



(Document provisional)

Projecte de Decret pel qual es regula la realització d'estudis postautorització de medicaments

1. Àmbit d'aplicació

S'inclouen dins l'àmbit d'aplicació d'aquest decret tots aquells estudis observacionals prospectius que es realitzin amb medicaments ja registrats a l'Estat espanyol en les indicacions i condicions d'ús autoritzades i quan la prescripció del medicament es fa en les condicions de la pràctica mèdica habitual. L'assignació d'un malalt a una estratègia terapèutica concreta no ha d'estar definida prèviament pel protocol de l'estudi, sinó que estarà determinada per la pràctica habitual de la medicina, i la decisió de prescriure un medicament estarà clarament dissociada de la decisió d'incloure un malalt en l'estudi. En aquests malalts no se'ls ha d'aplicar cap procediment complementari de diagnòstic o seguiment i s'han d'utilitzar mètodes epidemiològics per a l'anàlisi de les dades recollides. Aquests estudis es coneixen com a estudis no intervencionals o estudis de postautorització amb medicaments.

Queden exclosos de l'àmbit d'aplicació d'aquest decret els assaigs clínics amb medicaments, els quals es defineixen en l'article 2 del Reial decret 561/93, la realització dels quals està sotmesa a les previsions i requisits establerts en aquell Reial decret.

També s'exclou de l'àmbit d'aplicació d'aquest decret la utilització, en malalts aïllats i al marge d'un assaig clínic, d'especialitats farmacèutiques per a indicacions o condicions d'ús diferents de les autoritzades, quan el metge, sota la seva responsabilitat, considera indispensable la seva utilització (ús compassiu). La seva utilització s'ha de fer d'acord amb els requisits establerts a l'article 23 del Reial decret 561/93.

2. Requisits generals

Només es poden fer estudis postautorització de medicaments que tinguin una justificació científica contrastable i no es pot planificar, ni realitzar, ni finançar cap estudi de postautorització de medicaments amb la finalitat de promoure'n la prescripció i incrementar-ne el consum, o com a tècniques de marketing encobert.

La justificació de la pertinença de la realització d'aquests estudis, així com els objectius i material i mètodes, han de quedar clarament i detalladament especificats en un protocol d'estudi que haurà d'avaluar un comitè d'ètica en investigació clínica.

3. Requisits ètics

Aquests estudis s'han de fer en condicions de respecte als drets fonamentals de la persona i als postulats ètics que afecten a la investigació biomèdica en humans.

Les persones de les quals estigui previst recollir informació han de ser informades i han d'atorgar el consentiment per escrit a què aquesta informació sigui utilitzada. En el cas de



(Document provisional)

menors d'edat o persones incapacitades, aquest consentiment l'ha d'atorgar el seu representant legal. A l'escrit on es doni el consentiment, hi ha de constar clarament el títol de l'estudi i ha d'estar signat i datat tant per la persona participant, o si s'escau el seu representant legal, i pel metge responsable de dur a terme l'estudi al centre.

En tot cas, en l'obtenció i el tractament de les dades recollides en aquest estudi es compliran els requisits establerts a la Llei de protecció de dades de caràcter personal.

4. Avaluació, aprovació i registre

Tot estudi de postautorització ha de comptar, prèviament al seu inici, amb l'aprovació d'un comitè d'ètica en investigació clínica degudament acreditat, que ha d'avaluar la pertinença de la seva realització, així com també els aspectes metodològics, ètics i legals.

Per això el promotor de l'estudi ha de enviar una sol·licitud i el protocol de l'estudi al comitè d'ètica en investigació clínica de cadascun dels centres sanitaris participants. El comitè ha d'avaluar el protocol i emetre un informe, el qual ha d'enviar al sol·licitant. En el cas que el protocol no s'aprovi, el comitè ha de detallar el motius a l'informe.

Qualsevol modificació rellevant al protocol s'ha de comunicar al comitè d'ètica que el va aprovar inicialment, el qual l'ha d'avaluar i, si s'escau, aprovar abans que aquesta modificació es pugui aplicar en la realització de l'estudi.

