

Nuevas directrices sobre EPA: Tipos de estudios y Procedimientos administrativos

César de la Fuente Honrubia

***División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia
AEMPS***

Esquema

- **1.- Tipos de Estudios**
- **2.- Procedimientos administrativos**
- **3.- Código y protocolo**
- **4.- Seguimiento**
- **5.- Responsabilidades**

1.- TIPOS DE ESTUDIOS

- EPA-LA:
 - Aquellos estudios que sean una condición establecida en el momento de la autorización de un medicamento, o bien constituya una exigencia de la autoridad competente para aclarar cuestiones relativas a la seguridad del medicamento, o forme parte del plan de gestión de riesgos

Art 19.5 RD 1344/2007 de farmacovigilancia

TIPOS DE ESTUDIOS

- EPA-AS:
 - Aquellos estudios observacionales de seguimiento prospectivo, promovidos por Autoridades Sanitarias o financiados con fondos públicos, para los que se establece un procedimiento simplificado para su autorización.

Art 19.6 RD 1344/2007 de farmacovigilancia

TIPOS DE ESTUDIOS

- EPA-SP:
 - Estudio en el que los pacientes se seleccionan por su exposición y se siguen durante el tiempo suficiente, siendo el periodo de estudio posterior al inicio de la investigación.
 - Se excluyen los estudios pertenecientes a las categorías anteriores
 - Se incluyen estudios con o sin grupo control
 - También incluye estudios cuyo seguimiento sea ambispectivo.
 - Estos estudios, por su diseño, son susceptibles de ser utilizados como instrumento para la inducción a la prescripción.

TIPOS DE ESTUDIOS

- EPA-OD:
 - Aquellos estudios cuyo diseño no corresponde a EPA observacional de seguimiento prospectivo
 - Serán aquellos estudios transversales o cuyo seguimiento sea retrospectivo (casos y controles, cohorte retrospectivo, etc...)

TIPOS DE ESTUDIOS

- Estudios observacionales No-EPA:
 - Aquellos estudios en los que el medicamento no es el factor de exposición fundamental investigado.
 - Estudios epidemiológicos de enfermedades



Clasificación Estudios

¿Diseño experimental u Observacional?

Experimental: Ensayo clínico

Observacional:

¿Medicamento factor de exposición fundamental investigado?

**No medicamento/s:
No-EPA**

**Si medicamento/s:
Estudio posautorización**

Si: EPA-LA

¿Ligado a la autorización? ¿Lo pide la EMEA o la AEMPS?

Es iniciativa del promotor: EPA

No: EPA-OD

¿Estudio de seguimiento prospectivo?

EPA Seguimiento prospectivo

Si: EPA-AS

¿Promovido AS? ¿Financiado fondos públicos?

