

Información sobre los requisitos de evaluación de estudios observacionales con medicamentos (EOM) al CEIm-Parc de Salut MAR

Conceptos básicos sobre los EOM:

Criterios para confirmar que un estudio es un EOM:

1. Que se trate de una investigación que implique la recogida de datos individuales de los sujetos participantes.

Toda investigación que implique la recogida o extracción de datos de pacientes individuales por motivo del estudio, así como todo estudio que implique una recogida de datos directa de los pacientes, como una encuesta.

No sería un EOM un estudio en el que la información sobre los sujetos participantes se recoge de forma ya agregada.

2. Que los datos sean relativos a la salud de personas

Cumpliría esta condición un estudio en que se registre para el sujeto participante, si es atendido en determinado centro sanitario, si recibe o no un determinado tratamiento, si está o no diagnosticado de una determinada enfermedad o proceso, si presenta o no alguna alteración de parámetros clínicos o analíticos, o si tiene cualquier factor de riesgo de enfermedad. La selección de sujetos candidatos a participar en un estudio en base a criterios que implican características del estado de salud también tendría la misma consideración de “dato relativo a la salud”.

3. Que NO cumpla cualquiera de las condiciones requeridas para ser considerado ensayo clínico

Un EOM debe cumplir todas las siguientes condiciones:

- a) La asignación al sujeto participante a una estrategia terapéutica determinada no se decide de antemano, o bien forma parte de la práctica clínica habitual.
- b) La decisión de prescribir los medicamentos objeto del estudio es independiente de la decisión de incluir al sujeto en el estudio. Es decir, los requisitos del protocolo relativos al diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes incluidos en el estudio deben ser compatibles con la práctica clínica habitual en España para ese mismo tipo de paciente.
- c) No se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos participantes que van más allá de la práctica clínica habitual.

4. Que se realice con alguno de los propósitos relacionados con medicamentos:

- o Sobre el concepto de medicamento:
 - ✓ Medicamentos legalmente reconocidos referidos en el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio
 - ✓ Los alérgenos o autovacunas indicadas en alergología no están autorizados como medicamentos, pero el criterio de la AEMPS hasta la fecha ha sido considerar los estudios con dichos productos (tanto ensayos clínicos como estudios observacionales) como estudios con medicamentos.
 - ✓ Otros productos para los cuales la AEMPS ha establecido su uso como medicamentos de uso humano, como es el caso del plasma rico en plaquetas.
- o Sobre los propósitos de los estudios relacionados con los medicamentos:

- ✓ Analizar cualquier tipo de variable subrogada de efectividad o seguridad, incluyendo la propia validación de las variables de efecto.
- ✓ Evaluar grupos terapéuticos, líneas de tratamiento con medicamentos, tratamientos farmacológicos en general. Se consideran dentro de los EOm aunque no se analicen los resultados obtenidos de efectividad o seguridad de principios activos concretos.
- ✓ Analizar factores que modifican la adherencia, la farmacocinética o farmacodinámica de los medicamentos.
- ✓ Analizar biomarcadores con el propósito de definir con mayor precisión, y por tanto optimizar, la efectividad o seguridad de los medicamentos, siempre que formen parte de la práctica clínica habitual.
- ✓ Evaluar la efectividad de las medidas de farmacovigilancia, es decir, de las medidas consistentes en cambios en las condiciones de uso establecidas en ficha técnica (o las consecuencias de la retirada de un medicamento del mercado), que las agencias reguladoras de medicamentos han tomado para asegurar la relación beneficio-riesgo favorable de los medicamentos.
- ✓ Describir o analizar la utilización de los medicamentos, si cumplen lógicamente el resto de criterios para ser un EOm. A este respecto, se incluyen determinados programas que ponen en marcha las compañías farmacéuticas (programas de apoyo a pacientes), si prevén el registro de información sobre la utilización de medicamentos mediante contactos planificados con los pacientes

NO se trataría de un EOm si el propósito del estudio fuera:

- ✓ Estudiar el impacto en la salud del paciente de productos nutricionales, cosméticos, productos sanitarios, herramientas informáticas (aplicaciones, dispositivos), o estrategias de educación para la salud, siempre que no se propongan estudiar el efecto de estas intervenciones sobre la eficacia o la seguridad de algún medicamento.
- ✓ - Estudios en los que se recoja información sobre medicamentos, pero cuyo objetivo es validar determinadas herramientas para mejorar el diagnóstico o el seguimiento de los pacientes, tales como cuestionarios, o aplicaciones informáticas. Es decir, no será un EOm siempre que se validen las propias herramientas, y que no propongan como objetivo (principal o secundario, véase más adelante) estudiar el impacto del uso de estas herramientas sobre la efectividad o la seguridad de medicamentos.
- ✓ Si ninguno de los objetivos corresponde a medicamentos, el estudio no será un EOm. Si solo uno entre muchos objetivos secundarios se refiere a medicamentos, y dicho objetivo aborda aspectos generales de los tratamientos del paciente, incluidos los farmacológicos, pero no desagrega los análisis por principios activos concretos, el CEIm puede considerar que no es un EOm