Per tal que el promotor de l'estudi pugui dur-lo a terme en un determinat centre sanitari, ha de comptar amb l'autorització prèvia del Departament de Sanitat i Seguretat Social. Per això cal que el promotor de l'estudi presenti la sol·licitud corresponent a la Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris, a la qual ha d'adjuntar una còpia del protocol aprovat pel comitè d'ètica en investigació clínica junt amb l'informe favorable emès pel comitè d'ètica.

El protocol ha de ser avaluat per una comissió formada per representants del Departament de Sanitat i Seguretat Social, del Servei Català de la Salut i de les entitats proveïdores de serveis sanitaris implicades. Aquesta comissió ha de dictaminar motivadament sobre la pertinença de la realització de l'estudi al centres sanitaris establerts a Catalunya, així com, si s'escau, les condicions sobre el finançament dels medicaments emprats. En base a aquest dictamen, el Departament de Sanitat i Seguretat Social, en un termini màxim de 60 dies autoritzarà o denegarà la sol·licitud. Aquest termini serà comptador des de la data d'entrada de la sol·licitud al Departament de Sanitat i Seguretat Social.

L'autorització o denegació motivada de la sol·licitud s'ha de comunicar al sol·licitant, als comitès d'ètica que van aprovar l'estudi. Passat el termini de 60 dies sense que el Departament de Sanitat s'hagi pronunciat desfavorablement sobre la sol·licitud, aquesta s'entendrà com aprovada. En el cas que es sol·licitin aclariments, el còmput dels dies s'aturarà, continuant un cop s'hagin aportat els aclariments sol·licitats.



(Document provisional)

A l'hora d'avaluar noves sol·licituds de realització d'estudis post-autorització a Catalunya per part d'un promotor, la comissió haurà de tenir en consideració si el promotor ha presentat, en els terminis establerts, els informes de seguiment i final d'estudis que autoritzats amb anterioritat, així com el compliment dels altres requisits establerts en aquest decret. En cap cas no es podrà autoritzar la realització d'estudis a promotors amb antecedents d'incompliment dels requisits establerts en aquest decret.

El promotor de l'estudi ha de comunicar de manera immediata al Departament de Sanitat i Seguretat Social qualsevulla esmena rellevant al protocol inicial juntament amb el nou informe favorable del comitè d'ètica que el va aprovar inicialment, així com qualsevol incidència rellevant (interrupció de l'estudi, problema greu de seguretat). Tenint en compte aquesta nova informació sobre l'estudi, el Departament podrà revocar l'autorització atorgada inicialment.

Un cop disposi de l'autorització del Departament de Sanitat i Seguretat Social, el promotor, per tal de poder realitzar l'estudi en un determinat centre sanitari, ha de formalitzar un contracte escrit, amb l'entitat proveïdora de serveis sanitaris corresponent. En aquest contracte s'han d'especificar, com a mínim els aspectes següents: confidencialitat de les dades, compensació pels costos directes i indirectes derivats de la realització de l'estudi i condicions de publicació dels resultats de l'estudi.

Els professionals sanitaris que participin en l'estudi no podran rebre directament del promotor cap mena de remuneració o compensació per la seva participació, sinó que s'haurà de fer per mitjà de l'entitat proveïdora de serveis sanitaris o una altra entitat a qui aquesta ho delegui.

El promotor de l'estudi ha de comunicar al Departament de Sanitat i Seguretat Social la data efectiva de l'inici de l'estudi, la qual sempre haurà de ser posterior a la data de la signatura del contracte amb les entitats proveïdores de serveis sanitaris corresponents.

Les dades bàsiques d'aquests protocols s'anotaran en un registre del Departament de Sanitat i Seguretat Social, disponible al públic. Aquest registre contindrà com a mínim la informació següent de cada estudi: títol, medicament/s (nom comercial i principis actius), promotor, centres sanitaris participants, dates d'inici i finalització previstes, comitès d'ètica en investigació clínica que l'han aprovat i data en que el van aprovar i la data d'autorització per part del Departament de Sanitat i Seguretat Social.

5. Realització dels estudis: protocol, obtenció de les dades i informe final

El protocol d'un estudi de postautorització amb medicaments ha de tenir, com a mínim, els apartats que es relacionen en l'annex I, degudament desenvolupats.