No: EPA-SP

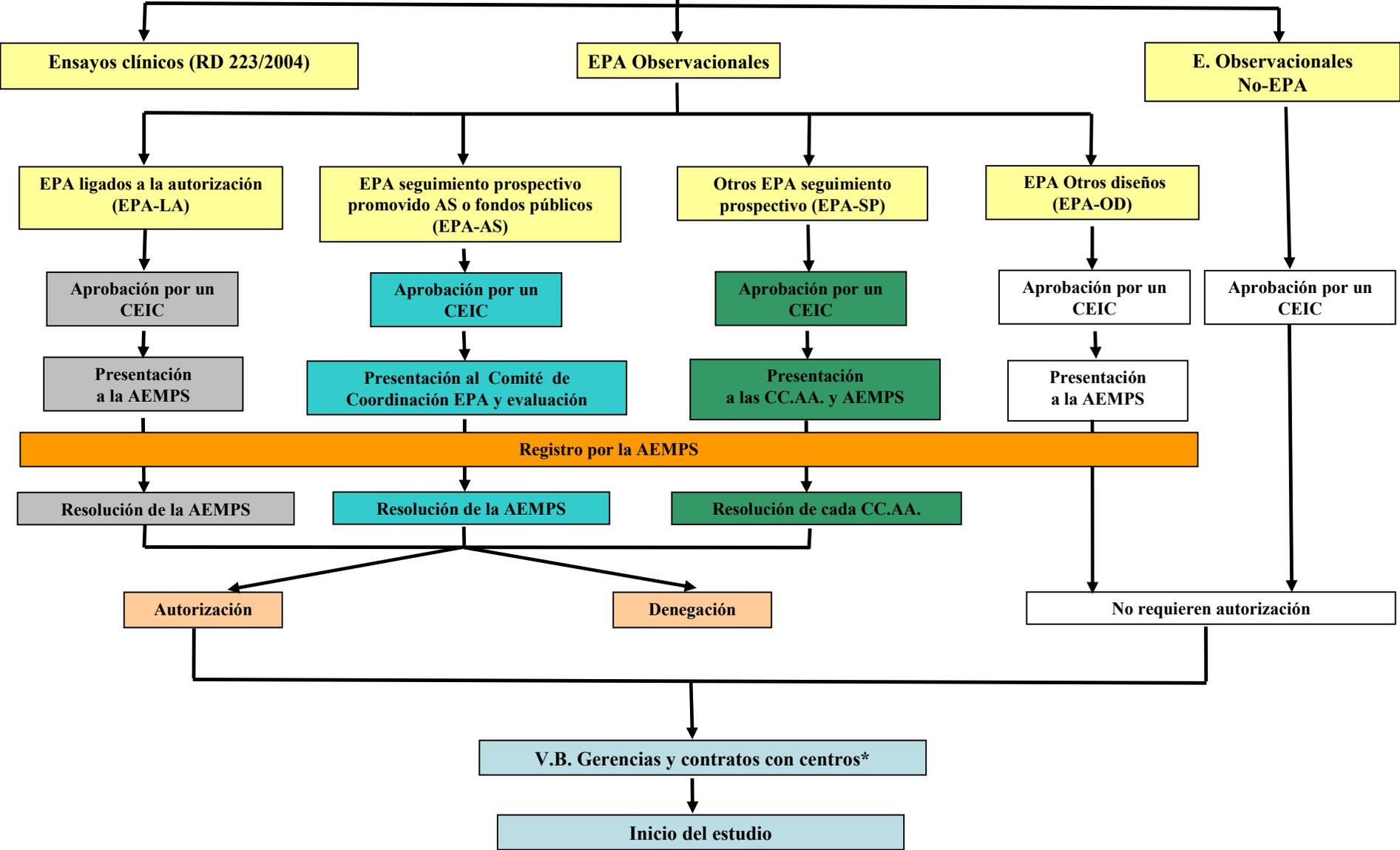


2.- PROCEDIMIENTOS APLICABLES EN CADA CASO

- 1) EPA-LA
- 2) EPA-AS
- 3) EPA-SP
- 4) EPA-OD
- 5) No-EPA

Estudio clínico/epidemiológico no aleatorizado, que se realice con seres humanos o registros médicos y que tengan uno o varios medicamentos como exposición de interés (Posible EPA)

Consulta previa a la AEMPS y clasificación del estudio



CLASIFICACIÓN

- Todo estudio clínico/epidemiológico no aleatorizado, que se realice con seres humanos o registros médicos y que tengan uno o varios medicamentos como exposición de interés (*Posible EPA*):

CLASIFICACIÓN PREVIA POR LA AEMPS

- Según su resultado la AEMPS informará al promotor del procedimiento administrativo a seguir

Art 19.3 RD 1344/2007 de farmacovigilancia

CLASIFICACIÓN

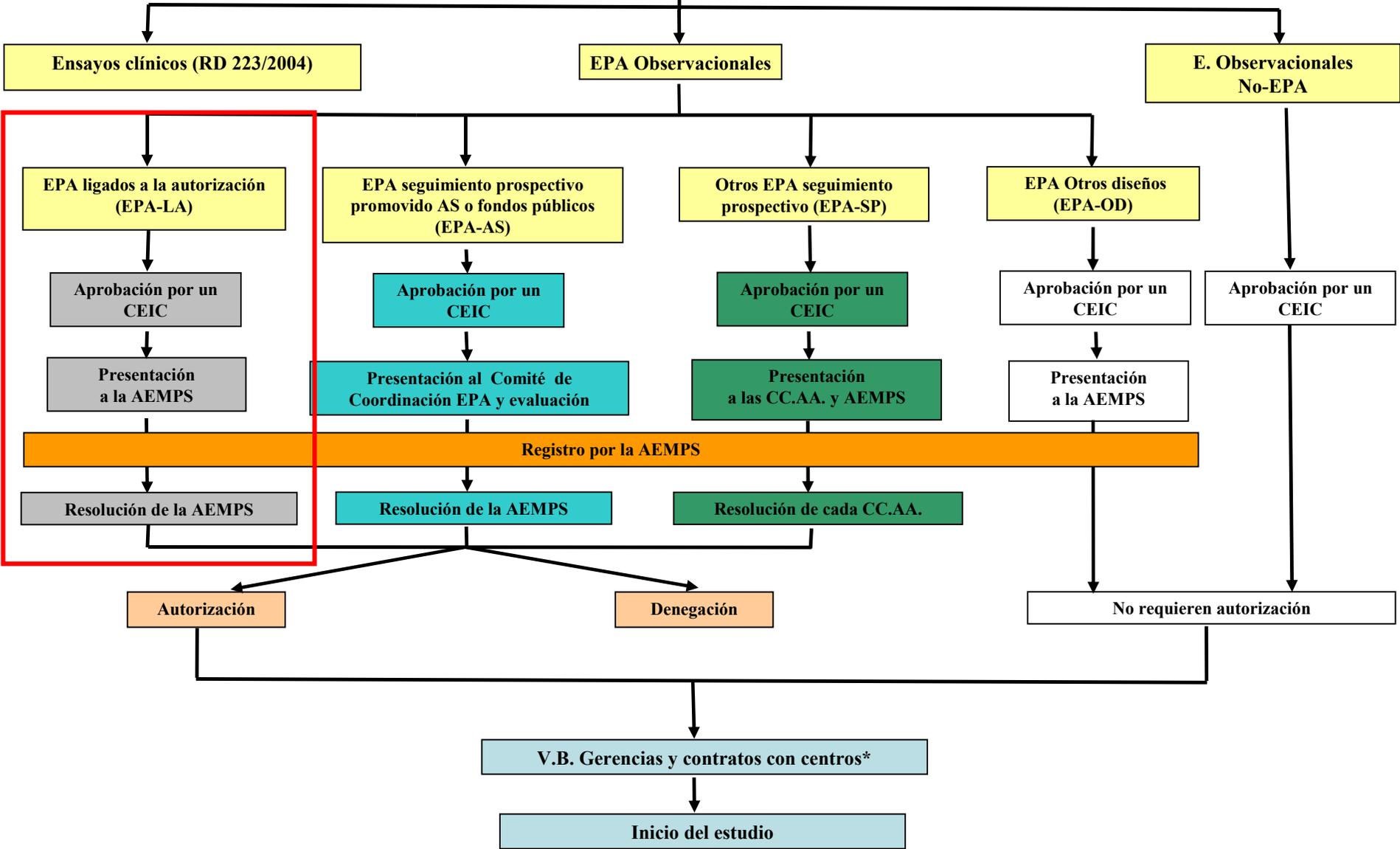
- El plazo máximo para la clasificación por parte de la AEMPS será 30 días tras su recepción mediante resolución
- Remitir protocolo del estudio (o resumen amplio) en papel o vía electrónica (farmacoepi@agemed.es)
- Indicar que se remite para su CLASIFICACIÓN, así como identificar al promotor y su dirección postal, electrónica y teléfono de contacto.