EOm de seguimiento prospectivo:

Cuando haya un seguimiento de los sujetos participantes: en el protocolo se refleja que se registran longitudinalmente en el tiempo los acontecimientos (exposición a un medicamento u otro factor, acontecimientos clínicos o de laboratorio, diagnósticos, terapéuticos, etc.) que constituirán las variables para los análisis previstos.

El protocolo de un EOm de seguimiento prospectivo debe expresar explícitamente los procedimientos que se emplearán para garantizar que la realización del estudio no modifica los hábitos de prescripción por el médico o de dispensación por el farmacéutico.

No son estudios de seguimiento prospectivo los siguientes:

- ✓ Los diseños de tipo transversal o estudios de prevalencia.
- ✓ Los estudios de casos y controles, o los estudios de caso-población, con identificación de casos hospitalarios o extrahospitalarios (estudios con fuentes primarias)
- ✓ Los estudios que se realizan solo con fuentes de información secundaria, los que utilizan bases de datos de historias clínicas electrónicas o registros específicos de enfermedad ya

establecidos, siempre que el periodo completo del estudio (es decir, hasta el fin de seguimiento del último paciente) haya transcurrido ya antes de que el investigador extraiga la información.

1. Periodicidad de las reuniones

El CEIm-Parc de Salut MAR realiza habitualmente dos reuniones mensuales, excepto en el mes de agosto. Puede consultar las fechas de reunión en el calendario anual.

2. Presentación de una solicitud inicial de evaluación

La **solicitud de evaluación inicial de un EOm**, según las disposiciones establecidas en el **Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano**, deberá ir acompañada de los siguientes **documentos**:

- **Protocolo y resumen (ver anexo al final de este documento)**

Protocolo completo, adaptado en la medida de lo posible a la estructura y contenido que se detalla en el anexo I del real decreto. Podrá ser aceptado en inglés, con un resumen en la lengua oficial del Estado. Se indicará su versión y fecha.

- **Hoja de información al participante y consentimiento informado (HIP/CI), o justificación de la exención al consentimiento informado.**

La HIP/CI se tiene que presentar en castellano y catalán, con versión y fecha.

NOTA: toda solicitud de exención al consentimiento informado debe estar justificada para su valoración por parte del comité. Esta justificación puede incluirse en el apartado de aspectos éticos del protocolo, o presentarse en un documento independiente.

- **Listado de investigadores de cada uno de los centros sanitarios en los que se propone realizar el estudio y número de sujetos participantes que se pretenden incluir en cada comunidad autónoma.** Si el estudio se prevé realizar en otros países, **listado de países.**

- **Memoria económica**

Fuentes de financiación del estudio y compensaciones previstas para los sujetos participantes e investigadores, en su caso. En caso de tratarse de una investigación clínica sin ánimo comercial, el promotor deberá presentar una declaración responsable firmada por el promotor y por el investigador coordinador de que el estudio cumple con todas las condiciones referidas en el párrafo e) del artículo 2.2 del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre.

- **Formulario/Cuaderno de recogida de datos**

- **Delegación de tareas (cuando proceda)**

En caso de que la solicitud no la presente el promotor, esta deberá incluir un documento que indique las tareas delegadas por el promotor a la persona o empresa que actúa en su nombre.

- **En su caso, documentación de la aprobación del protocolo por el órgano correspondiente, en el caso de estudio impuesto al titular de autorización de comercialización de un medicamento por la autoridad nacional competente o la Comisión Europea.**

Documentación local:

- **Formulario de solicitud** de evaluación de estudios al CEIm – PSMAR (disponible en la web)
- **Compromiso del investigador principal del centro**
- **Curriculum Vitae del investigador principal del centro**

- Procedimientos y materiales para el reclutamiento de los sujetos, si hubiera.
- Datos fiscales para la emisión de factura o solicitud de exención de tasas al comité (los estudios sin ánimo comercial exentos de cualquier pago de tasas)
- Para los **estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo se deberá presentar la resolución de la Comunidad Autónoma.**

