

PREGUNTAS Y RESPUESTAS SOBRE LA ENTRADA EN VIGOR DEL REAL DECRETO 957/2020, POR EL QUE SE REGULAN LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES CON MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Versión 1 – 9 de Diciembre de 2020

ASPECTOS GENERALES: ÁMBITO DE APLICACIÓN DEL REAL DECRETO

- 1. En lo que respecta al ámbito de aplicación de la normativa ¿hay alguna diferencia entre un estudio posautorización de tipo observacional (EPA) y un estudio observacional con medicamentos (EOM)?**

Con la entrada en vigor del nuevo Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano, ya no se utiliza el concepto de EPA (estudio posautorización de tipo observacional). En su lugar se utiliza el de estudio observacional con medicamentos (EOM), que ya se encontraba definido en el Real Decreto 1090/2015. La definición de EOM se encuentra en el artículo 2.1.a) del Real Decreto 957/2020 y en el artículo 2.1.k) del real decreto 1090/2015, en base a los propósitos u objetivos del estudio. En todo caso, los conceptos de EPA y de EOM son equiparables, y en la práctica, la anterior normativa nacional sobre EPA (derogado por el nuevo real decreto) y el propio Real Decreto 957/2020 tienen un ámbito de aplicación similar.

- 2. Los llamados “programas de apoyo a pacientes” se mencionan en el nuevo real decreto. ¿A qué regulación se someten estos programas en el contexto del nuevo Real Decreto 957/2020?**

Un “Programa de Apoyo a Pacientes” es un sistema organizado en el que un titular de autorización de comercialización de un medicamento recibe y recoge información de sujetos individuales relacionada con la utilización de sus medicamentos (Art 2.1.g del nuevo Real Decreto 957/2020). Aquellos Programas de Apoyo a Pacientes que prevean el registro de información sobre la utilización de medicamentos mediante contactos planificados con los pacientes, solo podrán llevarse a cabo en España en el contexto de un protocolo que contemple como objetivos alguno de los descritos para los EOM en el Art.2.1.a del Real Decreto 957/2020. Les aplican por tanto las condiciones y requisitos de los EOM. Es decir, requieren Dictamen del CEIm, acuerdo con la dirección del centro sanitario y, en su caso, requisitos previos a su inicio que establezcan de las CCAA. (Art.3.2.2º parr del nuevo Real Decreto 957/2020). Esta nueva regulación no aplicaría a los Programas de este tipo que ya se hubieran iniciado en el momento de entrada en vigor del real decreto de el 2 de enero de 2021, pero si aplicará a los que se vayan a iniciar a partir de esa fecha.

CLASIFICACIÓN DE LOS PROTOCOLOS DE ESTUDIOS POSAUTORIZACIÓN

3. **El 2 de enero de 2021 entra en vigor el nuevo real decreto de de EOm. A partir de esa fecha, ¿tienen los promotores de EPA que solicitar la clasificación a la AEMPS?**

A partir del 2 de enero de 2021 la AEMPS ya no tramitará nuevas solicitudes de clasificación de los EPA, al quedar derogadas ORDEN SAS/3470/2009 y el Capítulo VI del Real Decreto 577/2013.

4. **¿Qué ocurre si un promotor ha solicitado la clasificación de un EPA a la AEMPS en 2020 pero a 2 de enero de 2021 no ha obtenido de la AEMPS la Resolución de Clasificación?**

A partir del 2 de enero de 2021 la AEMPS no emitirá resoluciones de Clasificación de EPA, aunque las solicitudes hayan entrado en la AEMPS antes del 2 de enero de 2021 (Disposición transitoria única: Régimen transitorio aplicable a los estudios observacionales con medicamentos ya clasificados del Real Decreto 957/2020).