CLASIFICACIÓN

- Si se solicitan aclaraciones, se produce parada de reloj del procedimiento
- En los casos de dudosa clasificación, se podrá remitir al Comité de Coordinación de EPA, produciéndose igualmente una parada de reloj
- La documentación remitida para clasificación podrá no reenviarse a la AEMPS posteriormente

Estudio clínico/epidemiológico no aleatorizado, que se realice con seres humanos o registros médicos y que tengan uno o varios medicamentos como exposición de interés (*Possible EPA*)

Consulta previa a la AEMPS y clasificación del estudio



EPA-LA

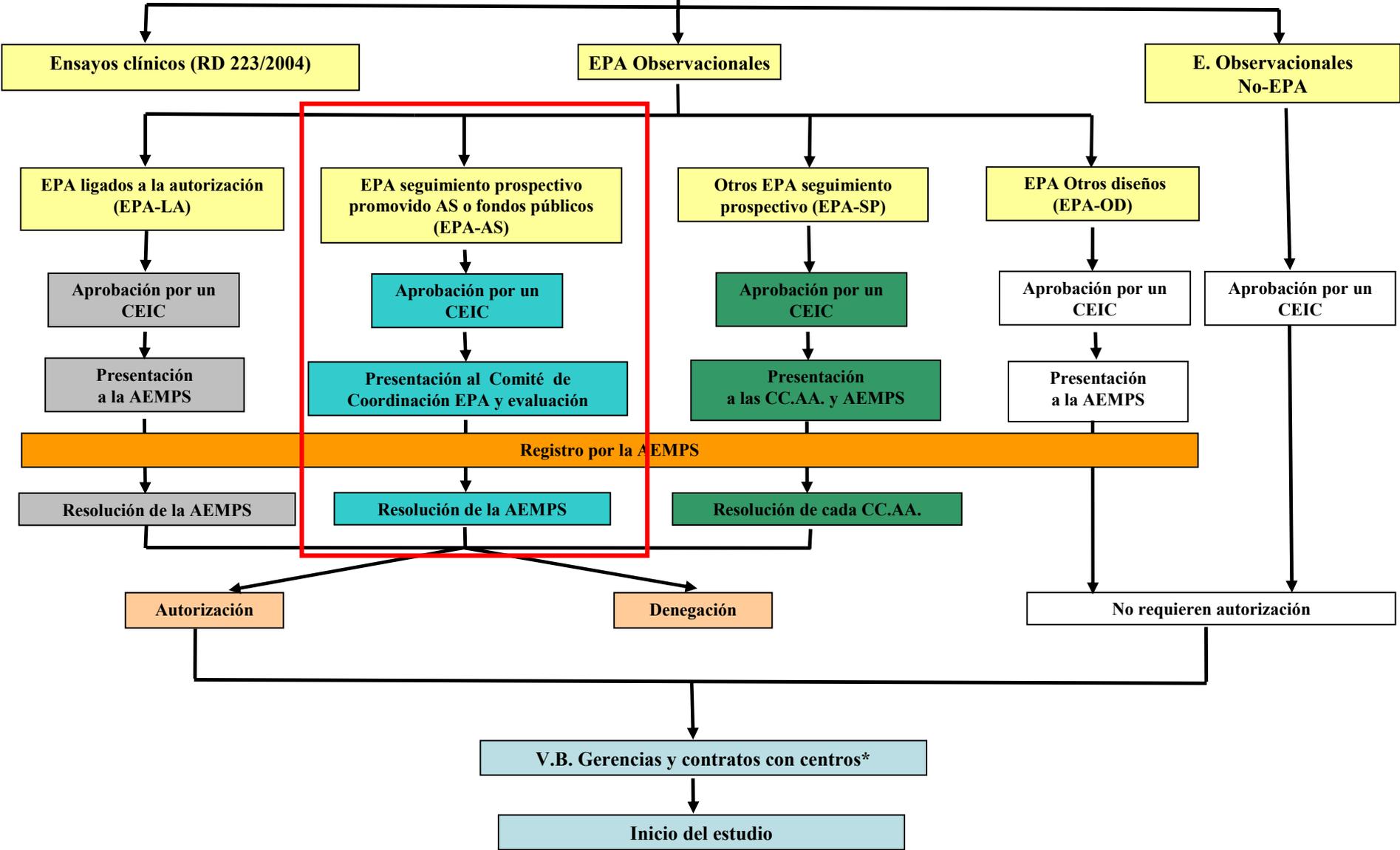
- Requieren únicamente la autorización de la AEMPS tras obtener el dictamen favorable de un CEIC acreditado
- Documentación a presentar (papel y electrónico):
 - Carta de presentación, indicando datos de contacto del solicitante
 - Si el promotor no es quien lo solicita, documento de delegación de responsabilidades
 - Formulario resumen del protocolo
 - Protocolo completo (con anexos y CRD)
 - Dictamen favorable de un CEIC
 - Acreditación documental de que el estudio ha sido requerido por la Autoridad Competente, y que esta se muestra conforme al protocolo.
 - Listado de CC.AA., centros sanitarios e investigadores
 - Si se pretende realizar en otros países, situación en estos.

