
Guia per dur a terme un estudi postautorització a Catalunya

Juny de 2015

Directora General d'Ordenació i Regulació Sanitàries

Roser Vallès i Navarro

Subdirector General d'Ordenació i Qualitat Sanitàries i Farmacèutiques

Josep Davins i Miralles

Comissió Assessora d'estudis postautorització amb medicaments

Carles Brotons i Cuixart. Representant de la Societat Catalana d'Entitats de Base Associativa.

M^a José Gaspar i Caro. Direcció General d'Ordenació i Regulació Sanitàries.

Bruno Montoro i Ronsano. Representant de l'Institut Català de la Salut.

Adela Perisé i Piquer. Direcció General d'Ordenació i Regulació Sanitàries.

Josep Lluís Ponton i Sivilla. Representant del Consorci Hospitalari de Catalunya.

Manel Rabanal i Tornero. Direcció General d'Ordenació i Regulació Sanitàries.

Rosa Tomàs i Sanz. Representant d'Unió Catalana d'Hospitals.

Miquel Torralba i Guirao. Representant del Servei Català de la Salut.

Joan Antoni Vallès i Callol. Representant de l'Institut Català de la Salut.

Agraïments

Xavier López i Martín. Direcció General d'Ordenació i Regulació Sanitàries.

Lluïsa Perisé i Piquer. Direcció General d'Ordenació i Regulació Sanitàries.

Comitè de Coordinació d'Estudis Postautorització. Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris.

© 2015, Generalitat de Catalunya. Departament de Salut, Direcció General d'Ordenació i Regulació Sanitàries.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 3.0 de Creative Commons.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/>

Edita:

Direcció General d'Ordenació i Regulació Sanitàries

1^a edició:

Barcelona, juny de 2015

Assessorament lingüístic:

Secció de Planificació Lingüística del Departament de Salut

Presentació

Els estudis postautorització amb medicaments han demostrat constituir una eina molt útil en l'obtenció de nova informació sobre medicaments utilitzats en condicions de pràctica clínica habitual. Alhora, complementen a bastament la informació sobre aquests medicaments que s'havia obtingut en el desenvolupament clínic.

L'any 2002 es va publicar el Reial decret 711/2002, de 19 de juliol, pel qual es regula la farmacovigilància de medicaments d'ús humà, així com la Circular 15/2002 de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) i això va marcar el punt de partida d'una etapa reguladora sobre les condicions en què s'han de realitzar aquest tipus d'estudis amb medicaments. Des de llavors, la conseqüència més destacable ha estat una millora tant en la qualitat ètica com metodològica dels estudis postautorització.

A partir de l'experiència acumulada en aquests anys, de l'existència de diferents tipus d'estudis postautorització, cadascun amb procediments d'autorització diferents, i de l'elevat nombre de consultes que plantegen els promotors d'aquests estudis sobre aspectes metodològics i administratius, es va voler elaborar una guia, adreçada a investigadors i promotors.

Presentem ara la primera edició de la *Guia per dur a terme un estudi postautorització a Catalunya*, que pretén ser un document pràctic i clarificador per dur a terme estudis postautorització a Catalunya i que respecta en tot moment les directrius sobre aquests estudis publicades a la legislació vigent.

Esperem que la *Guia* contribueixi a facilitar una investigació clínica de qualitat i que permeti ampliar el coneixement dels medicaments per orientar-ne la pràctica clínica i l'ús racional.

Roser Vallès i Navarro
Directora general d'Ordenació i Regulació Sanitàries

Sumari

1. Marc normatiu.....	6
1.1. Normativa estatal	6
1.2. Normativa catalana	6
1.3. Normativa europea.....	6
1.4. Altra normativa	6
1.4.1. Investigació biomèdica/biobancs	6
1.4.2. Protecció de dades/autonomia del pacient	7
1.4.3. Aspectes ètics	7
2. Definicions.....	8
3. Tipus d'estudis postautorització de tipus observacional per a medicaments d'ús humà.....	11
3.1. Antecedents	11
3.2. Estudis postautorització lligats a l'autorització (EPA-LA).....	12
3.3. Estudis postautorització promoguts per les administracions sanitàries o finançats amb fons públics (EPA-AS)	12
3.4. Estudis postautorització de seguiment prospectiu (EPA-SP)	12
3.5. Altres estudis de tipus observacional o EPA d'altres dissenys (EPA-OD)	13
3.6. Estudis observacionals que no siguin postautorització (no-EPA).....	13
4. Protocol d'un estudi postautorització	14
4.1. Elements del protocol d'un estudi postautorització	14
4.2. Aspectes metodològics d'un estudi postautorització	16
4.2.1. Justificació i context de l'estudi	16
4.2.2. Hipòtesi i objectius de l'estudi	17
4.2.3. Disseny de l'estudi	18
4.2.4. Població d'estudi i criteris de selecció.....	20
4.2.5. Variables de l'estudi	20
4.2.6. Fonts de les dades	20
4.2.7. Grandària de la mostra	21
4.2.8. Gestió i notificació de les reaccions adverses	21
4.2.9. Pla de treball	22
4.2.10. Aspectes ètics	22
5. Procediment administratiu per autoritzar un estudi postautorització	24
5.1. Sol·licitud de classificació de l'estudi a l'AEMPS	24
5.2. Procediment per autoritzar un estudi postautorització	25
5.2.1. Autorització d'un EPA-LA.....	25
5.2.2. Autorització d'un EPA-AS	26

5.2.3. Autorització d'un EPA-SP	26
5.2.4. Autorització d'un EPA-OD	27
5.2.5. Autorització d'un No-EPA.....	28
6. Seguiment dels estudis postautorització	29
6.1. Inici de l'estudi.....	29
6.2. Presentació d'esmenes al protocol	29
6.3. Informes de seguiment i final	29
6.4. Arxiu dels documents de l'estudi.....	30
7. Enllaços d'interès	31

1 Marc normatiu

1.1 Normativa estatal

- Reial decret 577/2013, de 26 de juliol, pel qual es regula la farmacovigilància de medicaments d'ús humà.
- Ordre SAS/3470/2009, de 16 de desembre, per la qual es publiquen les directrius sobre estudis postautorització de tipus observacional per a medicaments d'ús humà.
- Llei 29/2006, de 26 de juliol, de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris.
- Reial decret 223/2004, de 6 de febrer, pel qual es regulen els assajos clínics amb medicaments.

1.2 Normativa catalana

- Instrucció 1/2003, de la Direcció General d'Ordenació i Regulació Sanitàries, sobre els requisits per efectuar estudis postautorització de medicaments en els centres sanitaris de la xarxa sanitària d'utilització pública de Catalunya.