5. **Un promotor de un estudio ha recibido de la AEMPS en 2020 una Propuesta de Resolución de Clasificación, pero a 2 de enero de 2021 la AEMPS no ha llegado a emitir una Resolución de Clasificación de ese estudio. ¿Qué normativa le aplica?**

Al no haber emitido la AEMPS Resolución de Clasificación antes del 2 de enero de 2021, fecha de entrada en vigor del Real Decreto 957/2020, la AEMPS ya no clasificará el estudio y le aplicará solamente la nueva normativa.

6. **¿Qué ocurre si un promotor solicita, a partir de 2021, la modificación de una clasificación de un EPA ya clasificado con anterioridad?**

Le aplica la disposición transitoria única del Real Decreto, puesto que el estudio fue clasificado con anterioridad a la entrada en vigor de la nueva norma. La AEMPS resolverá la solicitud y reclasificará si procede el estudio.

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

7. Respecto a la obtención del Dictamen favorable de un Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm), ¿qué criterios aplican a partir de la entrada en vigor del nuevo Real Decreto de estudios observacionales con medicamentos?

Los estudios posautorización de tipo observacional (EPA) de acuerdo con la normativa vigente hasta el 2 de enero de 2021 debían recibir el dictamen favorable de un CEIm antes de su inicio (Art.24.3 del Real Decreto 577/2013 de Farmacovigilancia). Este artículo se deroga el 2 de enero de 2021. Sin embargo, tanto el Artículo 12 del Real Decreto 1090/2015, que sigue vigente, como el nuevo Real Decreto de estudios observacionales con medicamentos, establecen que todos los estudios observacionales con medicamentos que se propongan realizar en España deben haber obtenido el Dictamen favorable de un CEIm acreditado antes de su inicio. Por tanto, los promotores deben continuar cumpliendo con este requisito.

En cuanto a los procedimientos concretos, en el nuevo Real Decreto (Capítulo IV) se especifica el procedimiento para la presentación, evaluación y emisión del Dictamen del CEIm (que en la normativa anterior no se detallaba), y se concreta el objeto de la evaluación metodológica, ética y legal de estos estudios. Por tanto, a partir del 2 de enero de 2021 aplican ya los calendarios y criterios de evaluación del nuevo Real Decreto.

En los EOM que inicien su tramitación en 2021 la evaluación del CEIm incluirá algunos aspectos nuevos. Así, el CEIm deberá comprobar que ámbito o vía legal le corresponde al estudio, confirmando que se trata de un EOM y en ese caso si es o no de seguimiento prospectivo, ya que la AEMPS no emitirá ya Resolución de Clasificación relativa a esos protocolos. Además deberá constatar si se trata de una investigación clínica sin ánimo comercial, y tener en cuenta si el estudio ha sido impuesto por la autoridad nacional competente o la comisión europea a un titular de la autorización de comercialización de un medicamento.

8. Respecto al modelo de Dictamen que debe emitir un CEIm en relación con los estudios observacionales con medicamentos, ¿Existe alguna diferencia entre los que se emitan en virtud de la normativa anterior y el nuevo Real Decreto 957/2020?

Los dictámenes de los CEIm posteriores al 2 de enero de 2021 se deberán adaptar para cumplir las previsiones del Art.4 del Real Decreto 957/2020. Deberán explicitar que el estudio es un EOM, y en ese caso si es o no es de seguimiento prospectivo. Además, si el promotor lo ha acreditado deberán confirmar que el estudio es una investigación sin ánimo comercial. También deberá constatar si el estudio ha sido impuesto por la autoridad nacional competente o la comisión europea a un titular de la autorización de comercialización de un medicamento.

Podría darse algún caso de que los estudios clasificados por la AEMPS (con resoluciones de autorización realizadas antes de la entrada en vigor del Real Decreto 957/2020) sean remitidos por los promotores a los CEIm para emisión de dictamen ya en 2021, con la nueva normativa en vigor. En virtud de la disposición transitoria única del Real Decreto 957/2020, estos estudios se registrarán por la normativa anterior. Esto implica que los dictámenes de los CEIm sobre estos protocolos también se registrarán por la normativa anterior. Es decir, podría ocurrir que en 2021 los CEIm emitan dictámenes bajo dos modelos: los de los EPA de la Orden SAS y el Capítulo VI del Real Decreto 577/2013 de Farmacovigilancia (para protocolos que fueron clasificados por la AEMPS) y el de los EOM del nuevo Real Decreto 957/2020.