El protocol d'estudi ha de ser aprovat pel director d'investigació del laboratori que promogui l'estudi, mitjançant la seva signatura i data. En el cas d'estudis de postautorització de seguretat, el protocol ha de ser aprovat, també, pel responsable de farmacovigilància del laboratori promotor, signant i datant el protocol.



(Document provisional)

Tots els metges que participin en un estudi han de signar el protocol o bé un compromís conforme coneixen el protocol i es comprometen a dur a terme l'estudi d'acord amb el seu contingut, garantint la veracitat de les dades que s'obtinguin. Aquests documents s'han de conservar arxivats i a disposició de les autoritats sanitàries fins, com a mínim, cinc anys després de finalitzar l'estudi.

Les dades de l'estudi han de ser recollides pels metges responsables de dur-lo a terme als diferents centres participants en un quadern o full de recollida de dades, ja sigui en paper o en format electrònic, dissenyat d'acord amb el protocol. Aquests quaderns o fulls hauran de estar signats i datats pel metge responsable, com a garantia de la validesa de les dades que s'hi recullen. Els metges responsables han de conservar aquests quaderns o fulls de recollida de dades fins almenys 5 anys després de la finalització de l'estudi.

Les dades recollides durant l'estudi han d'estar avalades per la informació continguda en les històries clíniques de les persones que hagin participat en l'estudi. En la recopilació de les dades s'ha de garantir la confidencialitat de les persones participants, però mantenint la traçabilitat de les dades recollides a la font de la qual provenen. Per això el metge responsable ha de mantenir, fins com a mínim cinc anys després de la finalització de l'estudi, una llista que permeti associar cada quadern o full de recollida de dades amb la persona a qui corresponen.

El promotor de l'estudi ha de monitoritzar periòdicament la seva realització mitjançant visites al centres participants per tal de garantir la fiabilitat de les dades obtingudes i que l'estudi es du a terme d'acord amb el protocol aprovat.

Per cada estudi postautorització amb medicaments iniciat, el promotor ha d'elaborar un informe final, el contingut mínim del qual s'ha d'ajustar als apartats que s'estableixen a l'annex II.

L'informe final ha de ser aprovat, mitjançant data i signatura, indicant l'acceptació i la validesa de les dades que s'hi recullen, per part de les persones següents: el responsable d'investigació del laboratori promotor, tots i cadascun dels metges participants en l'estudi i, el responsable de farmacovigilància en els estudis de seguretat

Les reaccions adverses que es detectin durant la realització d'aquests estudis s'han de notificar al Departament de Sanitat i Seguretat Social a través del Centre de Farmacovigilància de Catalunya d'acord amb els terminis i procediments establerts en la legislació aplicable, així com també a l'Agència Espanyola del Medicament.

Al final de cada estudi i com a màxim 90 dies després de la seva finalització o interrupció, el promotor ho ha de comunicar al comitè d'ètica en investigació clínica que el va avaluar, així com també al Departament de Sanitat i Seguretat Social i a les entitats proveïdores de serveis sanitaris implicades, facilitant-los una còpia de l'informe final. Anualment els promotors d'aquests estudis han d'informar al Departament de Sanitat i Seguretat Social de la situació en què es troben els diferents estudis que promouguin .

La comissió citada anteriorment, amb la col·laboració dels experts que designi, ha d'avaluar l'informe final dels estudis post-autorització autoritzats a Catalunya.



(Document provisional)

6. Inspecció i seguiment

Les entitats proveïdores de serveis sanitaris establiran mecanismes per tal de supervisar que en els seus centres només es duen a terme estudis de postautorització que s'ajusten al que s'estableix en aquest decret. En el cas de detectar irregularitats ho hauran de posar en coneixement del Departament de Sanitat i Seguretat Social per tal que dugui a terme les investigacions oportunes.

No obstant això, el Departament de Sanitat podrà supervisar, que es compleixen les previsions establertes en aquest decret, mitjançant inspeccions als centres o serveis sanitaris assistencials on es duguin a terme aquests estudis, així com també als seus promotors.