1.3 Normativa europea

- Directiva 2010/84/UE del Parlament Europeu i del Consell de 15 de desembre de 2010 que modifica, pel que fa a la farmacovigilància, la Directiva 2001/83/CE per la qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments per a ús humà.
- Reglament (UE) 1235/2010 del Parlament Europeu i del Consell de 15 de desembre de 2010 que modifica, pel que fa a la farmacovigilància dels medicaments d'ús humà, el Reglament (CE) 726/2004, pel qual s'estableixen procediments comunitaris per a l'autorització i el control dels medicaments d'ús humà i veterinari i pel qual es crea l'Agència Europea de Medicaments, i el Reglament (CE) 1394/2007 sobre medicaments de teràpia avançada.

1.4 Altra normativa

1.4.1 Investigació biomèdica/biobancs

- Ordre ECC/1404/2013, de 28 de juny, per la qual es modifica l'annex del Reial Decret 1716/2011, de 18 de novembre, pel qual s'estableixen els requisits bàsics d'autorització i funcionament dels biobancs amb fins d'investigació biomèdica i del

tractament de les mostres biològiques d'origen humà, i se regula el funcionament i l'organització del Registre Nacional de Biobancs per a investigació biomèdica.

- Reial decret 1716/2011, de 18 de novembre, pel qual s'estableixen els requisits bàsics d'autorització i funcionament dels biobancs amb fins de recerca biomèdica i del tractament de les mostres biològiques d'origen humà, i es regula el funcionament i l'organització del Registre nacional de biobancs per a recerca biomèdica.
- Llei 14/2007, de 3 de juliol, d'investigació biomèdica.

1.4.2 Protecció de dades/autonomia del pacient

- Reial decret 1720/2007, de 21 de desembre, pel qual s'aprova el Reglament de desenvolupament de la Llei orgànica 15/1999, de 13 de desembre, de protecció de dades de caràcter personal.
- Llei 41/2002, de 14 de novembre, bàsica reguladora de l'autonomia del pacient i de drets i obligacions en matèria d'informació i documentació clínica.
- Llei orgànica 15/1999, de 13 de desembre, de protecció de dades de caràcter personal.

1.4.3 Aspectes ètics

- Instrument de ratificació del Conveni per a la protecció dels drets humans i la dignitat de l'ésser humà en relació a les aplicacions de la biologia i la medicina. (Conveni relatiu als drets humans i la biomedicina), fet a Oviedo el 4 d'abril de 1997. BOE núm. 251, de 20 d'octubre de 1999.

2 Definicions

Assaig clínic (Reial decret 223/2004, de 6 de febrer): investigació efectuada en éssers humans per determinar o confirmar els efectes clínics, farmacològics o altres efectes farmacodinàmics, detectar les reaccions adverses i estudiar l'absorció, la distribució, el metabolisme i l'excreció d'un o diversos medicaments en investigació, amb la finalitat de determinar-ne la seguretat i/o l'eficàcia.

Consentiment (Llei 14/2007, de 3 de juliol): manifestació de la voluntat lliure i conscient emesa de forma vàlida per una persona capaç o pels representants autoritzats, precedida de la informació adequada.

Dades de caràcter personal (Reial decret 1720/2006, de 21 de desembre): informació numèrica, alfabètica, gràfica, fotogràfica, acústica o de qualsevol altre tipus referent a persones físiques identificades o identificables.

Esmena rellevant del protocol: modificació que afecta aspectes fonamentals de l'estudi, com ara els objectius, la metodologia (entre d'altres, inclou les modificacions de la població de l'estudi, la grandària de la mostra, la definició de l'exposició, les variables de resultat o confusió, el pla analític, etc.) i aspectes ètics (inclou les modificacions que puguin tenir un impacte en el benestar dels pacients, ja sigui físic o mental, entre d'altres).

Estudi observacional (Llei 29/2006, de 26 de juliol): estudi en el qual els medicaments es prescriuen de la manera habitual, d'acord amb les condicions establertes en l'autorització. L'assignació dels pacients a una estratègia terapèutica concreta no es defineix prèviament pel protocol d'un assaig, sinó que està determinada per la pràctica habitual de la medicina, i la decisió de prescriure un medicament està clarament dissociada de la decisió d'incloure els pacients en l'estudi. Als pacients no s'aplica cap intervenció, ja sigui diagnòstica o de seguiment, que no sigui l'habitual de la pràctica clínica, i s'utilitzen mètodes epidemiològics per analitzar les dades recollides.

Estudi postautorització (Reial decret 577/2013, de 26 de juliol): estudi clínic o epidemiològic dut a terme durant la comercialització d'un medicament segons les condicions que s'autoritzen en la fitxa tècnica, o bé en condicions normals d'ús, en què el medicament o els medicaments d'interès són el factor d'exposició fonamental investigat. Aquest estudi pot adoptar la forma d'un assaig clínic o d'un estudi observacional.

Estudi postautorització de seguiment prospectiu (Reial decret 577/2013, de 26 de juliol): estudi postautorització en què els pacients se segueixen al llarg del temps amb relació a l'esdeveniment d'interès, i en què tot o part del període investigat és posterior a la data d'inici de l'estudi.

Estudi postautorització de seguretat (Reial decret 577/2013, de 26 de juliol): estudi postautorització efectuat amb el fi d'identificar, caracteritzar o quantificar un risc per a la seguretat, confirmar el perfil de seguretat d'un medicament autoritzat o valorar l'efectivitat de les mesures de gestió de riscos.

Estudi postautorització de tipus observacional (Ordre SAS/3470/2009, de 16 de desembre): estudi epidemiològic que compleix les condicions de ser de postautorització i observacional.

Final de l'estudi: data en què es disposa del conjunt mínim de dades necessàries per dur a terme l'anàlisi estadística que aporta els resultats relatius a l'objectiu principal de l'estudi.

Font d'informació (Ordre SAS/3470/2009, de 16 de desembre): origen de les dades que s'utilitzen per dur a terme l'estudi. Es considera primària quan la informació prové directament dels pacients o dels professionals sanitaris. Es considera secundària quan la informació prové de dades ja existents, com ara la història clínica.

Inici de l'estudi: data en què es recull per primera vegada informació del primer participant en l'estudi o, en estudis amb fonts d'informació secundàries, data en què es comença a extreure informació.

Investigador/a: persona que exerceix una professió reconeguda per dur a terme investigacions segons la seva formació científica i experiència en l'atenció sanitària.

Investigador coordinador/a (Ordre SAS/3470/2009, de 16 de desembre): professional sanitari que dirigeix científicament l'estudi.

Medicament en investigació (Reial decret 223/2004, de 6 de febrer): forma farmacèutica d'una substància activa o placebo que s'investiga o s'utilitza com a referència en un assaig clínic, inclosos els productes amb autorització de comercialització quan s'usin o es combinin (en la formulació o en l'envàs) de forma diferent a l'autoritzada, o quan ho facin per tractar una indicació no autoritzada o per obtenir més informació sobre un ús autoritzat.

