



ORIGINALES

Impacto de la crisis económica en la actividad de un comité ético de investigación clínica

S. Redondo Capafons¹, Paula Arcenillas¹, Nuria Giménez², Pablo March López¹, Laura Soriano¹, Ramon Pla¹ y Salvador Quintana²

¹Servicio de farmacia. Hospital Universitari Mútua Terrassa. Universitat de Barcelona. ²Hospital Universitari Mútua Terrassa. Fundació per la Recerca Mútua Terrassa. Universitat de Barcelona. España.

Resumen

Objetivos: Analizar el impacto de la crisis económico-social en volumen y financiación de los ensayos clínicos (EC) y estudios observacionales (EO) a partir de la actividad de un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC).

Método: Se revisaron las memorias del CEIC desde 2003 hasta 2012. Se analizó la financiación de los EC y los EO clasificándolos en cuatro grupos: 1) promovidos por la industria farmacéutica, 2) por sociedades científicas con soporte de la industria, 3) por sociedades apoyadas por las administraciones públicas y 4) sin financiación. Se compararon dos períodos: precrisis (2003-2007) y crisis (2008-2012).

Resultados: Se evaluaron 744 protocolos: un 71% del grupo 1, un 9% del grupo 2, un 3% del grupo 3 y un 17% carecía de financiación. En cuanto a los EO, un 40%, un 5,4%, un 8,6% y un 46% correspondían a los grupos 1, 2, 3 y 4 respectivamente. Analizando periodo crisis versus precrisis, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de los EC de fase 2 y fase 3 que disminuyeron y en los EO que aumentaron. En el periodo crisis respecto al precrisis, el Grupo 4 aumentó de manera estadísticamente significativa.

Conclusiones: La evolución del número total de estudios evaluados por el CEIC tiende a mantenerse e incluso incrementarse en el tiempo. El CEIC mantiene su actividad e incluso la incrementa, a expensas de EO con y sin financiación.

PALABRAS CLAVE

Recesión económica; Investigación biomédica; Comité Ético de Investigación Clínica; Ensayos clínicos; Estudios observacionales.

Impact of the economic crisis on the activity of a clinical research ethics committee

Abstract

Purpose: Analyze the impact of economic and social crisis in volume and funding of clinical trials (CT) and observational studies (OS) from the activity of an Research Ethics Committee (REC).

Method: REC memories 2003-2012 were reviewed. Financing of evaluated projects, CT and OS were analyzed classifying them into four groups: 1) promoted by pharmaceutical industry, 2) by scientific societies with industry support, 3) by scientific societies with government support and 4) unfunded. Two periods were compared: pre-crisis (2003-2007) and crisis (2008-2012).

Results: During 10 studied years, 744 protocols were evaluated: a 71% of group 1, a 9% of group 2, a 3% of group 3 and a 17% was no funding. Regarding OS, 40%, 5,4%, 8,6% and 46% were the groups 1, 2, 3 and 4 respectively. Analyzing crisis versus pre-crisis period, statistically significant differences were observed in the decreasing of number of CT phase 2 and 3 and in the rising EO.

Comparing crisis related to the pre-crisis period, the Group 4 increased statistically significantly.

Conclusions: Evolution of total number of studies evaluated by REC tends to be maintained and even increased over time. REC maintains its activity and even increased at the expense of financing and unfunded OS.

KEYWORDS

Economic Recession; Biomedical research; Research Ethics Committee; Clinical trials; Observational studies.

Farm Hosp. 2014;38(6):454-460

Farm Hosp. 2014;38(6):454-460

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ceichmt@mutuaterrassa.es (S. Redondo Capafons).

Introducción

El mundo occidental se encuentra sumergido en una grave crisis económica que comenzó oficialmente en el año 2008 en Estados Unidos. En septiembre del mismo año, los problemas financieros estadounidenses que comenzaron en el año 2007, se agravaron con la bancarrota de diversas entidades financieras relacionadas con el mercado de las hipotecas inmobiliarias¹.

La crisis ha afectado directamente a muchos sectores, siendo la sanidad y la investigación biomédica campos especialmente implicados.

