmente o por escrito ante testigos. Se prevé también que el CEIC puede realizar excepciones en algunos casos, cuando la obtención del consentimiento informado requiera poner en marcha medios desproporcionados que hagan inviable el estudio.

⇒ Debe garantizarse la confidencialidad de los datos de los sujetos y cumplir en todo momento con la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal.

⇒ No es obligatorio suscribir un seguro para realizar este tipo de estudios.

⇒ Los investigadores deberán asegurarse de que su participación en el estudio no interfiere con sus cometidos asistenciales.

⇒ Los investigadores podrán recibir una compensación proporcional a su dedicación, compensación que debe ser explícita y transparente.

⇒ En el caso de estudios de seguimiento prospectivo, el protocolo debe especificar los procedimientos que se emplearán para garantizar que la realización del estudio no modificará los hábitos de prescripción.

Estudios post-autorización observacionales de seguimiento prospectivo

Sólo respecto de estos estudios será preciso seguir el procedimiento de autorización descrito en las mismas a menos que en alguna Comunidad Autónoma se adopten medidas diferentes al respecto.

La aparición de una nueva categoría obliga a establecer una definición, y así resulta que las

Directrices señalan que son estudios de seguimiento aquéllos en los que los pacientes son seleccionados por su exposición a un determinado medicamento y son después seguidos durante un periodo de tiempo suficiente en relación con el acontecimiento de interés.

A ello se añade que son prospectivos aquéllos en los que el periodo de estudio es posterior al inicio de la investigación.

En cuanto a la definición de estudio observacional, que no aparece como hemos apuntado en el Real Decreto 711/2000, se reproduce prácticamente de forma literal el concepto de ensayo no intervencional contenido en la Directiva 2001/20, estableciéndose de forma expresa también que en los estudios observacionales no se aplicará a los pacientes intervención alguna de seguimiento que no sea la habitual de la práctica clínica.

En definitiva, inmersos en este mar de definiciones, trazar la línea entre un caso y otro puede ser complejo.

En cuanto al procedimiento de autorización propiamente dicho, destaca la necesidad de presentar el protocolo y material informativo tanto a la AEM como a los órganos de las Comunidades Autónomas donde se vaya a realizar el estudio simultáneamente; una vez se haya obtenido conformidad de un CEIC. Igualmente, destaca la previsión de un régimen expreso de silencio positivo en caso de no oposición en un plazo de 60 días, si bien queda claro en la norma que el silencio positivo únicamente tendrá efectos en el territorio de la Comunidad Autónoma donde no se hayan planteado objeciones.