Monitor/a: professional capacitat/ada amb la competència clínica necessària, escollit/ida pels promotors, que s'encarrega del seguiment directe de l'estudi. Serveix de vincle entre els promotors i els investigadors principals, quan aquests no siguin la mateixa persona.

Pla de gestió de riscos (Reial decret 577/2013, de 26 de juliol): descripció detallada del sistema de gestió de riscos.

Procediment de dissociació (Reial decret 1720/2006, de 21 de desembre): tractament de dades personals que permet obtenir dades dissociades.

Promotor/a: persona, empresa, institució o organització responsable de l'inici, gestió i/o finançament d'un estudi.

Reacció adversa (Reial decret 577/2013, de 26 de juliol): resposta nociva i no intencionada a un medicament.

Reacció adversa greu (Reial decret 577/2013, de 26 de juliol): reacció adversa que ocasiona la mort, posa en perill la vida, desencadena l'hospitalització dels pacients o la perllonga, ocasiona una discapacitat o invalidesa significativa o persistent, o provoca una anomalia congènita o un defecte de naixement. Per notificar aquestes reaccions adverses, es tracten també com a greus aquelles sospites de reacció adversa que es considerin importants des d'un punt de vista mèdic, encara que no compleixin els criteris anteriors, com les que posen en risc els pacients o exigeixen una intervenció per prevenir algun dels desenllaços anteriors i totes les sospites de transmissió d'un agent infecciós a través d'un medicament.

Sistema de gestió de riscos (Reial decret 577/2013, de 26 de juliol): conjunt d'activitats i intervencions de farmacovigilància destinades a determinar, caracteritzar, prevenir o minimitzar els riscos relatius a un medicament, inclosa l'avaluació de l'efectivitat d'aquestes activitats i intervencions.

3 Tipus d'estudis postautorització de tipus observacional per a medicaments d'ús humà

3.1 Antecedents

Els estudis postautorització (EPA) es consideren necessaris per obtenir la informació dels medicaments que no aporten els assaigs clínics controlats efectuats durant el desenvolupament clínic. Aquest coneixement esdevé fonamental per orientar la pràctica clínica, així com per incrementar la qualitat d'ús d'aquest medicament.

El Reial decret 711/2002, de 19 de juliol, pel qual es regulava la farmacovigilància de medicaments d'ús humà, així com la Circular 15/2002 de l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS) van constituir un primer pas per controlar els EPA i garantir-ne la finalitat, van prohibir-ne expressament l'ús per a pràctiques promocionals encobertes i van establir que les autoritats sanitàries, en l'àmbit de les seves competències, havien de regular les condicions en les quals es durien a terme aquests estudis. Tot plegat va permetre desenvolupar una normativa específica en les comunitats autònomes (CCAA) amb competències per executar la legislació sobre productes farmacèutics, per tal de potenciar el veritable interès científic d'aquests estudis.

El Reial decret 1344/2007, d'11 d'octubre, pel qual es regulava la farmacovigilància de medicaments d'ús humà, i que substituïa el que s'ha presentat anteriorment, actualitza la normativa de referència, diferencia els diversos tipus d'estudi postautorització i introdueix mecanismes que permeten reduir la càrrega burocràtica en els estudis de gran interès per a la salut pública, com són, entre d'altres, els exigits per les autoritats sanitàries per motius de seguretat o els finançats per fons públics.

D'aquesta manera, l'Ordre SAS/3470/2009, de 16 de desembre, per la qual es publiquen les directrius sobre estudis postautorització de tipus observacional per a medicaments d'ús humà ja diferencia els quatre tipus d'estudis postautorització de tipus observacional que es duen a terme amb medicaments d'ús humà, que són:

- a) Estudis postautorització de tipus observacional lligats a l'autorització (EPA-LA).
- b) Estudis postautorització de tipus observacional de seguiment prospectiu promoguts per les administracions sanitàries o finançats amb fons públics (EPA-AS).
- c) Estudis postautorització de seguiment prospectiu amb medicaments no inclosos en els epígrafs anteriors (EPA-SP).
- d) Altres estudis postautorització de tipus observacional (EPA-OD).

Així mateix, l'esmentada Ordre estableix el procediment per efectuar estudis observacionals que no siguin postautorització. Aquests estudis es coneixen com a *No-EPA*.

A continuació, els diferents apartats defineixen cadascun dels diversos tipus d'estudis postautorització que es poden dur a terme.

3.2 Estudis postautorització lligats a l'autorització (EPA-LA)

Es defineix com a EPA-LA l'estudi que compleix un dels requisits següents:

- Quan efectuar aquest estudi sigui una condició establerta per l'autoritat competent en el moment d'autoritzar un medicament.
- Quan constitueixi una exigència de l'autoritat competent per aclarir qüestions relatives a la seguretat o eficàcia d'un medicament una vegada ja s'hagi autoritzat.
- Quan efectuar l'estudi formi part del pla de gestió de riscos que ha de dur a terme el titular de l'autorització de comercialització.

En aquest cas, quan l'AEMPS classifiqui l'estudi com a EPA-LA, serà la mateixa AEMPS qui emetrà la corresponent resolució d'autorització.

3.3 Estudis postautorització promoguts per les administracions sanitàries o finançats amb fons públics (EPA-AS)

Es defineix com a EPA-AS l'estudi que compleix un dels requisits següents:

- Quan es tracti d'un estudi promogut per una administració sanitària.
- Quan es tracti d'un estudi en què, independentment dels promotors, es disposi de finançament mitjançant fons públics (per exemple, disposar de finançament a través dels Projectes d'investigació de salut-FIS de l'Institut Carlos III).

Quan l'AEMPS classifiqui l'estudi com a EPA-AS, serà la mateixa AEMPS qui emetrà la corresponent resolució d'autorització, quan ja existeixi un informe preceptiu i favorable del Comitè de Coordinació d'Estudis Postautorització (CEPA), comitè format per un representant de l'AEMPS i un de cadascuna de les CCAA, experts en estudis postautorització.

3.4 Estudis postautorització de seguiment prospectiu (EPA-SP)

Es defineix com a EPA-SP aquell estudi que sent postautorització, observacional i de seguiment prospectiu, no compleix els requisits per considerar-se com a EPA-LA o EPA-AS.

Quan l'AEMPS classifiqui l'estudi com a EPA-SP, els promotors han de presentar-lo als òrgans competents de les CCAA on es vulgui dur a terme.

Els òrgans competents de les CCAA avaluaran la pertinença de l'estudi i n'emetran una resolució favorable o desfavorable en un termini màxim de 90 dies després d'haver-lo rebut. La Comunitat Autònoma ha d'informar de la resolució a l'AEMPS i els promotors.