Europa se enfrenta a un momento complicado en cuanto a investigación se refiere. Las medidas de austeridad aplicadas en los Estados miembros están dejando programas de investigación en territorio incierto. La financiación de los programas europeos de Investigación, Desarrollo e innovación (I+D+i) se mantiene estancada en el 1,8% del PIB de la Unión Europea (UE), muy por debajo del 3,0% estipulado en la cumbre de Lisboa de 2002².

España ha reducido un 40% la inversión en investigación en los últimos cuatro años. Los Presupuestos Generales del Estado para 2013 dedicaron 5.562 millones de euros a I+D+i lo que conlleva continuar con el descenso que comenzó en 2009 y que iguala la financiación recibida por el sector hace ocho años. La inversión en innovación supone el 1,33% del PIB y se va alejando cada año más de la media de la UE³.

Este estancamiento en España y en la UE se produce mientras que todos los principales competidores de Europa, es decir, Estados Unidos (2,7% del PIB), Japón (3,4% del PIB) y recientemente China, siguen invirtiendo en sus programas de investigación médica. Los datos de la Unesco para 2007 muestran que la inversión total en I+D+i en China fue equivalente a un tercio de la totalidad de la UE. El aumento del PIB en China significaría que su inversión se podría cuadruplicar para el 2020. La investigación biomédica europea podría quedarse atrás si no se toman medidas importantes para hacer frente a este desequilibrio en la financiación².

En el ámbito hospitalario, en los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) también se ha tenido la sensación de que la crisis ha afectado al número y tipo de proyectos evaluados en los últimos años.

El CEIC es un organismo independiente, constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, responsable de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en un proyecto de investigación. También debe ofrecer garantía pública al respecto, mediante un dictamen sobre el protocolo del estudio⁴, la idoneidad de los investigadores, de las instalaciones y de los métodos y documentos que vayan a utilizarse para informar a los sujetos participantes con el fin de obtener su consentimiento informado⁵.

El presente estudio se ha realizado en un CEIC que engloba la actividad investigadora de la totalidad del personal distribuido entre un hospital universitario de 450 camas, nueve centros de atención primaria y dos centros socio-sanitarios.

El objetivo del estudio fue analizar el impacto de la crisis económico-social en la investigación, a partir del análisis de la actividad y financiación de los últimos 10 años en un CEIC de un hospital universitario.

Métodos

Para la obtención de los datos primarios, se revisaron las memorias del CEIC desde 2003 hasta 2012, recabando información de los ensayos clínicos (EC) y de los estudios observacionales (EO) evaluados durante dicho periodo.

Destacar que se entiende como EO cualquier proyecto que no presente diseño de ensayo clínico englobando distintos tipos de estudios. En el centro no se realizan EC de fase 1.

Se registraron los siguientes datos: tipo de proyecto, fase, número de EC y/o EO evaluados en cada año del periodo de estudio y tipo de financiación.

La financiación de los EC y de los EO evaluados fue clasificada en cuatro grupos según su promotor:

1. Grupo 1: la industria farmacéutica.
2. Grupo 2: sociedades científicas con soporte de la industria farmacéutica.
3. Grupo 3: sociedades con apoyo de las administraciones públicas.
4. Grupo 4: sin financiación.

Se establecieron dos periodos: precrisis (2003-2007) y crisis (2008-2012) y se comparó la actividad del CEIC entre ambos periodos.

El análisis de los datos se realizó mediante estadística descriptiva. Se expresaron las variables cualitativas con porcentajes y las cuantitativas con media y desviación estándar (DE).

Para la estadística inferencial se utilizó el test de Ji² mostrando en las tablas el análisis efectuado con el valor de Ji², los grados de libertad, el valor de p y del intervalo de confianza (IC). Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS v. 17 y se consideró significación estadística p < 0,05.