EPA-LA

- Resolución en 60 días (o silencio positivo)
- No requiere el pago de tasas
- Una vez autorizado, deberá acordarse su realización con los centros sanitarios
- Si forma parte de un PGR, su solicitud de autorización es independiente

Estudio clínico/epidemiológico no aleatorizado, que se realice con seres humanos o registros médicos y que tengan uno o varios medicamentos como exposición de interés (*Possible EPA*)

Consulta previa a la AEMPS y clasificación del estudio

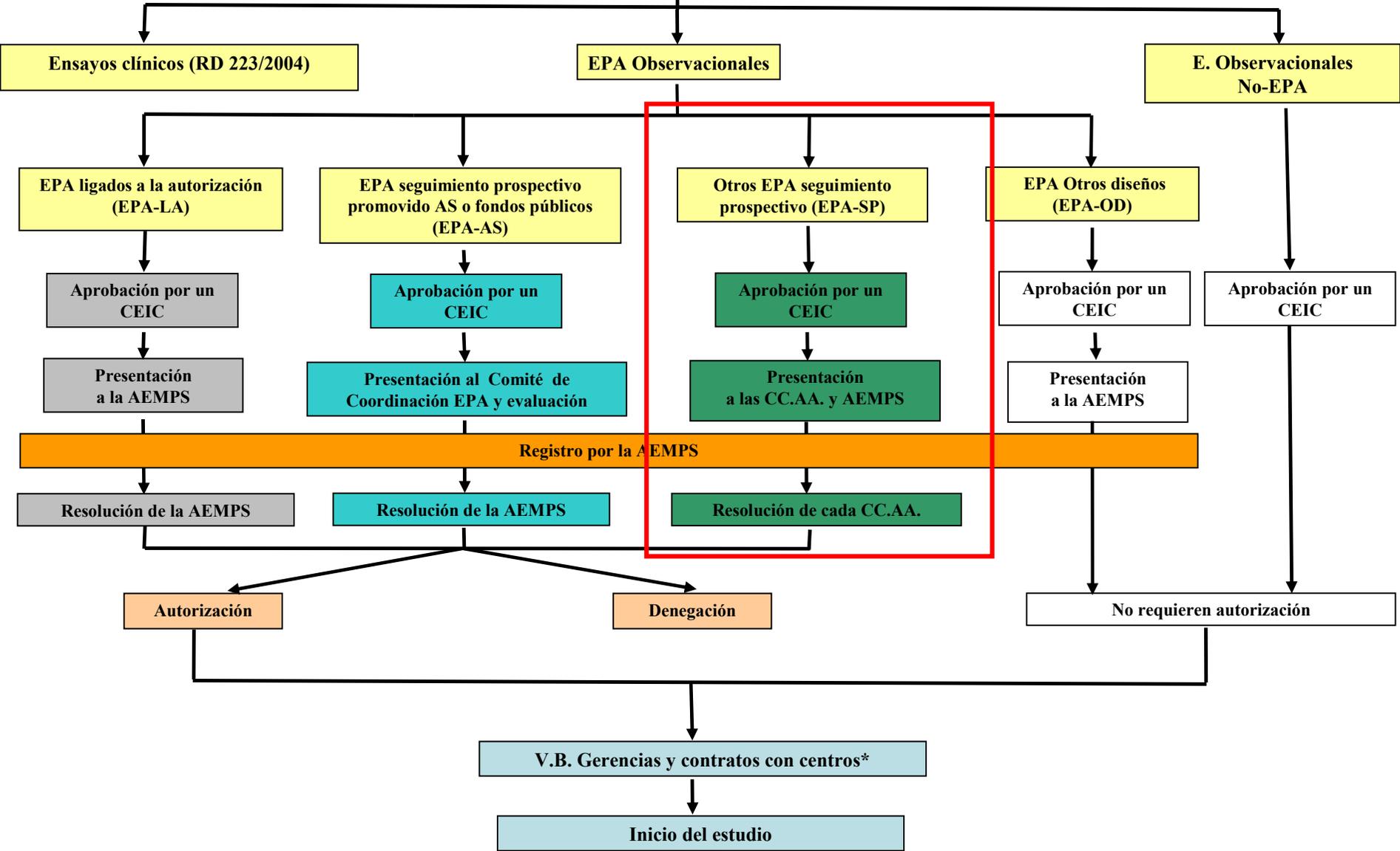


EPA-AS

- Su evaluación corresponde al Comité de Coordinación de EPA.
- Contarán con una única resolución, emitida por la AEMPS en un plazo inferior a 30 días (o silencio negativo).
- Dictamen favorable de un CEIC acreditado.
- Una vez aprobado, se deberá acordar su realización con los centros sanitarios (u organismos de las CC.AA. responsables)

Estudio clínico/epidemiológico no aleatorizado, que se realice con seres humanos o registros médicos y que tengan uno o varios medicamentos como exposición de interés (*Possible EPA*)

Consulta previa a la AEMPS y clasificación del estudio