3.5 Altres estudis de tipus observacional o EPA d'altres dissenys (EPA-OD)

Es considera un EPA-OD l'estudi postautorització que compleix els requisits següents:

- Quan el disseny de l'estudi sigui diferent al d'un estudi observacional de seguiment prospectiu com, per exemple:
 - a) Els estudis de casos i controls.
 - b) Els estudis transversals.
 - c) Un estudi de cohorts retrospectiu. En cas d'un estudi de cohorts amb una part retrospectiva i una prospectiva, l'estudi es considera com a EPA-SP.

- Quan a més de complir amb el criteri anterior, no reuneixi els requisits per classificar-se com a EPA-LA.

Quan l'AEMPS classifiqui l'estudi com a EPA-OD, no necessita l'autorització per part de l'AEMPS ni dels òrgans competents de les CCAA en què s'hagi de dur a terme.

3.6 Estudis observacionals que no siguin postautorització (No-EPA)

Es tracta d'estudis on el factor d'exposició fonamental investigat no són els medicaments, és a dir, on no es pretén obtenir informació nova sobre els medicaments que puguin prendre els pacients inclosos en l'estudi, ni en els objectius principals ni en els secundaris.

No obstant això, si l'estudi pretén recollir dades sobre medicaments, el protocol ha de presentar-se a l'AEMPS perquè el classifiqui. Els estudis No-EPA no necessiten autorització per part de l'AEMPS ni dels òrgans competents de les CCAA en les quals es dugui a terme.

4 Protocol d'un estudi postautorització

4.1 Elements del protocol d'un estudi postautorització

L'estructura recomanada per elaborar el protocol d'un estudi postautorització és la següent:

1. Títol de l'estudi: el títol de l'estudi ha d'anar lligat a l'objectiu principal de l'estudi.

2. Codi i versió del protocol: el codi de protocol consisteix en un codi de 12 dígits que segueix les normes següents:

- Posicions 1-3: les tres primeres lletres del promotor de l'estudi.
- Posicions 4-6: les tres primeres lletres del principi actiu d'interès o d'un d'ells, si n'hi ha més d'un.
- Posicions 7-10: les 4 xifres que fan referència a l'any en curs.
- Posicions 11-12: el número de protocol establert pels promotors.

Només es permet un codi per protocol.

Exemple: GEN-CAN-2014-01 on:

- GEN: Generalitat de Catalunya
- CAN: Cànnabis terapèutic
- 2014: Any d'elaboració del protocol
- 01: Número d'ordre del protocol

Amb relació a la versió del protocol, cal especificar quina versió és i la data d'aquesta versió.

3. Promotor de l'estudi: s'ha de fer constar el nom dels promotors, l'adreça i les dades de contacte (telèfon i adreça electrònica).

4. Responsables de l'estudi: s'ha de fer constar el nom, els títols, el grau, l'especialitat, el lloc de treball i l'adreça de tots els responsables, incloent-hi el nom dels investigadors coordinadors, els altres investigadors i els monitors de l'estudi.

5. Resum del protocol: cal incloure en el resum:

- a) Títol i subtítol, amb el codi, la versió i la data del protocol, el nom i els cognoms dels autors principals i l'organisme pel qual treballen.
- b) Justificació i context de l'estudi.
- c) Hipòtesi i objectius de l'estudi.
- d) Disseny de l'estudi.
- e) Població de l'estudi.
- f) Variables de l'estudi.
- g) Grandària de la mostra.

- h) Anàlisi de les dades.
- i) Etapes i calendari.

6. Modificacions i actualitzacions: qualsevol modificació rellevant del protocol de l'estudi posterior a l'inici de la recollida de dades, amb la justificació, la data i la secció del protocol que s'hagi vist afectada corresponents.

7. Etapes: quadre amb el calendari previst per, almenys, les etapes següents:

- a) Inici de la recollida de dades.
- b) Final de la recollida de dades.
- c) Informes anuals de seguiment de l'estudi.
- d) Informe final dels resultats de l'estudi.

8. Justificació i context de l'estudi.

9. Hipòtesi i objectius de l'estudi.

10. Mètodes d'investigació: s'han de descriure els mètodes d'investigació:

- a) Disseny de l'estudi.
- b) Entorn: població d'estudi (persones, lloc, període) i criteris de selecció (s'ha de justificar els criteris d'inclusió i d'exclusió).
- c) Variables de l'estudi: variable principal i variables secundàries.
- d) Font de les dades: estratègies i font de les dades per determinar les exposicions, els efectes i totes les altres variables pertinents per als objectius de l'estudi.
- e) Grandària de la mostra: s'ha de calcular la grandària de la mostra de manera que permeti assolir l'objectiu principal de l'estudi amb una potència estadística preestablerta, cal justificar la grandària de la mostra i s'ha de determinar la precisió que es vol assolir en les estimacions.
- f) Gestió de les dades.
- g) Anàlisi de les dades.
- h) Control de qualitat.
- i) Limitacions del mètode d'investigació.

11. Protecció de les persones sotmeses a estudi per tal de garantir el benestar i els drets dels participants en estudis postautorització de tipus observacional.

- a) Avaluació benefici-risc dels subjectes en investigació.
- b) Consideracions sobre informació als subjectes i consentiment informat.
- c) Confidencialitat de les dades.
- d) Interferència amb els hàbits de prescripció dels metges.

12. Gestió i notificació de reaccions adverses i altres esdeveniments rellevants que apareguin durant l'estudi.

13. Pla de treball (tasques, fites i cronologia de l'estudi).

14. Plans de difusió i comunicació dels resultats.

15. Referències.

16. Annexos (com a mínim, els següents):

Annex 1: Quadern de recollida de dades.

Annex 2: **Compromís de l'investigador/a coordinador/a.**

Annex 3: Conformitat del CEIC.

Annex 4: Fitxa tècnica dels medicaments investigats.

Annex 5: Full d'informació al/a la pacient.

Annex 6: Formulari de consentiment informat.

Annex 7: Memòria econòmica.

Annex 8: Llista de centres de cada comunitat autònoma on es fa l'estudi.

4.2 Aspectes metodològics d'un estudi postautorització

Sens perjudici dels elements que han de figurar en el protocol i que es descriuen en l'apartat 4.1. d'aquest document, en aquest punt es detallen els aspectes principals que cal tenir en compte a l'hora d'elaborar un protocol d'un EPA perquè l'estudi sigui metodològicament correcte.

4.2.1 Justificació i context de l'estudi

D'acord amb l'article 24.1. del Reial Decret 577/2013, els estudis postautorització han de tenir com a finalitat complementar la informació obtinguda durant el desenvolupament clínic del medicament abans que s'autoritzi. Així mateix, queda prohibit planificar, efectuar o finançar estudis postautorització amb la finalitat de promoure la prescripció dels medicaments.

- Què ha d'aportar l'apartat de justificació de l'estudi?

- a) Ha d'aportar dades sobre l'estat actual de la malaltia o el trastorn pel qual es pretén estudiar un determinat medicament o grups de medicaments.
- b) Ha d'aportar dades clíniques suficients, actualitzades i amb referències, que permetin justificar la pertinència i utilitat clínica de l'estudi.
- c) La bibliografia aportada ha de ser adequada, suficient, actualitzada i contrastable.