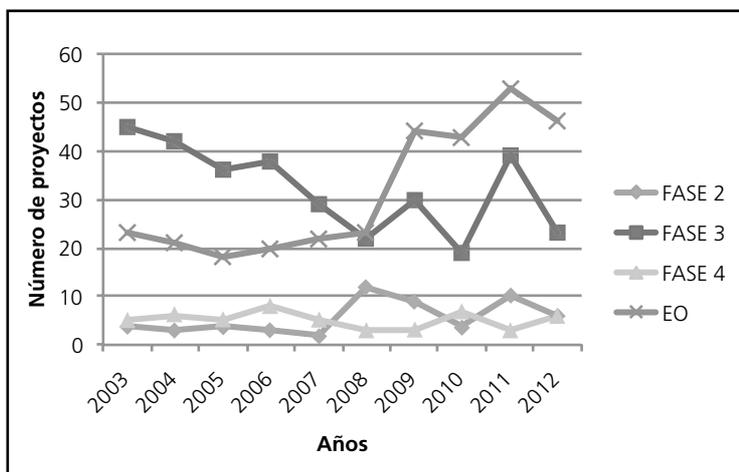
Resultados

Durante los 10 años del periodo de estudio se evaluaron 744 protocolos (media 57 protocolos/año, DE=15). De éstos, 431 (42%) fueron EC. La distribución del tipo de proyecto se muestra en la tabla-gráfica 1A, 1B1 y 1B2.

En el periodo pre-crisis, el CEIC evaluó 339 proyectos. Más de la mitad de los proyectos evaluados, concretamente un 56% (190) se correspondió con EC de fase 3, seguido de los EO que representaron el 30,7% (104). El

Tabla 1A. Distribución por años del tipo de proyectos evaluados por el CEIC

AÑO	FASE 2	FASE 3	FASE 4	EO	TOTAL
PERIODO PRE-CRISIS					
2003	4	45	5	23	77
2004	3	42	6	21	72
2005	4	36	5	18	63
2006	3	38	8	20	69
2007	2	29	5	22	58
TOTAL	16 (4,7%)	190 (56%)	29 (8,6%)	104 (30,7%)	339
PERIODO CRISIS					
2008	12	22	3	23	60
2009	9	30	3	44	86
2010	4	19	7	43	73
2011	10	39	3	53	105
2012	6	23	6	46	81
TOTAL	41 (10,1)	133(32,9%)	22 (5,4%)	209 (51,6%)	405
TOTAL	57 (7,7%)	323(43,3%)	51 (7%)	313 (42%)	744



Gráfica 1A. Distribución por años del tipo de proyectos evaluados por el CEIC.

8,6% (29) fueron EC de fase 4 y el 4,7% (16) restante EC fase 2.

En el periodo crisis, se sometieron a dictamen 405 proyectos. Se observó que los EC fase 3 disminuyeron de forma estadísticamente significativa (IC 95% -0,30 a -0,16, p< 0,001) respecto al periodo anterior, pasando a representar el 32,9% (133) de los proyectos evaluados (disminución del 23% respecto al periodo pre-crisis). Cabe destacar que a pesar que la tendencia general fue a disminuir durante el segundo periodo, en 2011 se produjo un repunte de este tipo de estudios.

Los EO prácticamente doblaron su número durante el periodo 2008-2012. Se evaluaron 209 estudios, el 51,6% del total, pasando a ser el tipo de proyecto que más se evaluó en ese periodo. Este aumento resultó estadísticamente significativo (IC 95% 0,14 a 0,28, p<0,001).

Tabla 1B. Distribución por periodo del tipo de proyectos evaluados por el CEIC

GRUPOS	PRECRISIS	CRISIS
1		
EC Fase 2	16 (4,7%)	41 (10,1%)
EC Fase 3	190 (56%)	133 (32,9%)
EC Fase 4	29 (8,6%)	22 (5,4%)
EO	104 (30,7%)	209 (51,6%)
Ji²=91,48 Grados de libertad=3, p<0,001		
2		
EC Fase 2, 3 ,4	235 (69,3%)	196 (48,4%)
EO	104 (30,7%)	209 (51,6%)
Ji²=18,29 Grados de libertad=1, (IC 95% 0,09-0,22, p<0,001).		

En los EC fase 4 no se detectaron cambios notorios (29 EC en primer periodo respecto a los 22 protocolos del segundo) (IC 95% -0,73 a 0,005, p=0,09). Además el número de protocolos evaluados de este tipo se mantuvo constante a lo largo del tiempo.

Los EC fase 2 aumentaron del 4,7% (16) al 10,1% (41), siendo este incremento estadísticamente significativo. (IC 95% 0,01 a 0,09, p<0,001).

En cuanto a la financiación de los EC, los datos se muestran en la tabla-gráfica 2A y 2B.