EPA-SP

- Una vez clasificado, debe ser autorizado por las CC.AA. donde se vaya a realizar el estudio
- Los órganos competentes de las CC.AA. resolverán en un plazo máximo de 90 días (o silencio positivo)
- Si se solicitan aclaraciones, parada de reloj
- Una vez aprobado, se deberá acordar su realización con los centros sanitarios (u organismos de las CC.AA. responsables)

EPA-SP

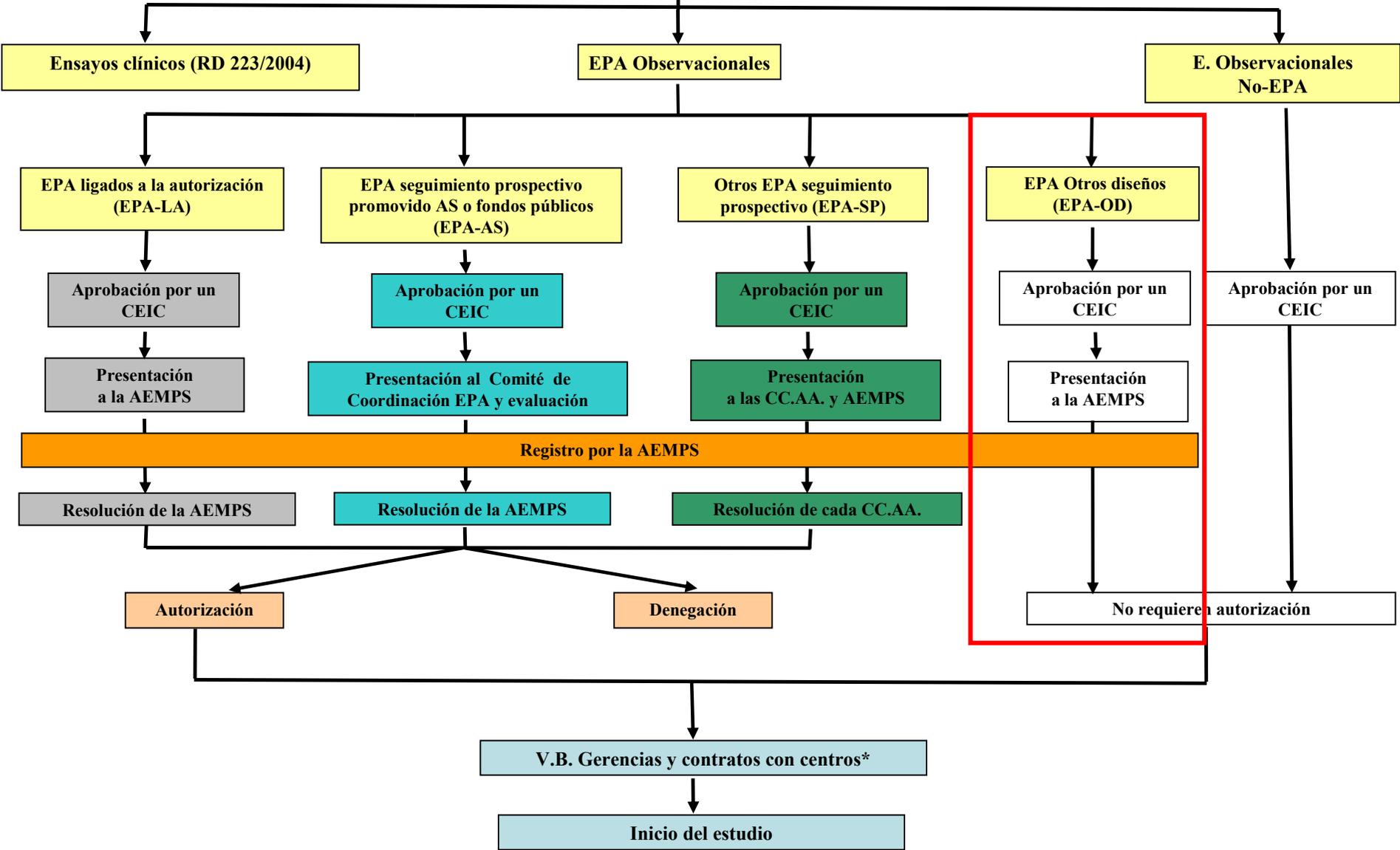
- Documentación a presentar (papel y electrónico):
 - Carta de presentación, indicando datos de contacto del solicitante
 - Si el promotor no es quien lo solicita, documento de delegación de responsabilidades.
 - Formulario resumen del protocolo
 - Resolución de la AEMPS de clasificación.
 - Protocolo completo (con anexos y CRD), especificando nº de pacientes a incluir desglosado por CC.AA.
 - Dictamen favorable de un CEIC
 - Listado de centros sanitarios desglosado por CC.AA.
 - Listado de investigadores de la CC.AA. que participarán
 - Si se pretende realizar en otros países, situación en estos.
 - Documento justificativo de haber satisfecho las tasas, en las CC.AA. donde se exijan.