- d) Ha de demostrar que l'estudi pretén aportar informació addicional del medicament o grups de medicaments objectes de l'estudi, en relació amb l'obtinguda durant el desenvolupament clínic abans que s'autoritzi.

4.2.2 Hipòtesi i objectius de l'estudi

Tal com s'especifica en el punt 4 de l'Ordre SAS/3470/2009, l'objectiu dels estudis postautorització és generar informació addicional sobre els efectes dels medicaments, així com les característiques relacionades amb la utilització, en les condicions autoritzades en la fitxa tècnica corresponent o bé en condicions normals d'ús, amb la finalitat de completar la informació obtinguda durant les fases I, II i III i contribuir-ne a una utilització millor.

- Quins objectius pot tenir un estudi postautorització observacional amb medicaments?

Es poden dur a terme estudis postautorització observacionals amb medicaments que aportin informació addicional amb alguna de les finalitats següents:

- a) Determinar l'efectivitat dels fàrmacs, és a dir observar quins efectes beneficiosos tenen en les condicions de la pràctica clínica habitual, així com en casos en què es vegi modificada, concretament:
- Efectivitat en funció de l'adherència terapèutica o del compliment del tractament farmacològic.
 - Efectivitat en malalts polimedicats.
 - Efectivitat en funció de la gravetat de la malaltia.
 - Efectivitat en presència de malalties concomitants.
 - Efectivitat en grups especials (nens, persones d'edat avançada, etc.).
 - Efectivitat en funció de factors genètics o de factors relacionats amb l'estil de vida.
- b) Seguretat dels fàrmacs. Solen ser estudis que necessiten un ampli grup de població i un temps d'observació perllongat. Dins d'aquest grup s'inclouen els estudis que pretenen:
- Identificar i quantificar els efectes adversos del medicament, especialment, els no coneguts abans de l'autorització.
 - Identificar els possibles factors de risc d'aparició d'efectes adversos del medicament o modificadors del seu efecte (característiques demogràfiques, medicació concomitant, factors genètics, etc.).
- c) Estudis d'eficiència dels fàrmacs, és a dir, la relació entre els resultats sanitaris i els recursos utilitzats servint-se d'anàlisis farmacoeconòmiques. Dins d'aquest grup s'inclouen:

- Estudis que determinen la relació cost-efectivitat.
- Estudis que determinen la relació cost-benefici.
- Estudis que determinen la relació cost-utilitat.
- Estudis de comparació de costos entre diversos tractaments d'eficàcia comparable en la mateixa malaltia.

d) Estudis de qualitat de vida des de la perspectiva dels pacients o els cuidadors.

e) Estudis que determinen el grau de satisfacció dels pacients amb el tractament rebut.

f) Estudis de farmacogenètica, seguint la pràctica mèdica habitual, que aportin informació nova sobre l'efectivitat dels fàrmacs.

g) Estudis que permetin obtenir informació nova sobre els patrons d'utilització de medicaments com ara la durada del tractament, l'ús apropiat del fàrmac o l'ajust de la dosi. Aquests estudis han d'aportar informació addicional que permeti optimitzar l'ús en condicions habituals del medicament. En aquest tipus d'estudis es recomana adoptar principalment un disseny transversal o longitudinal retrospectiu. En cas contrari, s'han de preveure els mecanismes oportuns per evitar que la participació en l'estudi pugui ser un factor que modifiqui els patrons de prescripció dels medicaments estudiats.

- Objectiu principal i objectius secundaris

- a) El protocol d'un estudi postautorització ha de tenir un objectiu principal que permeti obtenir informació addicional dels medicaments objectes de l'estudi.
- b) L'objectiu principal ha d'estar perfectament definit, ja que el disseny de l'estudi, el càlcul de la grandària de la mostra i el temps de seguiment s'han de dur a terme en funció d'aquest objectiu.
- c) Els objectius secundaris han d'estar clarament definits i, en cap cas, no poden comportar un increment de la grandària de la mostra o un temps de seguiment addicional respecte de l'objectiu principal de l'estudi.

4.2.3 Disseny de l'estudi

El disseny de l'estudi ha de respectar les premisses següents:

- Ha de ser un estudi observacional amb medicaments:

- a) El factor d'exposició principal investigat ha de ser el medicament.

- b) Als pacients no se'ls pot assignar un tractament decidit amb anterioritat (com en el cas de l'assaig clínic), sinó que s'ha de fer seguint la pràctica mèdica habitual. És a dir, no es poden modificar els hàbits de prescripció dels metges.
- c) El medicament s'ha d'utilitzar en les condicions de la pràctica clínica habitual, sense que s'apliqui cap procediment addicional de diagnòstic ni de seguiment als pacients. Es consideren com a pràctica clínica habitual els procediments establerts en els protocols o les guies de pràctica clínica aprovats per les societats científiques corresponents, així com les anàlisis de sang i, per homologia, de saliva i orina.

- Ha de ser un estudi prospectiu:

- a) El període investigat (o una part) ha de ser posterior a l'inici de l'estudi. Per tant, s'accepten estudis amb un període retrospectiu i un de prospectiu, sempre que el període prospectiu sigui rellevant per assolir l'objectiu principal de l'estudi.
- b) El temps de seguiment dels pacients ha de ser suficient per aconseguir la informació que es preveu en els objectius de l'estudi. En tot cas, el temps de seguiment s'ha d'establir en funció de l'objectiu principal de l'estudi i no hauria de ser superior per respondre a un dels objectius secundaris d'aquest.

- Dissociació entre la prescripció del medicament i la inclusió d'una persona malalta a l'estudi:

- a) La decisió dels metges de prescriure un medicament ha d'estar dissociada clarament de la decisió d'incloure pacients en l'estudi. Per tant, es recomana incloure en l'estudi pacients prevalents (els malalts ja han d'estar en tractament amb el medicament que es vol estudiar abans de la inclusió en l'estudi) i no incidents (pacients que inicien el tractament en el moment de ser inclosos en l'estudi).
- b) En cas que per assolir els objectius de l'estudi siguin necessaris pacients incidents, cal justificar-ho en l'apartat de disseny de l'estudi.
- c) El reclutament de pacients no contemplarà canvis de tractament durant l'estudi a favor dels medicaments objecte de l'estudi, exceptuant els estudis de registre d'una malaltia.

- L'àmbit de l'estudi (atenció primària, atenció especialitzada, atenció hospitalària, mixta) varia en funció dels objectius de l'estudi, els medicaments investigats i les característiques de la població escollida.

- Si l'objectiu principal només es pot assolir mitjançant un estudi analític, s'ha de valorar la **presència d'un grup de control o de comparació**. Si no es preveu afegir aquest grup, s'ha de justificar en el protocol. Si l'objectiu principal es pot assolir mitjançant un estudi descriptiu, no és necessari un grup de control o de comparació.