De los 431 EC, el 71% fueron estudios promovidos por la industria farmacéutica (Grupo 1). Destacar que de éstos, el 80% se correspondió con EC fase 3.

Los EC financiados por la industria farmacéutica (Grupo 1) (IC 95% -0,12 a 0,05, p=0,43) disminuyeron sin observarse significación estadística.

Tabla 2A. Tipo de financiación de EC evaluados por el CEIC en el tiempo

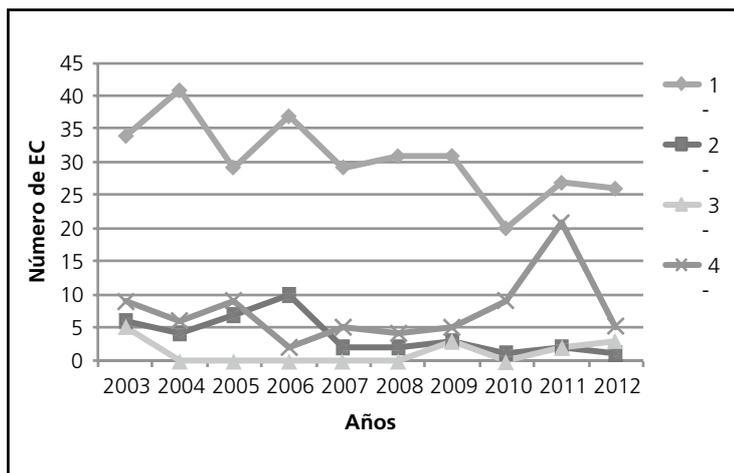
AÑO	1	2	3	4	TOTAL
PERIODO PRE-CRISIS					
2003	34	6	5	9	54
2004	41	4	0	6	51
2005	29	7	0	9	45
2006	37	10	0	2	49
2007	29	2	0	5	36
TOTAL	170 (72,4%)	29 (12,3%)	5 (2,1%)	31 (13,2%)	235
PERIODO CRISIS					
2008	31	2	0	4	37
2009	31	3	3	5	42
2010	20	1	0	9	30
2011	27	2	2	21	52
2012	26	1	3	5	35
TOTAL	135 (69,0%)	9 (4,6%)	8 (4,1%)	44 (22,3%)	196
TOTAL	305 (71%)	38 (9%)	13 (3%)	75 (17%)	431

1: EC promovidos por la industria farmacéutica.

2: EC promovidos por sociedades científicas con el apoyo de la industria farmacéutica.

3: EC promovidos por sociedades con el apoyo de las administraciones públicas.

4: EC sin financiación.

**Tabla 2B.** Tipo de financiación de EC evaluados por el CEIC según periodo

GRUPOS	PRECRISIS	CRISIS
1	170 (72,4%)	135 (69%)
2	29 (12,3%)	9 (4,6%)
3	5 (2,1%)	8 (4,1%)
4	31 (13,2%)	44 (22,3%)

$\chi^2=14,07$ Grados de libertad=3, $p<0,05$.

Gráfica 2A. Tipo de financiación de EC evaluados por el CEIC en el tiempo.

Los EC promovidos por sociedades científicas con apoyo de la industria (Grupo 2) también sufrieron una disminución, aunque en este caso, sí pudo observarse significación estadística (IC 95% -0,13 a -0,03, $p<0,001$) en el periodo crisis. Durante el primer periodo se evaluaron 170 (72,4%) y 29 (12,3%) proyectos del grupo 1 y grupo 2, respectivamente, mientras que durante el segundo ciclo se redujeron a 135 (69%) y 9 (4,6%) respectivamente.

En la gráfica se representa la variación experimentada en los años que forman cada periodo. La tendencia general en los estudios financiados por la industria es a disminuir en el tiempo, alcanzándose su mínimo histórico en 2010. Mientras, los proyectos promovidos por sociedades con apoyo de la industria disminuyen a par-

tir de 2006 y se mantienen estables durante el segundo periodo, con 1-2 proyectos evaluados cada año.

No hubo variación estadísticamente significativa en los EC del grupo 3 (IC 95% -0,13 a 0,05, $p=0,23$) y parece ser que la tendencia en el tiempo es de mantenerse.