3. Presentación de una solicitud de evaluación de una modificación sustancial

De acuerdo a las definiciones establecidas en el RD 957/2020 se considera una modificación sustancial todo cambio, a partir de la obtención del dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos:

- De cualquier aspecto del estudio observacional que pueda tener repercusiones importantes en la seguridad, bienestar físico o mental de los sujetos participantes, como cambios en la HIP/CI relacionados con aspectos de la seguridad.
- La inclusión de nuevas fuentes de financiación.
- De cualquier aspecto del estudio observacional que pueda afectar a los resultados obtenidos en el estudio y a su interpretación, como:
 - o Cambios en los objetivos principales o secundarios del estudio.
 - o Cambios en la población de estudio.
 - o Cambio en las fuentes de información y en los métodos de recogida de datos.
 - o Cambios en la definición de exposición principal.
 - o Cambios en la definición de la variable de resultado principal.
 - o Cambios en el tiempo de seguimiento de los sujetos participantes.

La solicitud debe incluir la siguiente **documentación**:

- **Carta de presentación** de la enmienda identificando que se trata de un EOM, indicando el nº de enmienda y la fecha, un resumen y justificación de los cambios realizados, e índice de los documentos que se adjuntan.
- Documentos modificados en control de cambios.
- Documentos definitivos con nueva versión y fecha.
- Documentos justificativos de cada una de las modificaciones en cada documento, incluyendo una evaluación de los riesgos y beneficios que se derivan de la modificación sustancial.

También se consideran modificaciones sustanciales los **cambios de investigador principal y la ampliación de centros.**

El promotor deberá mantener un **registro** de las **modificaciones no sustanciales** del protocolo. En el caso de que se solicite posteriormente una modificación sustancial, deberán figurar en la documentación de la misma las modificaciones no sustanciales. También deberá disponerse de documentación sobre las modificaciones no sustanciales en el archivo maestro del estudio.

4. Solicitud de evaluación al CEIm y validación de la solicitud

La presentación de una solicitud de evaluación inicial o de una modificación sustancial de un EOM podrá ser cualquier día del mes, en formato electrónico.

Toda la documentación presentada debe identificarse con versión y fecha, y presentarse en **formato .pdf** en una **carpeta .zip por correo electrónico** a ceic-psmar@imim.es.

Se confirmará el registro de la documentación con la asignación de un **número de expediente interno** mediante el acuse de recibo, en un plazo de 10 días naturales (validación). Si se solicita una subsanación, el promotor o solicitante dispondrá de 10 días naturales para dar respuesta. Si transcurrido este tiempo el promotor no ha presentado la documentación requerida, se entenderá por desistida la solicitud.

5. Evaluación y emisión del dictamen

El Comité evaluará la documentación correspondiente, y emitirá un **dictamen en el plazo de treinta días naturales** desde la fecha en que hubiera validado la solicitud.

El CEIm podrá solicitar **acleraciones al promotor** del estudio, en cuyo caso se interrumpirá el plazo de emisión del dictamen hasta su efectivo cumplimiento por el promotor o, en su defecto, hasta el transcurso del plazo concedido. De no obtenerse respuesta en el plazo indicado, el CEIm emitirá un dictamen desfavorable a la realización del estudio.

Cualquier modificación sustancial del protocolo de un EOM estará sometida a los mismos requisitos previos que fueron necesarios a su inicio, y deberá obtener el dictamen favorable del Comité.

El informe de evaluación del Comité se referirá a:

- **Dictamen favorable**
- **Informe sobre la solicitud de información suplementaria (acleraciones):** se enviará un informe con comentarios acerca de los aspectos éticos, metodológicos y legales del proyecto.

La **respuesta** a los comentarios se presentará en un **plazo de 15 días naturales**, e incluirá:

- Carta de respuesta en estructura de pregunta – respuesta.
- Documentos en control de cambios
- Documentos en versión definitiva

NOTA: En caso de no respuesta en el plazo establecido el expediente se cerrará como denegado.

- **Informe de denegación:** se enviará un informe donde se exponen los motivos por los cuales no se aprueba el estudio. El investigador podrá solicitar una nueva evaluación del estudio atendiendo a las mejoras solicitadas por el comité.