4.2.4 Població d'estudi i criteris de selecció

- a) La cohort de població escollida per participar en l'estudi ha de ser totalment representativa de la població a la qual es pretén inferir els resultats. En aquest sentit, cal tenir en compte els possibles biaixos de selecció que hi pugui haver.
- b) Cal especificar i justificar els criteris d'inclusió i exclusió.
- c) Els criteris d'inclusió i exclusió s'han d'ajustar a la fitxa tècnica. Per tant, no es poden incloure pacients amb malalties o circumstàncies per a les quals no estigui aprovada la indicació.

4.2.5 Variables de l'estudi

- a) El protocol ha d'incloure un apartat on es defineixin totes les variables de l'estudi, tant la variable principal com les variables secundàries.
- b) Cal definir una variable principal que ens permeti obtenir informació rellevant de l'objectiu principal de l'estudi.
- c) Les variables i els mètodes epidemiològics utilitzats han de ser els adequats, tant en nombre com en tipus, per assolir els objectius de l'estudi.

4.2.6 Fonts de les dades

- a) Els instruments de mesura han de ser tan exactes i precisos com sigui possible per mesurar les variables de l'estudi.
- b) Els qüestionaris que es lliurin als pacients s'han de correspondre amb la situació que es valora.
- c) Els qüestionaris utilitzats han d'estar validats o homologats. En cas que no ho estiguin, cal justificar-ne l'ús.
- d) No s'autoritzaran estudis en què es duguin a terme procediments o proves analítiques complementàries que excedeixin el protocol rutinari de diagnòstic i/o seguiment d'una malaltia determinada. Es considera com a pràctica clínica habitual els procediments establerts en els protocols o les guies de pràctica clínica aprovats per les societats

científiques corresponents, així com les anàlisis de sang i, per homologia, de saliva i orina.

- e) Si l'estudi utilitza una font de dades existent, com ara arxius electrònics de salut, s'ha d'indicar tota la informació pertinent sobre la validesa del registre i la codificació de les dades.

4.2.7 Grandària de la mostra

- a) La grandària de la mostra ha de ser suficient per assolir l'objectiu principal de l'estudi i ha d'estar justificada científicament i/o en funció del poder estadístic que s'utilitzi.
- b) Cal detallar les assumpcions estadístiques establertes per mesurar la mostra (errors alfa i beta, poder estadístic, magnitud de la diferència assumida, hipòtesi unilateral o bilateral, etc.).
- c) Cal detallar els motius i justificar el percentatge de pèrdues que es preveu durant el seguiment de la població.
- d) En el cas que la mostra no sigui prou elevada perquè no hi ha prou pacients que compleixin les condicions per ser reclutats, cal justificar la viabilitat de l'estudi.
- e) Si es tracta d'un estudi amb l'objectiu d'analitzar la incidència de reaccions adverses poc freqüents, la grandària de la mostra ha de ser congruent amb la incidència detectada dels mateixos efectes adversos en els assaigs clínics.

4.2.8 Gestió i notificació de les reaccions adverses

El protocol ha de recollir com es gestionen i notifiquen les reaccions adverses. En aquest sentit, cal recordar que:

- a) Pels estudis catalogats com a EPA-SP, EPA-AS o EPA-LA, les sospites de reaccions adverses greus que es produeixin durant l'estudi s'han de notificar al punt de contacte en matèria de farmacovigilància de la Comunitat Autònoma on exerceixi l'activitat el professional sanitari que notifiqui el cas, en un termini de 15 dies naturals des que va tenir coneixement de la sospita de reacció adversa. A Catalunya, podeu accedir al punt de contacte clicant [aquí](#).
- b) La notificació s'ha d'efectuar obligatòriament de forma electrònica si els promotors són una companyia farmacèutica, per part de la persona responsable de farmacovigilància i ha de seguir les instruccions publicades per l'AEMPS.

- c) En el cas que el promotor sigui un grup de professionals (societats científiques), poden optar o bé per la targeta groga al centre autonòmic de farmacovigilància corresponent, i indicar en les observacions el nom i el codi de l'estudi, o bé a través del portal SINAEM de l'AEMPS. A Catalunya, podeu accedir al sistema de notificació de targeta groga clicant [aquí](#).
- d) Si el promotor és un professional sanitari ha de notificar les sospites de reaccions adverses a través de la targeta groga al centre autonòmic de farmacovigilància corresponent, i indicar-hi igualment el nom i el codi de l'estudi. A Catalunya, podeu accedir al sistema de notificació de targeta groga clicant [aquí](#).
- e) En un estudi postautorització amb diversos medicaments on el promotor és el titular de l'autorització de comercialització (TAC) d'algun d'aquests productes, el promotor no està obligat a notificar al Sistema Espanyol de Farmacovigilància les sospites de reacció adversa greu pels quals no és TAC. En tot cas, han de remetre la informació al TAC, i indicar-hi sempre que l'esdeveniment correspon a un EPA i el codi d'estudi corresponent. El TAC és qui ho ha de notificar, i ha d'especificar el codi de l'estudi.
- f) Cal que el protocol reculli els criteris pels quals considera un esdeveniment com a sospita de reacció adversa.

4.2.9 Pla de treball

- a) S'ha de descriure com es durà a terme el monitoratge periòdic de l'estudi per part dels promotors per tal de garantir la fiabilitat de les dades obtingudes durant l'estudi.
- b) S'ha de descriure la cronologia prevista per l'estudi. Com a mínim, el protocol ha d'incloure:
 - La data d'inici prevista de la recollida de dades.
 - La data final prevista de la recollida de dades.
 - La data d'elaboració dels informes de seguiment. Pels estudis EPA-LA, EPA-SP i EPA-AS, els promotors han d'enviar un informe de seguiment anual.
 - La data d'elaboració de l'informe final. Per a tots els estudis postautorització, els promotors han de remetre un informe final a l'AEMPS i als òrgans competents de les CCAA en què s'hagi efectuat l'estudi entre els 3 i els 6 mesos després d'haver-lo finalitzat.

4.2.10 Aspectes ètics

Aquests estudis s'han de dur a terme respectant els drets fonamentals de la persona i els postulats ètics que afecten la investigació biomèdica en humans, seguint els continguts marcats en la Declaració d'Hèlsinki i posteriors actualitzacions. De fet, els estudis que han

d'avaluar l'AEMPS i les CCAA han de comptar prèviament amb el dictamen favorable d'un Comitè Ètic d'Investigació Clínica (CEIC) acreditat a Espanya. D'aquesta manera, en el protocol, s'han de garantir els apartats següents:

- a) Una avaluació dels beneficis-riscos que comporta per als subjectes de la investigació.
- b) Un full d'informació als pacients i el formulari de consentiment informat.
- c) La confidencialitat de les dades.
- d) La interferència en els hàbits de prescripció dels metges.

