
**A propósito de los estudios con fármacos tras la comercialización,
¿obligaciones o prohibiciones?*****On studies with medicines after commercialisation, obligations or
prohibitions?***

B. Sádaba*

La investigación en farmacología no acaba con el registro y comercialización de un fármaco. No podría ser así puesto que el número total de personas que han sido tratadas con un nuevo medicamento antes del registro es limitado, lo cual hace que queden muchas preguntas sin contestar. Son cuestiones no sólo sobre la seguridad de los fármacos, sino también preguntas sobre eficacia/eficiencia, farmacoeconomía, poblaciones especiales, etc.

La investigación farmacológica previa al registro de un nuevo principio activo está basada en ensayos clínicos, perfectamente regulados por normativas elaboradas por las diferentes autoridades sanitarias en el mundo. Estas normativas intentan velar para que la investigación en farmacología sea éticamente aceptable y de interés científico. Pero hasta ahora, en nuestro país no existía nada parecido para la investigación que se realiza fuera de los ensayos clínicos, aun cuando las posibilidades de adquirir nuevos conocimientos por esta vía son muy importantes.

Ha sido necesaria una motivación “monetaria” para llegar a legislar sobre este tipo de investigación, en un intento de prohibir la supuesta inducción a la prescripción de medicamentos. Independientemente de la motivación, creo que es bueno regular este tipo de estudios para mejorar su calidad y para que el esfuerzo que conlleva su ejecución obtenga unos resultados científicamente válidos. En cualquier caso, existe la preocupación entre muchos investigadores de que esta normativa puede ser un lastre que complique excesivamente esta vía de adquisición de conocimiento.

* Médico especialista en Farmacología Clínica. Vocal del Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra. Clínica Universitaria.

La regulación de este tipo de estudios se recoge en el Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (B.O.E. 173, de 20 de julio de 2002). En el capítulo 5, bajo el título “De los estudios post-autorización” define este tipo de estudios y establece que serán las comunidades autónomas las que legislarán respecto a estos proyectos.

Con posterioridad, la Agencia Española del Medicamento (AEM) publicó la circular 15/2002, que tiene por objeto clarificar los procedimientos que deben seguirse para cumplir el anterior RD. En su capítulo 5 “Estudios post-autorización de tipo observacional” vuelve a ratificar a la comunidad autónoma como la legalmente competente para regular los estudios post-autorización, pero, con el objeto de configurar un marco homogéneo para el desarrollo de estudios ética y científicamente válidos, el Comité de Seguridad de Medicamentos de uso humano (CSMH), órgano consultivo de la Agencia Española del Medicamento, elaboró unas directrices sobre estudios post-autorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, que constituyen el anexo VI de la citada circular.

Estas directrices afectan por tanto, a los estudios observacionales que se llevan a cabo después de la autorización de un medicamento, es decir, en los que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones normales de la práctica clínica, en las indicaciones aprobadas y utilizando las pautas comúnmente establecidas.

Estas directrices, como pasó antes con la ley del Medicamento y con la regulación de los ensayos clínicos, pretenden mejorar los planteamientos éticos y científicos de la investigación con fármacos. La evaluación de estos aspectos corre a cargo del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), que velará para que se cumplan los principios éticos básicos contenidos en la Declaración de Helsinki. Y este cumplimiento ético supone que, cuando no sea posible desligar la identidad del paciente de sus datos de salud, sea éste quien dé su consentimiento para participar tras ser informado sobre el motivo y los procedimientos de la investigación, y se mantenga la confidencialidad en todo momento. En realidad se trata de un consentimiento a la utilización de sus datos, puesto que no hay experimentación sino práctica habitual, aunque el hecho de que el paciente conozca el objeto de la investigación desvía un poco la práctica habitual e introduce un posible sesgo de conocimiento, con el que hay que contar a la hora de evaluar los resultados.

Por tanto, el punto de partida es el paciente, ya que es a quien hay que ofrecer la posibilidad de participar en un estudio de investigación, pero solamente después de que se haya

decidido establecer una determinada prescripción, que es la que le hace elegible para participar en el estudio. En ningún caso es ético condicionar la prescripción para incluir a un paciente en un proyecto de este tipo, y ésta es una de las mayores preocupaciones de esta nueva legislación. Desde luego este objetivo no debe convertirse en una prohibición para llevar a cabo este tipo de estudios, ni siquiera con los medicamentos más caros o más novedosos, dado que siempre hay preguntas que contestar. Los médicos son perfectamente capaces de ofrecer a sus pacientes, entre las diferentes opciones, la que crean que es la mejor, por tanto, no es necesario incidir en este aspecto, sino en que las preguntas formuladas en estos proyectos sean científicamente interesantes y los métodos para responderlas adecuados y respetuosos con los principios éticos.