REQUISITOS PREVIOS AL INICIO DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES CON MEDICAMENTOS A PARTIR DE LA ENTRADA EN VIGOR DEL NUEVO REAL DECERTO

- 9. En relación con los estudios posautorización de seguridad (PASS, por sus siglas en inglés) impuestos al laboratorio titular de autorización de comercialización (TAC) como condición de la autorización del medicamento y que se vayan a realizar en España, ¿Hay algún requisito distinto a partir del 2 de enero de 2021 que deban tener en cuenta los promotores y los CEIm?**

Los protocolos de estos estudios han sido previamente evaluados y aprobados por el Comité Europeo de Evaluación de riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y deberán llevarse a cabo de acuerdo con dicho protocolo (Directiva UE y Reglamento UE). En la terminología en aplicación de la Orden SAS 3470/2009 y el Real Decreto 577/2013 de Farmacovigilancia eran aquellos que se clasificaban como EPA-LA-PRAC ((Art.25.4.a) parr1º del Real Decreto 577/2013)). Su realización requiere la aprobación por un CEIm acreditado y la conformidad del centro donde se lleva a cabo. De acuerdo con la normativa europea referida, se respetará el protocolo aprobado por el PRAC. Estas condiciones siguen estando vigentes a partir del 2 de enero de 2021, sin que el Real Decreto 957/2020 haya introducido nuevas condiciones.

Los CEIm deben reconocer estos estudios cuando reciben la solicitud para evaluarlos. La documentación que lo acredita debe acompañar al protocolo en la solicitud de evaluación (Punto g) del Anexo II del Real Decreto 957/2020). También los CEIm deben saber que en el curso de la evaluación y emisión de dictamen de estos estudios no pueden modificar el protocolo aprobado por el PRAC, lo que no afecta a la evaluación de la parte ética y de protección de datos.

- 10. En relación con los estudios posautorización de seguridad (PASS, por sus siglas en inglés) solicitados al laboratorio titular de autorización de comercialización (TAC) por la AEMPS o incluidos en el plan de gestión de riesgos de un medicamento, que sean de seguimiento prospectivo y se vayan a realizar en España, ¿hay algún requisito distinto a partir del 2 de enero de 2021 que deban tener en cuenta los promotores y los CEIm?**

Estos estudios, en la normativa que se deroga son referidos en el Real Decreto 577/2013 de Farmacovigilancia como aquellos clasificados como EPA-LA-AEMPS (Art.25.4.a)parr2º, 1º del Real Decreto 577/2013) o EPA-LA-PGR (Art.25.4.a)parr2º, 2º del Real Decreto 577/2013).

Si el estudio fue ya clasificado en 2020 por la AEMPS (como EPA-LA), tendrán que seguir cumpliendo la normativa anterior, incluyendo la autorización por la AEMPS (Disposición transitoria única: del Real Decreto 957/2020).

A partir del 2 de enero de 2021 los promotores de estos estudios no tendrán que solicitar ya la clasificación y la AEMPS tampoco procederá a emitir una resolución de autorización de estos estudios. Siguen teniendo que recibir el dictamen favorable de un CEIm y firmar un contrato con la dirección del centro sanitario. Las CCAA podrían desarrollar normativa propia que, teniendo en cuenta las estipulaciones del Real Decreto 957/2020, establezca requisitos previos al inicio de estos estudios (Art.4.2. del Real Decreto 957/2020).