5 Procediment administratiu per autoritzar un estudi postautorització

L'Ordre SAS/3470/2009, de 16 de desembre, per la qual es publiquen les directrius sobre estudis postautorització de tipus observacional per a medicaments d'ús humà, estableix els procediments administratius per als estudis postautorització de tipus observacional. Aquest apartat pretén aclarir quins són els passos que cal seguir des de l'inici del tràmit i en funció del tipus d'estudi postautorització.

5.1 Sol·licitud de classificació de l'estudi a l'AEMPS

L'AEMPS duu a terme una classificació prèvia de tots els estudis clínics o epidemiològics no aleatoritzats efectuats en ésser humans i en què el medicament és el factor d'exposició fonamental investigat.

Per poder disposar d'aquesta classificació, el promotor ha d'aportar:

- El formulari de sol·licitud de classificació d'estudis postautorització de tipus observacional i la documentació que s'hi detalla en funció de l'estudi. Els promotors han de proposar una categoria per al seu estudi entre les descrites en l'apartat 3 d'aquest document. Podeu descarregar aquest document en l'enllaç següent:

<http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/estudiosPostautorizacion.htm>

- El protocol complet de l'estudi.

Aquesta documentació es pot presentar de diferents maneres:

- a) Presentació telemàtica de sol·licitud de classificació a través de correu electrònic (farmacoepi@aemps.es). A la sol·licitud s'han d'adjuntar els documents necessaris per dur a terme la classificació corresponent.
- b) Presentació del formulari de sol·licitud i documentació relacionada en format paper o en format electrònic (CD, DVD o llapis de memòria USB), adreçat a la Divisió de Farmacoepidemiologia i Farmacovigilància de l'AEMPS, a través del Registre de l'AEMPS.

L'AEMPS n'efectuarà la classificació en el termini màxim de 30 dies naturals des de la data de recepció.

5.2 Procediment per autoritzar un estudi postautorització

En funció de la classificació atorgada per l'AEMPS, el procediment administratiu per a cadascun dels estudis postautorització és diferent. A continuació, s'exposen els diferents procediments en funció del tipus d'estudi.

5.2.1 Autorització d'un EPA-LA

Tipus d'autorització: aquest tipus d'estudi necessita únicament l'autorització per part de l'AEMPS, després d'obtenir el dictamen favorable d'un CEIC acreditat.

Documentació que cal presentar: una vegada s'hagi obtingut la classificació com a EPA-LA, cal presentar a la mateixa AEMPS la documentació següent (en format paper i electrònic) adreçada a la Divisió de Farmacoepidemiologia i Farmacovigilància:

- Carta de presentació, indicant-hi les dades de contacte dels sol·licitants.
- Si el promotor no es qui ho sol·licita, cal un document de delegació de responsabilitats.
- Formulari resum del protocol.
- Protocol complet (amb annexos i quadern de recollida de dades).
- Dictamen favorable d'un CEIC.
- Acreditació documental que l'autoritat competent ha requerit l'estudi i que es mostra conforme amb el protocol, o bé que l'estudi forma part del pla de gestió de riscos.
- Llistat de CCAA, centres sanitaris i investigadors.
- Si es pretén efectuar l'estudi en altres països cal especificar la situació de l'estudi en aquests països.

Terminis de resolució: l'AEMPS avaluarà la pertinença de l'estudi i resoldrà favorablement o desfavorable en un termini màxim de 60 dies naturals des de la recepció de la documentació. Si passat el termini l'AEMPS no ha emès un informe desfavorable, l'estudi es considerarà aprovat (silenci positiu).

Observacions:

- a) Una vegada l'AEMPS hagi autoritzat l'estudi, s'ha de contractar la posada en marxa de l'estudi amb els centres sanitaris on s'hagi de dur a terme, seguint els requisits establerts per cada Comunitat Autònoma.
- b) Pels EPA-LA que formin part del pla de gestió de riscos, és necessari que se sol·liciti l'autorització de l'estudi de forma independent a la presentació del pla de gestió de riscos a l'AEMPS.

5.2.2 Autorització d'un EPA-AS

Tipus d'autorització: aquest tipus d'estudi necessita una resolució per part de l'AEMPS a partir d'un informe preceptiu i favorable del Comitè de Coordinació d'Estudis Postautorització (CEPA), un comitè format per un representant de l'AEMPS i un de cadascuna de les CCAA, experts en estudis postautorització.

Documentació que cal presentar: una vegada obtinguda la classificació com a EPA-AS, cal presentar a la secretaria del CEPA (Divisió de Farmacoepidemiologia i Farmacovigilància de l'AEMPS) la documentació següent (en format paper i electrònic):

- Formulari resum del protocol.
- Protocol de l'estudi complet.
- Dictamen favorable d'un CEIC.

Terminis de resolució: el CEPA emetrà un informe sobre la sol·licitud d'autorització de l'estudi, corresponent a l'AEMPS, d'acord amb el pronunciament del CEPA. La resolució s'emetrà en un termini de 30 dies naturals des de la sol·licitud d'autorització. Si transcorregut aquest termini l'AEMPS no ha emès un informe desfavorable, l'estudi es considerarà aprovat (silenci positiu).

Observacions: El promotor informarà als responsables de les entitats proveïdores de serveis sanitaris en què es vulgui dur a terme l'estudi i els lliurarà una còpia del protocol i dels documents que n'acreditin l'aprovació. Posteriorment, es gestionarà i formalitzarà el contracte en cada centre on es vulgui dur a terme l'estudi.

5.2.3 Autorització d'un EPA-SP

Tipus d'autorització: quan s'hagi classificat l'estudi com a EPA-SP, cadascuna de les CCAA en què s'hagi d'efectuar l'estudi l'ha d'autoritzar.

Tràmits que cal dur a terme si l'estudi s'efectua a Catalunya:

- A qui s'ha d'adreçar la documentació?

Departament de Salut
Direcció General d'Ordenació i Regulació Sanitàries
Servei d'Ordenació i Qualitat Farmacèutiques
Travessera de les Corts, 131-159
Pavelló Ave Maria. Planta 0. Ala Sud
08028 Barcelona

- Quina documentació cal presentar?
 - a) Original i còpia de la sol·licitud per dur a terme estudis postautorització o, si escau, original i còpia de l'escrit de presentació de l'estudi.
Podeu obtenir el model de sol·licitud fent clic [aquí](#).
 - b) Protocol complet en format paper i electrònic, d'acord amb el que s'estableix en el punt 4 d'aquest document.
 - c) Dictamen favorable d'un CEIC.
 - d) Document emès per l'AEMPS amb la classificació de l'estudi.
- Quins passos cal seguir?
 - a) Empleneu la [sol·licitud](#) per dur a terme estudis postautorització.
 - b) Presenteu tota la documentació al registre general, on us en lliuraran una còpia amb el segell de registre d'entrada.
 - c) En el moment en què se us notifiqui per correu postal l'admissió a tràmit de la sol·licitud, s'adjuntarà la notificació de liquidació de taxes perquè pagueu la taxa pels serveis de tramitació i resolució de les sol·licituds d'autorització dels estudis de postautorització observacionals prospectius amb medicaments que es vulguin dur a terme en centres sanitaris de la xarxa d'utilització pública de Catalunya.