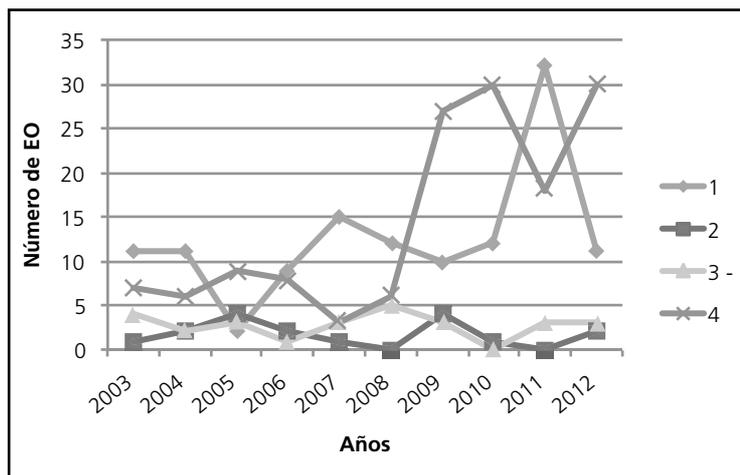
Los EC sin financiación (Grupo 4) aumentaron de manera estadísticamente significativa (IC 95% 0,02 a 0,16, $p<0,001$). Pasaron a representar el 22,3% (44) del total de los proyectos evaluados por el CEIC, mientras que en el periodo precrisis suponían el 13,2% (31). En 2011 llegaron a su máximo histórico.

La financiación por grupos de los 313 EO evaluados durante el periodo de estudio se detalla en la tabla-gráfica 3A, 3B1 y 3B2.

Tabla 3A. Tipo de financiación de los EO evaluados por el CEIC en el tiempo

AÑO	1	2	3	4	TOTAL
PERIODO PRE-CRISIS					
2003	11	1	4	7	23
2004	11	2	2	6	21
2005	2	4	3	9	18
2006	9	2	1	8	20
2007	15	1	3	3	22
TOTAL	48 (46,1%)	10 (9,6%)	13 (12,6%)	33 (31,7%)	104
PERIODO CRISIS					
2008	12	0	5	6	23
2009	10	4	3	27	44
2010	12	1	0	30	43
2011	32	0	3	18	53
2012	11	2	3	30	46
TOTAL	77 (36,9%)	7 (3,3%)	14 (6,7%)	111 (53,1%)	209
TOTAL	125(40%)	17 (5,4%)	27 (8,6%)	144 (46%)	313

1: EC promovidos por la industria farmacéutica.
 2: EC promovidos por sociedades científicas con el apoyo de la industria farmacéutica.
 3: EC promovidos por sociedades con el apoyo de las administraciones públicas.
 4: EC sin financiación.



Gráfica 3A. Tipo de financiación de los EO evaluados por el CEIC en el tiempo.

Se observa que los grupos mayoritarios fueron el grupo 1 con un 40% (125) y el grupo 4 con un 46% (146). Al comparar los periodos se observan diferencias estadísticamente significativas en el Grupo 4, es decir, los EO sin financiación (IC 95% 0,10 a 0,32, $p < 0,001$).

Discusión

La crisis económica mundial ha marcado un punto de inflexión en la investigación biomédica occidental^{1,2,6}. En España, la situación de la investigación atraviesa un momento crítico a nivel financiero⁷ habiéndose reducido los presupuestos destinados a tal efecto.

Tabla 3B. Tipo de financiación de los EO evaluados por el CEIC según periodo

GRUPOS	PRECRISIS	CRISIS
1		
1	48 (46,1%)	77 (36,9%)
2	10 (9,6%)	7 (3,3%)
3	13 (12,6%)	14 (6,7%)
4	33 (31,7%)	111 (53,1%)
Ji ² =16,14 Grados de libertad=3, $p < 0,001$		
2		
1, 2, 3	104 (76%)	98 (47%)
4	33 (24%)	111 (53%)
Ji ² =21,55 Grados de libertad=1, (IC 95% 0,15-0,34, $p < 0,001$)		

A pesar del desánimo colectivo, los datos obtenidos en el presente trabajo, muestran que la evolución del número total de estudios evaluados por el CEIC, tiende a mantenerse e incluso se incrementa.