- 11. Un promotor ha solicitado a la AEMPS en 2020, antes de la entrada en vigor del Real Decreto 957/2020, la autorización de un EPA-LA pero el 2 de enero de 2021, tras la entrada en vigor del nuevo Real Decreto 957/2020, aún no ha obtenido la resolución de autorización del estudio. ¿Qué normativa le aplica?**

Una vez que un estudio ha sido clasificado por la AEMPS, le sigue aplicando la normativa anterior (Disposición transitoria única: del Real Decreto 957/2020), por lo que deberán esperar a obtener la autorización de la AEMPS y cumplir el resto de requisitos que aplican a los EPA-LA de la Orden SAS y del Cap. VI del Real Decreto 577/2013 de Farmacovigilancia, aunque ya estén derogados.

12. En relación con los estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo cuyo promotor es la administración pública ¿Cambia alguno de sus requisitos a partir del 2 de enero de 2021?

Los estudios de este tipo que fueron ya clasificados por la AEMPS en 2020 (como EPA-AS, Art.25.4.b) del Real Decreto 577/2013), deberán seguir cumpliendo los requisitos que establece la normativa anterior, incluyendo la obtención de autorización por la AEMPS según la Disposición transitoria única del Real Decreto 957/2020.

Para los estudios de este tipo, no clasificados por la AEMPS con anterioridad a la entrada en vigor del nuevo Real Decreto 957/2020, el 2 de enero de 2021, el promotor no tendrá que solicitar la autorización a la AEMPS. Sigue siendo necesario previo a su inicio el dictamen del CEIm y la aprobación del centro sanitario (Art 4.1. y 4.3. del Real Decreto 957/2020). Las CCAA no podrán establecer, en base a su normativa propia, requisitos adicionales para la realización de estos estudios (Art 4.2. parr3º).

13. En relación con los estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo que son “investigaciones clínicas sin ánimo comercial” ¿Qué requisitos previamente a su inicio les son aplicables a partir del 2 de enero de 2021?

En el caso de que el estudio hubiera sido ya clasificado por la AEMPS como EPA-AS en 2020 (Art.25.4.b) del Real Decreto 577/2013), deberán seguir cumpliendo los requisitos que establece la normativa anterior, incluyendo la obtención de autorización por la AEMPS tras informe preceptivo del CEPA, según la Disposición transitoria única del Real Decreto 957/2020.

Para los estudios de estas características no clasificados por la AEMPS con anterioridad a la entrada en vigor del nuevo Real Decreto 957/2020, el 2 de enero de 2021, el promotor no tendrá que solicitar ninguna autorización administrativa. Sigue siendo necesario, previo a su inicio, el dictamen del CEIm y la aprobación del centro sanitario (Art 4.1. y 4.3. del Real Decreto 957/2020). Las CCAA no podrán establecer, en base a su normativa propia, requisitos adicionales para la realización de estos estudios (Art 4.2. parr3º).

El promotor deberá acreditar, mediante una declaración responsable, que el estudio cumple con todas las condiciones referidas en el párrafo e) del artículo 2.2. del Real Decreto 1090/2015. Esta declaración deberá incluirse en la documentación que acompaña la solicitud de evaluación al CEIm (Apartado d) del Anexo II del Real Decreto 957/2020). Por otra parte, estos estudios se beneficiarán de las exenciones de cualquier tipo de tasas (Artículo 7.6 del Real Decreto 957/2020).

14. En relación con los estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo financiados con fondos públicos, cuyo promotor no es la administración sanitaria y que no han acreditado ser una investigación clínica sin ánimo comercial ¿Cambia alguno de sus requisitos a partir del 2 de enero de 2021?

Este tipo de estudios, bajo la normativa vigente hasta el 2 de enero de 2020 (Art.25.4.b del Real Decreto 577/2013), requerirían autorización previa por la AEMPS tras ser clasificados como EPA-AS. En el caso de que el estudio hubiera sido ya clasificado por la AEMPS como EPA-AS en 2020 (Art.25.4.b) del Real Decreto 577/2013), deberán seguir cumpliendo los requisitos que establece la

normativa anterior, incluyendo la obtención de autorización por la AEMPS tras informe preceptivo del CEPA, según la Disposición transitoria única del Real Decreto 957/2020.