Terminis de resolució: els òrgans competents de les CCAA avaluaran la pertinença de l'estudi i n'emetraran la resolució favorable o desfavorable en un termini màxim de 90 dies naturals des de la recepció de la documentació. Si transcorregut el termini la CA corresponent no ha emès un informe desfavorable, l'estudi es considerarà aprovat (silenci positiu).

Observacions: El promotor informarà als responsables de les entitats proveïdores de serveis sanitaris en què es vulgui dur a terme l'estudi i els lliurarà una còpia del protocol i dels documents que n'acreditin l'aprovació. Posteriorment, es gestionarà i formalitzarà el contracte en cada centre on es vulgui dur a terme l'estudi.

5.2.4 Autorització d'un EPA-OD

Tipus d'autorització: una vegada l'AEMPS hagi classificat un estudi com a EPA-OD no necessita la seva autorització ni la dels òrgans competents de les CCAA on es vulgui dur a terme.

Documentació que cal presentar: El promotor ha de presentar a l'AEMPS la documentació següent (en format paper i electrònic) adreçada a la Divisió de Farmacoepidemiologia i Farmacovigilància:

- Formulari resum del protocol.
- Protocol de l'estudi complet.
- Dictamen favorable d'un CEIC.

Si per a la classificació s'ha presentat tota aquesta documentació, no es demanarà cap tràmit addicional.

Terminis de resolució: no hi ha resolució.

Observacions: El promotor informarà als responsables de les entitats proveïdores de serveis sanitaris on es vulgui dur a terme l'estudi i els lliurarà còpia del protocol i dels documents que n'acreditin l'aprovació. De la mateixa manera, aquests documents es lliuraran al Departament de Salut, quan se'ls demani. La gestió i formalització del contracte es duran a terme en funció dels requisits específics de cada Comunitat Autònoma.

5.2.5 Autorització d'un No-EPA

Tipus d'autorització: un cop l'AEMPS hagi classificat un estudi com a No-EPA no cal que l'autoritzi, ni tampoc els òrgans competents de les CCAA on es vulgui dur a terme.

Documentació que cal presentar: no cal presentar cap documentació addicional que ja s'hagi presentat per a la classificació, però sí és necessari presentar l'estudi a un CEIC acreditat i obtenir-ne el dictamen favorable.

Terminis de resolució: no hi ha resolució.

Observacions: El promotor informarà als responsables de les entitats proveïdores de serveis sanitaris on es vulgui dur a terme l'estudi i els lliurarà còpia del protocol i dels documents que n'acreditin l'aprovació. De la mateixa manera, aquests documents es lliuraran al Departament de Salut quan se'ls demani. Posteriorment, es gestionarà i formalitzarà el contracte en cada centre on es vulgui dur a terme l'estudi.

6 Seguiment dels estudis postautorització

6.1 Inici de l'estudi

Per poder iniciar qualsevol estudi postautorització és necessari formalitzar el contracte entre el promotor i els responsables de l'entitat proveïdora de serveis sanitaris on es durà a terme l'estudi o el vist-i-plau del director del centre, d'acord amb els procediments específics de cada centre.

El promotor comunicarà la data efectiva d'inici de l'estudi (si no ve indicada en el protocol) a la Direcció General d'Ordenació i Regulació Sanitàries del Departament de Salut (si l'estudi es realitza a Catalunya) i a l'AEMPS.

6.2 Presentació d'esmenes al protocol

Quan una esmena al protocol sigui rellevant, és a dir, quan afecti a aspectes fonamentals de l'estudi tals com els objectius, la metodologia o els aspectes ètics, el nou protocol haurà de ser avaluat pel CEIC que, inicialment, informà favorablement sobre l'estudi.

Seguidament, es sol·licitarà l'autorització administrativa a l'organisme que correspongui en funció del tipus d'estudi.

En el cas de les esmenes rellevants en un EPA-SP, a més de la nova versió del protocol, caldrà adjuntar un informe resum amb les modificacions realitzades i la seva justificació. En el cas que les esmenes no siguin rellevants no és necessari presentar una nova versió del protocol però sí l'informe justificatiu.

En cas de dubte sobre la consideració d'una esmena, es pot realitzar la consulta a l'AEMPS a través de l'adreça de correu electrònic farmacoepi@aemps.es.

6.3 Informes de seguiment i final

Pels estudis EPA-LA, EPA-SP i EPA-AS, el promotor haurà d'enviar un informe de seguiment anual, o abans si així es sol·licités. Igualment, el promotor haurà d'informar de manera immediata sobre qualsevol incidència rellevant (interrupció, problema greu de seguretat, etc) que es produeixi durant l'estudi. Aquestes comunicacions s'han de presentar tant a la Direcció General d'Ordenació i Regulació Sanitàries del Departament de Salut (si l'estudi es realitza a Catalunya) com a l'AEMPS.

Per a tots els estudis postautorització, el promotor ha d'enviar un informe final, entre els tres i els sis mesos posteriors a la finalització de l'estudi, tant a la Direcció General

d'Ordenació i Regulació Sanitàries del Departament de Salut (si l'estudi es realitza a Catalunya) com a l'AEMPS.

6.4 Arxiu dels documents de l'estudi

El promotor i l'investigador han de conservar tota la documentació i material essencial de l'estudi durant almenys cinc anys posteriors a la finalització de l'estudi, o durant un període major si així ho disposessin altres requisits aplicables.

Els documents i materials essencials s'hauran d'arxivar de manera que es pugui posar fàcilment a disposició de les autoritats competents, en cas que aquestes ho sol·licitin.

La història clínica de cada pacient de l'estudi s'haurà de custodiar d'acord amb el que disposa la Llei 41/2002, de 14 de novembre, bàsica reguladora de l'autonomia del pacient i de drets i obligacions en matèria d'informació i documentació clínica i d'acord amb el període màxim establert per l'hospital, institució o consulta privada. Així mateix, s'ha de contemplar el disposat en la normativa de protecció de dades de caràcter personal.

Tots els canvis de titularitat de les dades, documents i materials s'hauran de documentar. El nou titular assumirà les responsabilitats de les tasques d'arxiu i conservació de les dades.

7 Enllaços d'interès

- Informació per tramitar la sol·licitud d'avaluació d'un estudi postautorització a Catalunya:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/recerca/estudis-de-postautoritzacio-amb-medicaments/>

- Informació sobre estudis postautorització publicada per l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris:

<http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/estudiosPostautorizacion.htm>