En las publicaciones de la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) consta que, en el periodo comprendido entre los años 2007 y 2011, el número de autorizaciones de EC creció en España un promedio de un 3,8% anual, manteniéndose el número de EC promovidos por las compañías farmacéuticas, y aumentando del 23% hasta el 27% el total de las solicitudes recibidas⁸. En los datos de la actividad nacional, comparando la

actividad de EC de la AEMP, por el momento, no se acusan cambios notorios entre ambos periodos.

Es cierto que los proyectos financiados por capitales privados presentan una disminución, sin embargo, los proyectos ligados a financiación pública no presentan variación alguna.

Es posible que, como afirman algunos trabajos realizados en Grecia⁹, el impacto de la crisis financiera actual en la disminución de la productividad de la investigación biomédica no pueda definirse con precisión y que los efectos directos de la disminución de los fondos de investigación se hagan más evidentes en los próximos años.

En el CEIC la tendencia observada es distinta, disminuyen los EC promovidos por la industria farmacéutica y por sociedades o grupos científicos y las diferencias entre periodos son estadísticamente significativas.

Según otros datos de la AEMPS, el número de solicitudes de autorización de EC en la UE ha caído aproximadamente un 18% entre 2007 y 2011⁸. Esta caída en los EC a nivel europeo se acerca más a los resultados obtenidos por el CEIC tras el análisis de su actividad.

En un estudio realizado en Estados Unidos y publicado en 2010, los autores concluyen que la financiación pública y la de la industria farmacéutica, disminuyó de 2003 a 2007 y, después de ajustar por la inflación, continuó disminuyendo en 2008. Concluyen también que la industria farmacéutica continúa suministrando la mayor proporción del gasto total en investigación, especificando por otra parte que la mayor proporción del gasto se encuentra invertido en EC en fases avanzadas en lugar de en síntesis de nuevos fármacos¹⁰.

El estudio estadounidense abarca sólo hasta el año 2008 y por tanto no engloba el periodo "crisis" establecido en el presente trabajo, pero observa también la disminución de los EC promovidos por la industria farmacéutica y por sociedades científicas con apoyo de la misma, mientras aumentan también los EC sin financiación¹⁰. Esto coincide con los datos obtenidos en el presente estudio. Quizás los efectos de la crisis, empezaron a notarse antes en la industria farmacéutica de Estados Unidos y posteriormente sus efectos virieron en la financiación de la investigación europea y española.

En cuanto a los EO, la causa más probable de su incremento global podría ser porque son más sencillos de iniciar y menos costosos que los EC desde el punto de vista logístico y económico. También pensamos que la labor formativa y asesora del CEIC ha provocado que los investigadores de los centros tutelados por el comité, se hayan concienciado de la importancia de someter los proyectos a la consideración del mismo. Cada vez son más las revistas científicas y comités científicos de congresos que solicitan la autorización de un CEIC para la aceptación de trabajos.

Por otra parte, es necesario destacar que el importante aumento de EO ha sido a expensas de los EO financiados por la industria farmacéutica y no financiados. Éstos últimos prácticamente se han cuadruplicado durante el periodo de crisis. Sólo los datos correspondientes al año 2011 modifican la tónica ascendente de estos proyectos mostrando además un aumento puntual en los EO financiados por la industria farmacéutica sin precedentes para el CEIC, y que será necesario esperar para ver si vuelve a repetirse en los próximos años.

Los EO sin financiación que se llevan a cabo en el centro, consisten en estudios promovidos por investigadores independientes que combinan la actividad asistencial con la puesta en marcha de proyectos. Con estos estudios se pretende responder a dudas no contestadas en la bibliografía o aunar recursos y datos mediante la participación conjunta de varios investigadores de diversos hospitales.

La bibliografía revisada sobre el tema no permite sacar conclusiones debido a la no coincidencia de los periodos estudiados. Los trabajos revisados analizan la evolución de los EO en el tiempo entre los años 2001 y 2007¹¹ y entre los años 2004 y 2007¹² respectivamente, es decir, siempre en el periodo pre-crisis, pero empieza a observarse ya una tendencia a la disminución de los mismos, especialmente los Estudios Post-autorización (EPA) de seguimiento prospectivo con medicamentos¹¹⁻¹⁴ con un descenso del 75%, los cuales estarían financiados por la industria farmacéutica.