Probablemente el problema sea que no hay suficientes estudios para recoger toda esa información latente que se genera con todos los fármacos. Los investigadores tienen pocas posibilidades de plantear estudios serios por la carga asistencial que soportan. Si existieran no imperaría la preocupación por la inducción a la prescripción, sino por la verdadera investigación. Probablemente, la mejor solución en la época de la aplicación informática a la medicina, sería que se ideara una forma de explotar toda esta información, desligada de la identidad del paciente.

Y al paciente se le puede pedir su colaboración para llevar a cabo estudios prospectivos únicamente si han sido aprobados por las autoridades sanitarias. En Navarra no se ha legislado todavía al respecto pero, al amparo del RD 711/2002 y del anexo VI de la circular 15/2002 de la AEM, hay obligaciones ineludibles.

Hay que tener en cuenta que la participación de los profesionales sanitarios en estudios observacionales post-autorización no autorizados expresamente por las Autoridades Sanitarias de la Comunidad Autónoma se considerará como falta y estará sujeta a la sanción administrativa correspondiente, sin perjuicio de las responsabilidades civiles, penales o de otro orden que puedan concurrir.

Por tanto, es importante conocer las obligaciones a las que ha de someterse cualquier estudio observacional prospectivo, en los que se recogen datos de los pacientes que reciben fármacos en las condiciones de uso aprobadas para su comercialización.

En primer lugar, debe existir la figura del promotor (persona o entidad jurídica que promueve el estudio) y del investigador coordinador (profesional sanitario que dirige científicamente el estudio). El resto de profesionales sanitarios que contribuyan al estudio recogiendo información serán conside-

rados como investigadores, con una serie de obligaciones, entre las que se incluyen el conocimiento de todos los aspectos de la investigación, el reclutamiento de pacientes y recogida de datos, el respeto de la confidencialidad, la notificación de acontecimientos adversos y la comunicación a los responsables del centro de su participación en el estudio. La circular 15/2002 de la AEM recoge las obligaciones de todo investigador en su apartado 6.1, además de las que obligan a los investigadores coordinadores y a los promotores.

Cualquier estudio de este tipo debe contar con un protocolo, en el que se describen la justificación del proyecto, todos los procedimientos a seguir y las consideraciones éticas que hay que respetar. Además, para poder iniciar el reclutamiento de pacientes, el profesional sanitario debe contar con la autorización de la autoridad sanitaria autonómica, del Departamento de Salud en el caso de Navarra.

Es obligación del promotor conseguir la autorización del Departamento de Salud del Gobierno de Navarra en el caso de los estudios post-autorización observacionales prospectivos. En el caso de los estudios post-autorización retrospectivos deberá únicamente comunicarse su realización al Departamento de Salud adjuntando la autorización del director del centro en el que se vaya a realizar.

En Navarra únicamente se reconocerá, asumiéndola como propia, la autorización por parte de otra Comunidad Autónoma mediante una resolución expresa, es decir, no reconocerá la obtenida por silencio administrativo. Cuando no existe otra autorización escrita, es requisito imprescindible someter el protocolo a evaluación por parte del CEIC de Navarra.

Por tanto, la evaluación por el Departamento de Salud del Gobierno de Navarra requiere la presentación del protocolo y la documentación recogida en la circular 15/2002, además de la autorización por escrito de otra Comunidad Autónoma o en su defecto, la aprobación del CEIC de Navarra.

Otra novedad respecto a lo que se venía haciendo hasta ahora, es la posibilidad de que existan inspecciones que verifiquen el cumplimiento de las prescripciones legales relativas a estos estudios post-autorización, inspecciones que recaerán, entre otros, en los profesionales considerados investigadores. Estas inspecciones podrán ser realizadas en el curso del estudio o bien después de su finalización. Dado que no existe todavía legislación concreta en la Comunidad Foral, no está claro en qué se basarán estas inspecciones. La circular 15/2002 únicamente obliga a promotores e investigadores coordinadores a conservar la documentación del estudio durante cinco años. Pero está claro que los documentos originales sobre los que se basan la información recogida son datos de la historia clínica del paciente, incluido el documen-

to de consentimiento informado firmado. Por tanto, esta documentación deberá también estar disponible durante este tiempo en manos del profesional sanitario participante en el estudio. Es importante incidir aquí en que el documento original es la historia clínica del paciente y nunca los cuadernos de recogida de datos (CRD), en los que hay que transcribir la información necesaria para evaluar el objetivo del estudio. Por tanto, no debe constar ninguna manifestación en estos CRD que no pueda ser corroborada en la documentación clínica de un paciente.

La circular 15/2002 reconoce el trabajo que supone realizar cualquier investigación y por eso defiende que los investigadores podrán recibir una compensación proporcional al tiempo y responsabilidades adicionales dedicados al estudio. Únicamente pide, como ya ocurre en el ámbito de los ensayos clínicos, que la percepción económica sea explícita y transparente.