El plazo de tiempo máximo desde la presentación de la solicitud hasta la emisión del dictamen depende de si se requiere subsanación o petición de aclaraciones durante el procedimiento:

- En caso de no ser necesario solicitar subsanación de la documentación ni petición de aclaraciones, el plazo máximo será de 40 días naturales (10 + 30) para la emisión del dictamen.
- En el caso de solicitar subsanación de documentación, pero no de aclaraciones, el plazo máximo para emitir dictamen será de 50 días naturales.
- En el supuesto de que el CEIm solicite aclaraciones tras la evaluación, pero no se requiera subsanación de documentación, el tiempo máximo para emitir dictamen será de 52 días naturales.
- En el caso de tener que solicitar subsanación de documentación y haberse solicitado aclaraciones, el plazo máximo para emitir dictamen por el CEIm será de 62 días naturales.

6. Seguimiento de los EOM

El promotor/investigador principal de un estudio aprobado por el comité tiene la responsabilidad de informar regularmente sobre la marcha del mismo hasta su finalización, e informar de cualquier circunstancia relevante acontecida durante la realización del estudio, especialmente la presencia de acontecimientos adversos graves o inesperados y la resolución de los mismos.

Este seguimiento se realiza mediante el envío de notificaciones al comité:

- Notificación de la fecha de inicio y final del estudio en España.
- Fecha fin de reclutamiento en España
- La fecha de cancelación o finalización prematura/anticipada del estudio.
- La fecha de finalización global (en caso de EOm internacionales).
- Notificar el cierre de los centros.
- Comunicación de sospechas de reacciones adversas **
- Notificación sobre desviaciones al protocolo, cambio de persona de contacto, etc.
- Notificación sobre la interrupción de un estudio
- Comunicación a la AEMPS y al CEIm de información de seguimiento y resultados del estudio. Se aceptan como informe las publicaciones derivadas del estudio y/o resumen de los resultados, en un plazo de un año tras la finalización del estudio.

Este proceso de seguimiento se realiza en cumplimiento de las normas éticas y legales aplicables.

** Los promotores de estudios observacionales con medicamentos, no titulares de autorización de comercialización, deben realizar la notificación de sospechas de reacciones adversas a través del formulario <https://www.notificaram.es>

Guía para notificar sospechas de reacciones adversas dirigidas a promotores de estudios observacionales con medicamentos de uso humano, no titulares de autorización de comercialización, disponible en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/instrucciones-notificar-promotor-EPA-no-TAC2.pdf?x48990>

7. Garantías de transparencia e información

El promotor llevará a cabo la **publicación en el Registro español de estudios clínicos (REec)** de la información sobre los estudios observacionales con medicamentos:

- a) Será obligatoria para los EOm de seguimiento prospectivo y voluntaria para el resto de EOm.
- b) El responsable de la publicación de la información del estudio en REec es el promotor (Art. 9.1) del Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre. La solicitud de inscripción en REec se realizará a través de la plataforma GESTO (<https://gesto.aemps.es/>).
- c) La información a publicar al inicio del estudio incluirá, al menos, el título, el promotor, los medicamentos objeto del estudio, el objetivo principal y las fuentes de financiación.
- d) La solicitud de inscripción en REec a través de GESTO se realizará como máximo a los 15 días hábiles a partir de la fecha de inicio del estudio
- e) Se deberá actualizar la información en caso de verse afectada por modificaciones sustanciales.
- f) Una vez finalizado el estudio, el promotor aportará información sobre los resultados (positivos o negativos), ya sea mediante un resumen de resultados o mediante una referencia bibliográfica de la publicación científica.
- g) En el caso de cancelación con finalización prematura del estudio, el promotor dispondrá de tres meses a partir de dicha fecha para incorporar en REec a través de GESTO dicha información.

<https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>



CEIm – Parc de Salut Mar

<https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/Instrucciones-GESTO-REEC.pdf?x48990>

8. Horario de la Secretaría

El **horario** de atención de la secretaría es de 9h a 15h de lunes a jueves y de 8h a 14h los viernes.

Personas de contacto:

- **Secretaria técnica:** Sra. Cristina Llop Julià
- **Secretaria administrativa:** Sra. Esther Catalán Suárez

Teléfono: 93 316 06 79 – 93 316 06 77

Fax: 93 316 06 36

e-mail: ceic-psmar@imim.es

web: <https://www.imim.es/comitesetics/ceic/index.html>

Localización de la secretaría:

Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (edifici PRBB)
1ª planta, oficina 163.05
C/ Doctor Aiguader, 88
08003 Barcelona

ANEXO I del Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano.