También se habla de un aumento en los EPA clasificados como "otros diseños" y en estudios que no son post-autorización del 146% y 333% respectivamente. En estos dos grupos es donde se encuentran la mayoría de EO promovidos por investigadores independientes en nuestro centro y por tanto estos datos serían parecidos a los hallados por el CEIC en el análisis de actividad.

La Jornada sobre EPA de tipo observacional¹⁵ que tuvo lugar en Madrid en enero de 2011 concluyó que la implementación de la normativa publicada en 2009¹² había armonizado y clarificado los procesos administrativos y esto había repercutido en un incremento del número de registros en la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, aunque no se hizo referencia alguna a la clasificación de los mismos, al promotor ni a la financiación. Sin tener en cuenta pues clasificación alguna, los EO han aumentado tal y como se afirma en el trabajo actual.

La limitación principal del presente estudio es que analiza la actividad de un único CEIC. Sería interesante disponer de la información sobre la actividad de otros comités para poder obtener resultados más concluyentes.

En conclusión, la evolución del número total de estudios evaluados por el CEIC tiende a mantenerse e incluso a incrementarse en el tiempo.

La crisis marcó un punto de inflexión y a partir de 2008 disminuyeron los estudios financiados. El CEIC mantiene su actividad e incluso la incrementa, a expensas de estudios observacionales con y sin financiación.

Conflicto de intereses

Este trabajo fue presentado como póster y como comunicación oral en el 57 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospital, Bilbao 2012.

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses

Bibliografía

1. Deaton A. The financial crisis and the well-being of Americans. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22389532> Oxf Econ Pap 2012; 64 (1):1-26.
2. Smith U, Sipido K, Dive C, Nicod LP. Alliance for biomedical research in Europe. *EMBO Mol Med* 2011; 3 (9): 505-506.
3. Gené-Badia J, Gallo P, Hernández-Quevedo C, García-Armesto S. Spanish health care cuts: penny wise and pound foolish? *Health Policy* 2012; 106 (1): 23-8.
4. Redondo-Capafons S, Salort-Llorca C, Pla-Poblador R, Quintana S. Clinical assays: requested explanations and homogeneity of ethics and clinical investigation committees evaluation. *Med Clin (Barc)* 2009; 33 (1): 23-5.
5. Real Decreto 223/2004 por el que se regulan los Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE n.o 33, de 7 de febrero de 2004, p.5429-43.
6. Barrera FN, Neira JL. Turbulent times in southern European science. *Lancet* 2012; 380 (9849):1229-30.
7. Pain E. European debt crisis: research cuts will cause 'exodus' from Spain. *Science* 2012; 336 (6078): 139-40.
8. Memoria del análisis de impacto normativo. Proyecto de Real Decreto por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los comités de ética de la investigación con medicamentos y el registro de estudios clínicos. Ministerio de Sanidad, servicios sociales e igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2012; 3-4,15 (Anexo).
9. Falagas ME, Bardakas V, Mavros MN. Biomedical Research productivity in Greece: effect of the financial crisis. *J Epidemiol* 2012; 41 (4): 1206-7.
10. Kamran A, Hutan A. Cuts to research funding could hurt health care too. *Nature* 2009; 458: 29.
11. De la Fuente Honrubia C, Macías Saint-Gerons D, Vargas Castrillón E, De Abajo Iglesias FJ. Estudios postautorización de tipo observacional en España: impacto de la regulación del año 2002. *Med Clin (Barc)* 2010; 135 (9): 423-7.
12. Estudios Clínicos y Observacionales de Productos Farmacéuticos de la Comunitat Valenciana. Publicación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Marzo 2009-Volumen 1.
13. La Circular 15/2002, de 10 de octubre, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Citado: 26-05-2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2002/home.htm>
14. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios pos autorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. [Citado: 26-05-2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/estudiosPostautorizacion.htm>
15. Jornada sobre estudios post autorización de tipo observacional. [Citado: 26-05-2014]. Disponible en: http://www.vademecum.es/noticia-110114-jornada+sobre+estudios+post+autorizacion+de+tipo+observacional_4380.