7. Règim sancionador

Les infraccions dels preceptes d'aquest Decret seran objecte de les sancions administratives corresponents, sense perjudici de les responsabilitats civils o penals que hi puguin concórrer.

Les infraccions es qualifiquen de lleus, greus i molt greus, atenent els criteris següents: risc per a la salut, quantia del benefici obtingut il·lícitament, grau d'intencionalitat i reincidència en la comissió d'infraccions.

Es tipifiquen com a infraccions lleus les següents:

- No fer arribar al comitè d'ètica o al Departament de Sanitat i Seguretat Social l'informe final de l'estudi en el termini establert.
- Que el promotor dels estudis no comuniqui al Departament de Sanitat i Seguretat Social la informació anual sobre la situació en què es troben els estudis que promou.

Es tipifiquen com a infraccions greus les següents:

- Iniciar un estudi postautorització en un centre abans d'haver signat el contracte amb l'entitat proveïdora de serveis sanitaris corresponent.
- Dur a terme l'estudi sense ajustar-se al protocol aprovat.
- Comunicar/incloure, en un informe final d'un estudi, informació que no s'ajusti a les dades originals recollides en les històries clíniques de les persones participants.
- El fet de dificultar l'actuació d'inspecció i control mitjançant qualsevol acció o omissió que li posi traves.
- La reincidència en la comissió de faltes lleus.



(Document provisional)

Es tipifiquen com a infraccions molt greus les següents:

- Iniciar un estudi postautorització sense disposar de l'aprovació d'un comitè d'ètica d'investigació clínica degudament acreditat o que hagués estat explícitament rebutjat per aquest o sense disposar de l'autorització prèvia del Departament de Sanitat i Seguretat Social.
- Incloure persones en l'estudi sense haver-les informat prèviament i haver obtingut el consentiment informat per escrit.
- Falsejar les dades que consten a l'informe final o que aquestes no s'ajustin a la informació que consta a les històries clíniques de les persones incloses en l'estudi.
- No conservar durant el temps previst els registres i informacions que s'estableixen en aquest decret.
- La realització en un centre sanitari d'un estudi postautorització de medicaments que ha estat rebutjat i denegat per l'entitat proveïdora de serveis sanitaris corresponent.
- La reincidència en la comissió de faltes greus.

A l'efecte de la imposició de les sancions corresponents a les faltes que es citen anteriorment es tindran en compte les previsions establertes a l'article 36 de la Llei 14/86, general de sanitat.

8. Disposició transitòria

Per aquells estudis que s'estiguin duent a terme en el moment d'entrada en vigor d'aquest Decret, el promotor ho haurà de comunicar al Departament de Sanitat i Seguretat Social, en un termini de 30 dies comptador des de l'endemà d'haver-se publicat aquest Decret, adjuntant una còpia del protocol de l'estudi, la relació de centres en els quals s'està realitzant l'estudi i un informe sobre la seva situació i resultats preliminars. La Comissió citada anteriorment ha d'avaluar aquesta informació i dictaminar sobre la pertinença de la continuïtat de cadascun d'aquests estudis. En base a aquest dictamen, el Departament de Sanitat i Seguretat autoritzarà o denegarà la seva continuació.

9. Disposició final

Es faculta el conseller de Sanitat i Seguretat per a dictar les disposicions necessàries per al desenvolupant d'aquest Decret.

Annex I. Apartats mínim del protocol dels estudis de postautorització

1. Informació general



(Document provisional)

- Títol de l'estudi
 - Dades relatives al promotor
 - Centres on es realitzarà i identificació dels metges participants.
 - Durada prevista
2. Justificació i objectius
 3. Criteris per a la selecció dels subjectes
 4. Descripció del tractament
 5. Disseny de l'estudi
 6. Desenvolupament de l'estudi i avaluació de la resposta
 7. Gestió dels esdeveniments adversos
 8. Aspectes ètics: full d'informació als subjectes i consentiment informat
 9. Anàlisi de les dades i informe de resultats
- Annex. Quadern o full de recollida de dades.

Annex II. Apartats mínims de l'informe final

(pendent de desenvolupar: Es pot agafar el contingut mínim de l'informe final dels assaigs clínics i adaptar-lo a les característiques d'aquests estudis).