EPA-SP

- La documentación se presentará a la CC.AA. y la AEMPS en paralelo. Aquella documentación presentada para clasificación, podrá no ser reenviada a la AEMPS.
- Deberá constar si se ha presentado a otros CEIC, así como su resolución.

Estudio clínico/epidemiológico no aleatorizado, que se realice con seres humanos o registros médicos y que tengan uno o varios medicamentos como exposición de interés (*Possible EPA*)

Consulta previa a la AEMPS y clasificación del estudio



EPA-OD

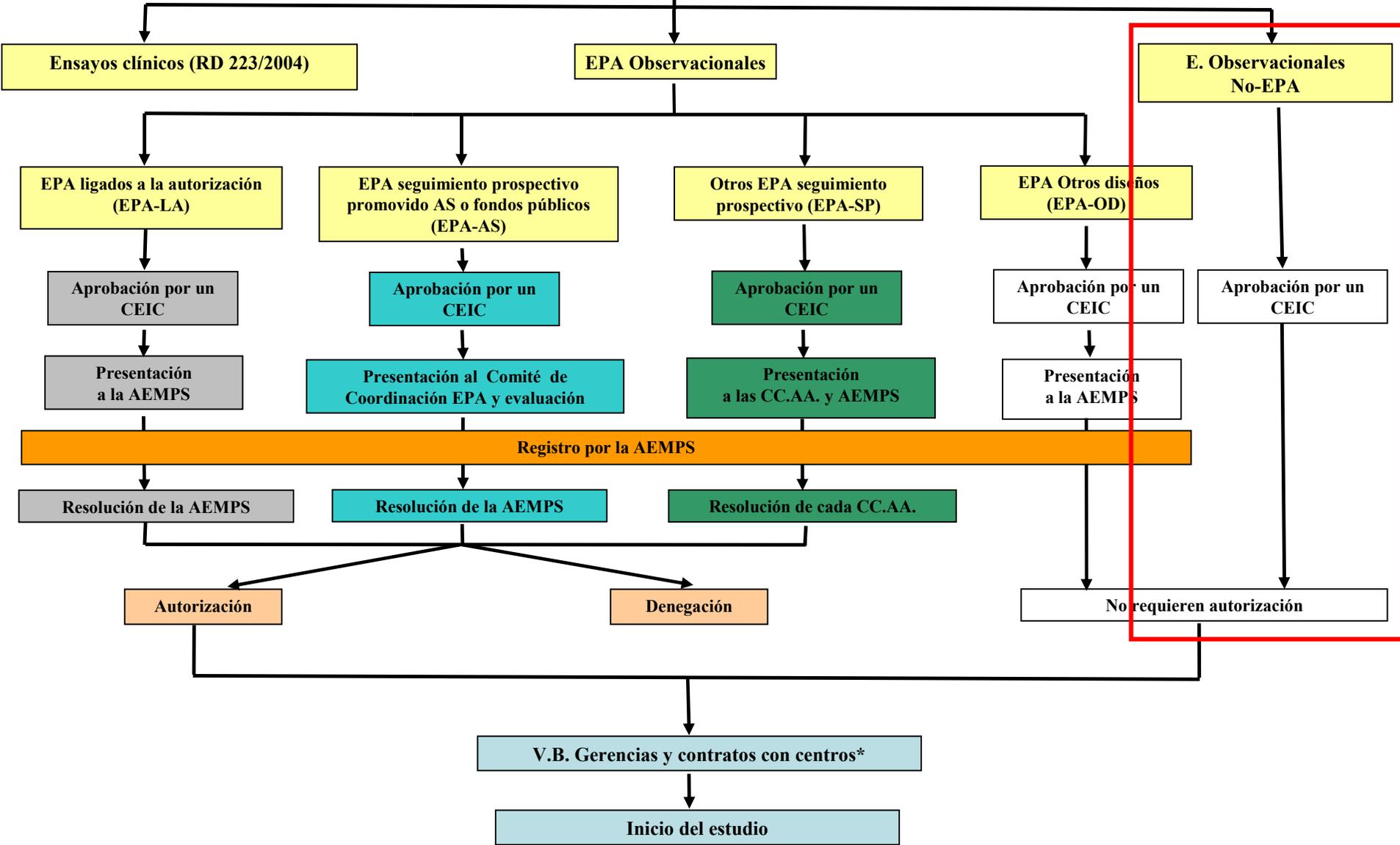
- Deberán ser clasificados por la AEMPS
- No requieren autorización de la AEMPS o CC.AA. donde se pretendan realizar
- Se deberá acordar su realización con los centros sanitarios.
- Se entregará documentación a las CC.AA. cuando ésta sea solicitada de forma específica.
- Se notificará a la AEMPS y CC.AA. el inicio efectivo del estudio