Una vez comentada la nueva legislación, me gustaría hacer algunas consideraciones. La primera es una decepción personal porque tras la lectura de esta normativa, tengo la impresión de que está dirigida a la industria farmacéutica y se olvida de que muchos profesionales de la medicina están seriamente preocupados por sus pacientes y por las incertidumbres de la terapéutica farmacológica. Está claro que la participación de la industria en la investigación clínica es una de las principales causas del actual desarrollo de las ciencias de la salud, y quizás por esto la legislación tiene esta dirección, aunque ni son ni deberían ser los únicos interesados en la investigación farmacológica. También el RD de ensayos clínicos tiene este sentir fundamental.

Pero es que en este caso, no sólo va dirigida a este sector, sino que además, se considera al investigador únicamente como sospechoso de estar “comprado” por la industria, que le induce expresamente a la prescripción. Hay muchos profesionales que además de realizar asistencia y docencia, completan el perfil de médico ideal con su esfuerzo personal para responder a las inquietudes que constantemente genera la asistencia clínica, sin ningún otro interés. Lo que de verdad sería útil en este sentido es ayudar en esta faceta investigadora, formando y apoyando a estos profesionales, de forma que no fuera necesario dejar en manos de la Industria el análisis de la terapéutica farmacológica, sino de los médicos que tienen todas las posibles opciones en las manos y que plantean muchas preguntas sobre ellas. Fomentar sus proyectos y establecer ayudas de todo tipo, de formación y de financiación, llevaría a plantear preguntas más amplias, con posibilidades comparativas mucho más claras que las que plantea la industria, que tiene sus propios objetivos.

Es un poco sorprendente que no exista ninguna legislación similar de cara al diagnóstico o a tratamientos no farmacológicos; se pueden estudiar diferentes técnicas, baterías de pruebas... para conocer qué es mejor, incluso ocurre lo mismo en cirugía o en otras disciplinas de tratamiento intervencionista en las que no se requiere la utilización de fármacos. En ninguna de ellas se plantean como prioridades el ahorro o la limitación de la prescripción, sino la necesidad de encontrar la mejor respuesta para llegar a un buen diagnóstico o tratamiento. Ni siquiera se plantean normas para defender las buenas prácticas clínicas y los fundamentos éticos, que se derivan de la declaración de Helsinki. En el campo de la farmacología en cambio, siempre existe la nube de la inducción a la prescripción y de la corrupción de los médicos, problemas más bien fiscales que debieran tener otra vigilancia y control, por quien corresponda. A este respecto, no tengo ninguna duda de que, si por los medios inspectores regulares se comprobara que algún profesional médico prescribe inducido por un beneficio económico derivado, el Colegio de Médicos sería el primero en tomar cartas en el asunto con ese facultativo.

Por todo esto, espero que esta nueva legislación no sea una traba a la investigación, aunque probablemente que no la entorpezca sea lo único que se pueda esperar, puesto que no se percibe una voluntad de ayudar, fomentar, mejorar o formar a los investigadores sino, tal y como sucede con demasiada frecuencia, la sensación es de vigilancia y desconfianza.

De la lectura de esta circular se desprende que es la Autoridad Sanitaria de la comunidad autónoma la que decide si se puede llevar a cabo un estudio o no, que no es lo mismo que decidir si se puede utilizar ese medicamento o no. Lo cual es un contrasentido, puesto que, dado que se puede utilizar un fármaco, no olvidemos que el médico tiene libertad de prescripción, sería incomprensible que lo que no pueda hacerse es recoger datos respecto a ese tratamiento. Por esto, creo que debería ser un comité de ética el que tuviera el mayor peso a la hora de decidir sobre este tipo de estudios, puesto que únicamente es importante comprobar la calidad técnica y la adecuación a los principios éticos de estos proyectos. Pero, según la actual legislación, esto no es suficiente y se requiere otra evaluación posterior. ¿Tendrán las comunidades autónomas sus propias agencias del medicamento? ¿Qué cualificación debe tener el evaluador en estas comunidades, el que decide después de que el comité de ética haya dado su opinión? ¿Qué más es lo que se va a evaluar, también metodología y ética o algo más?.

No me gustaría pensar que esta circular pueda inducir a los médicos a hacer esos estudios con sus pacientes, en consul-

tas privada o públicas, sin solicitar autorización y, como consecuencia, no haciendo públicos sus resultados por miedo a una sanción, evitando que otros profesionales se beneficien de una inquietud investigadora que nadie duda en que debe potenciarse. Porque la información está ahí, esperando a ser procesada y a que podamos aprender constantemente de ella, no con intuiciones, sino con fundamentos metodológicos, clínicos y éticos serios.

Por tanto, es esta una normativa necesaria y confío en que sirva para mejorar la calidad científica y ética de la investigación farmacológica y no se transforme en una traba a la adquisición de conocimiento, o en una forma de limitar las prescripciones. Pero echo de menos la confianza en los profesionales sanitarios y el apoyo al desarrollo de una verdadera capacitación investigadora de nuestros médicos.