Estructura recomendada y contenido del protocolo

1. **Título** del estudio.
2. **Promotor** del estudio: nombre, dirección y datos de contacto.
3. **Responsables del estudio**: nombres, títulos, grados, especialidad, lugar de trabajo y direcciones de todos los responsables, incluyendo el investigador coordinador, con una lista de todas las entidades colaboradoras primarias y demás ubicaciones pertinentes del estudio.
4. **Resumen**: resumen del protocolo del estudio, que tendrá las siguientes partes:
 - a) Título y subtítulos, con la versión y la fecha del protocolo, nombre y apellido del autor principal y organismo para el que trabaja.
 - b) Justificación y contexto.
 - c) Hipótesis y objetivos de la investigación.
 - d) Diseño del estudio.
 - e) Población.
 - f) Variables.
 - g) Fuentes de los datos.
 - h) Tamaño del estudio.
 - i) Análisis de los datos.
 - j) Etapas y calendario.
5. **Modificaciones y actualizaciones**: toda modificación sustancial del protocolo del estudio después del inicio de la recogida de los datos, con su justificación, la fecha y la indicación de la sección del protocolo que se ha visto afectada.
6. **Etapas**: cuadro con el calendario previsto para, al menos, las siguientes etapas:
 - a) Inicio de la recogida de datos.
 - b) Final de la recogida de datos.
 - c) Informes de situación del estudio, si procede.
 - d) Informes intermedios de los resultados del estudio, si procede.
 - e) Informe final de los resultados del estudio.
7. **Justificación y contexto**.
8. **Hipótesis y objetivos** de la investigación: objetivos primarios y secundarios.
9. **Métodos de investigación** (descripción de los métodos de investigación):
 - a) Diseño del estudio: elementos clave del diseño del estudio y justificación de tal opción. Además, cuando se trate de un estudio observacional con medicamentos de seguimiento prospectivo, el protocolo deberá expresar explícitamente los procedimientos que se emplearán

para garantizar que la realización del estudio no modifica los hábitos de prescripción por el médico o de dispensación por el farmacéutico.

b) Entorno: población del estudio (personas, lugar, período) y criterios de selección, con justificación de los criterios de inclusión y exclusión. Si se procede a muestrear una población fuente, descripción de esta y de los métodos de muestreo.

c) Variables: de exposición, de efecto o resultado (primario y secundarios), y otras variables.

d) Fuentes de datos: estrategias y fuentes de datos para determinar las exposiciones, los efectos y todas las demás variables pertinentes para los objetivos del estudio. Si el estudio utiliza fuentes de datos secundarias existentes, como archivos electrónicos de salud, o registros de pacientes, indicar toda información pertinente sobre la validez del registro y la codificación de los datos.

e) Tamaño muestral: tamaño muestral previsto, precisión deseada para las estimaciones y cálculo del tamaño muestral mínimo del estudio que permitan alcanzar los objetivos del estudio con una potencia estadística preestablecida.

f) Gestión de los datos.

g) Análisis de los datos.

h) Control de calidad.

i) Limitaciones de los métodos de investigación.

10. Protección de las personas sometidas al estudio: salvaguardias que permitan cumplir los requisitos nacionales y de la Unión Europea para garantizar el bienestar y los derechos de los sujetos participantes en estudios observacionales con medicamentos:

a) Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación, en su caso.

b) Consideraciones sobre información a los sujetos y consentimiento informado.

c) Confidencialidad de los datos: las condiciones de acceso y tratamiento de datos de carácter personal, incluyendo, en el caso de transmisión de los datos personales de pacientes españoles a un tercer Estado, acreditación del cumplimiento de la normativa europea sobre protección de datos de carácter personal. Cuando se trate de una investigación con datos anónimos o que se han sometido a un tratamiento de seudonimización se establecerá en el protocolo del estudio el procedimiento previsto para ello;

d) Interferencia con los hábitos de prescripción del médico: cuando se trate de un estudio observacional con medicamentos de seguimiento prospectivo, el protocolo deberá expresar específicamente los procedimientos que se emplearán para garantizar que la realización del estudio no modificará los hábitos de prescripción por el médico o de dispensación por el farmacéutico.

11. Gestión y notificación de reacciones adversas y demás eventos relevantes que aparezcan durante el estudio: el protocolo deberá incluir la especificación de los casos de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos objeto del estudio que, en su caso, deben ser registrados sistemáticamente por el profesional sanitario y por tanto transmitidos al promotor. Deberá asimismo recordar la importancia de comunicar el resto de sospechas de reacciones adversas que detecte el profesional en relación con cualquier medicamento en el transcurso del estudio, y de las vías para que realice su comunicación al Sistema Español de Farmacovigilancia.

12. Plan de trabajo (tareas, hitos y cronología del estudio).

13. Planes de difusión y comunicación de los resultados del estudio.

14. Referencias