EPA-OD

- Documentación a presentar a la AEMPS (papel y electrónico):
 - Protocolo del estudio
 - Dictamen favorable de un CEIC acreditado
 - Formulario resumen del protocolo
 - Si para la clasificación se ha presentado esta documentación, no requiere ningún trámite adicional.

Estudio clínico/epidemiológico no aleatorizado, que se realice con seres humanos o registros médicos y que tengan uno o varios medicamentos como exposición de interés (*Possible EPA*)

Consulta previa a la AEMPS y clasificación del estudio



No EPA

- Si se recoge información sobre medicamentos, se deberá solicitar clasificación a la AEMPS
- No requieren autorización de la AEMPS o CC.AA. donde se pretendan realizar
- Deben contar con el dictamen favorable de un CEIC acreditado
- Se debe acordar su realización con los centros sanitarios
- Se entregará documentación a las CC.AA. cuando ésta sea solicitada de forma específica.



3.- CÓDIGO Y PROTOCOLO DE LOS ESTUDIOS

- **CÓDIGO: 12 dígitos**
Promotor-P.Activo-Año-Nº correlativo
 - Ej: Promotor: Pandora
Principio Activo: Activina
Año: 2009
Nº correlativo: 01

PAN-ACT-2009-01

ESQUEMA DEL PROTOCOLO

- **A. Título descriptivo y versión del protocolo**
- **B. Responsable del estudio** (Nombres, títulos, grados, especialidad, lugar de trabajo y direcciones de todos los responsables, incluyendo investigador coordinador, otros investigadores y monitor cuando proceda)
- **C. Promotor** (Nombre y dirección. En su caso, Titular de la autorización de comercialización)

ESQUEMA DEL PROTOCOLO

- **D. Resumen**
 - Identificación del promotor y dirección
 - Título del estudio
 - Código del protocolo (según normas oficiales de codificación)
 - Investigador principal y dirección
 - Tipo de centros donde se prevé realizar el estudio
 - CEIC que lo evalúa
 - Objetivo principal
 - Diseño
 - Enfermedad o trastorno en estudio
 - Datos de los medicamentos objeto de estudio
 - Población en estudio y número total de sujetos
 - Calendario
 - Fuente de financiación
- **E. Plan de trabajo** (Tareas, hitos y cronología del estudio)
- **F. Objetivos generales y específicos.** Fundamentos
- **G. Revisión crítica de la literatura**

ESQUEMA DEL PROTOCOLO

- **H. Métodos**

- Diseño y justificación
- Población de estudio
- Fuente de información
- Definición operativa de variables de resultado, exposición y otras
- Tamaño de la muestra previsto y bases para su determinación
- Métodos para la obtención de los datos
- Manejo de los datos
- Análisis de los datos
- Control de calidad
- Limitaciones del diseño, de la fuente de información y de los métodos de análisis

- **I. Aspectos éticos/protección de los sujetos participantes**

- Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación
- Hoja de información y formulario de consentimiento
- Confidencialidad de los datos
- Interferencia con los hábitos de prescripción del médico

ESQUEMA DEL PROTOCOLO

- **J. Manejo y comunicación de reacciones adversas**
- **K. Planes para la difusión de los resultados**
- **L. Recursos para la realización del estudio y asignación de tareas.** Forma de suministro del medicamento. Financiación.
- **M. Bibliografía**
- **N. Modificaciones del protocolo**
- **Ñ. Consideraciones prácticas**
 - Procedimientos de comunicación de sospechas reacciones adversas
 - Informes de seguimiento y final
 - Difusión de los resultados

ESQUEMA DEL PROTOCOLO

- **O. Anexos (al menos los siguientes)**
 - Anexo 1: Cuaderno de recogida de datos
 - Anexo 2: Compromiso del investigador coordinador
 - Anexo 3: Conformidad del CEIC
 - Anexo 4: Ficha Técnica del medicamento investigado
 - Anexo 5: Hoja de información a los sujetos
 - Anexo 6: Formulario de consentimiento informado
 - Anexo 7: Memoria económica

4.- SEGUIMIENTO DE EPA

- ASPECTOS COMUNES:
 - Contratación con el centro sanitario o V^oB^o de la Dirección del centro
 - Notificación de la fecha efectiva de inicio del estudio a la AEMPS y CC.AA. donde se realice el estudio

ENMIENDAS

- Enmiendas relevantes:
 - Objetivos
 - Métodos
 - Aspectos éticos
- Deberán solicitar evaluación a CEIC y autorización administrativa.
- Resto de enmiendas: Notificación y justificación de por qué no es considerada relevante

Dudas: farmacoepi@agedmed.es

INFORMES DE SEGUIMIENTO

- EPA-LA, EPA-SP, EPA-AS:
 - Informe de seguimiento anual a CC.AA. y AEMPS
 - Notificación inmediata de cualquier incidencia relevante
- Todos: Informe final 3-6 meses tras finalización del estudio a CC.AA. y AEMPS

Art. 19.7 RD 1344/2007 de farmacovigilancia

SOSPECHAS RAM

- Estudios de Seguimiento Prospectivo (EPA-LA, EPA-AS, EPA-SP)
- SRAM graves: Se notificarán en los 15 días posteriores desde que se tuvo conocimiento
- Compañía farmacéutica: Notificación electrónica
- Grupo de profesionales:
 - Tarjeta amarilla
 - Carga on-line
- Profesional sanitario:
 - Tarjeta amarilla

Ver instrucciones para la notificación electrónica en:
<http://www.agemed.es/indFarma/farmacovigHumana/transmi-electronica.htm>

ARCHIVO

- El archivo maestro del estudio constituirá la base para las auditorias e inspecciones
- Se conservará durante al menos 5 años
- Deberán documentarse cambios de titularidad de datos, documentos y materiales
- Deberá nombrarse al responsable del archivo y el acceso será restringido
- Cualquier modificación de los registros será trazable

INSPECCIONES

- Se podrán realizar antes, durante o después de la realización del estudio
- Se podrán realizar inspecciones en todos aquellos centros relacionados con el estudio

5.- RESPONSABLES DEL ESTUDIO: Promotor

- Firmar con el investigador coordinador el protocolo y cualquier modificación del mismo.
- Suministrar a los investigadores el protocolo y la ficha técnica de los medicamentos a estudiar.
- Remitir el protocolo al CEIC y solicitar la clasificación y autorización de la Administración, cuando proceda.
- Presentar los informes de seguimiento y final y comunicar, en su caso, la interrupción y las razones de la misma.
- Entregar copia del protocolo y de los documentos que acrediten el seguimiento de los procedimientos establecidos en las presentes directrices a los responsables de las entidades proveedoras de servicios de atención a la salud donde se vaya a realizar el estudio.

RESPONSABLES DEL ESTUDIO: Promotor

- Aplicar un control de calidad en la obtención y el manejo de datos para asegurar que los datos son fiables.
- Comunicar las sospechas de reacciones adversas graves.
- Identificar las fuentes de financiación del estudio
- Firmar el contrato con la entidad competente
- Hacer públicos los resultados del estudio, a ser posible, a través de una revista científica.

RESPONSABLES DEL ESTUDIO

- **MONITOR**: Debe asegurar que el estudio se desarrolla conforme al protocolo
- **INVESTIGADOR COORDINADOR**:
 - Firmar el protocolo y cualquier modificación del mismo junto con el promotor.
 - Co-responsabilizarse con el promotor de la elaboración de los informes de seguimiento y finales.
 - Contribuir a difundir los resultados del estudio, en colaboración con el promotor.

RESPONSABLES DEL ESTUDIO: Investigadores

- Firmar un compromiso en el que se reconocen como investigadores del estudio y afirman que conocen el protocolo y están de acuerdo con él en todos sus términos.
- Informar a los sujetos de investigación y obtener su consentimiento.
- Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta
- Notificar al promotor los acontecimientos adversos según se establezca en el protocolo.
- Respetar la confidencialidad de los datos del sujeto.
- Facilitar las auditorias del monitor y las inspecciones de las autoridades sanitarias.
- Saber responder de los objetivos, metodología básica y significado de los resultados del estudio ante la comunidad científica y profesional.

Plan de ejecución

- Tramitación como Orden Ministerial
- Directrices de acceso público en la web de la AEMPS (www.agemed.es)
- Buzón de sugerencias para las dudas que surjan (farmacoeppi@agemed.es)

DISCUSIÓN...