Para los estudios de este tipo no clasificados por la AEMPS con anterioridad a la entrada en vigor del nuevo Real Decreto 957/2020, el 2 de enero de 2021, el promotor no tendrá que solicitar la autorización administrativa. Sigue siendo necesario previo a su inicio el dictamen del CEIm y la aprobación del centro sanitario (Art 4.1. y 4.3. del Real Decreto 957/2020). Las CCAA podrían desarrollar normativa propia que, teniendo en cuenta las estipulaciones del Real Decreto 957/2020, establezca requisitos previos al inicio de estos estudios (Art.4.2. del Real Decreto 957/2020).

15. En relación con los estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo que de acuerdo con la normativa anterior, fueron ya clasificados como EPA-SP, ¿Cambia alguno de sus requisitos a partir del 2 de enero de 2021?

Los estudios ya clasificados como EPA-SP por la AEMPS (Art.25.4.c) del Real Decreto 577/2013), deberán seguir cumpliendo los requisitos que establece la normativa anterior, incluyendo la obtención de autorización por cada una de las CCAA donde se vaya a realizar el estudio, según la Disposición transitoria única del Real Decreto 957/2020.

16. ¿Qué requisitos de acuerdo con el nuevo Real Decreto 957/2020 deben de cumplir los estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo que no hayan sido impuestos al TAC como condición de autorización ni promovidos por la administración sanitaria ni financiados con fondos públicos (antiguos EPA-SP)?

En estos casos, además de tener el dictamen favorable de un CEIm, el promotor deberá seguir cumpliendo con la normativa actual de cada una de las CCAA, si bien los requisitos que impongan, a partir del 2 de enero de 2021, deberán ser compatibles con lo establecido en el Art.4.2. del Real Decreto 957/2020, y en concreto, la intervención administrativa de las CCAA:

- Deberá justificarse en criterios de factibilidad o pertinencia, pero no en aspectos del estudio ya evaluados por el CEIm correspondiente.

- No podrán aplicar requisitos adicionales si el promotor acredita que se trata de una investigación sin ánimo comercial.

Dicha intervención administrativa en las CCAA, mientras sea compatible con el nuevo Real Decreto 957/2020, se seguirá llevando a cabo de acuerdo con las actuales normativa/instrucciones autonómicas, incluyendo en su caso los procedimientos para obtener la autorización administrativa y los plazos en ellas vigentes (ver https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/investigacionclinica_medicamentos/estudiospostautorizacion/). En todo caso, las CCAA disponen de un año, hasta el 2 de enero de 2022 para adaptar su normativa propia al nuevo Real Decreto (Disposición Final 3ª del Real Decreto 957/2020).

SEGUIMIENTO DE LOS ESTUDIOS

17. Para los estudios que en el momento de la entrada en vigor del Real Decreto ya hayan sido clasificados y autorizados como EPA-AS o EPA-LA (por la AEMPS) o como EPA-SP (por las comunidades autónomas), ¿cómo se deben de presentar posteriormente las eventuales modificaciones sustanciales al protocolo para su autorización?

A estos estudios, por haber sido clasificados por la AEMPS antes de la entrada en vigor del Real Decreto 957/2020, les sigue aplicando la normativa anterior (Disposición Transitoria del real de

creto de EOm), por lo que deberán obtener la autorización de las modificaciones relevantes de los organismos que lo evaluaron inicialmente. Por tanto los EPA-AS o EPA-LA deberán obtener la autorización de la modificación relevante de la AEMPS y los EPA-SP de las comunidades autónomas, así como del resto de organismos que lo evaluaron inicialmente, y en particular del CEIm.

18. Para los estudios observacionales con medicamentos que se rijan ya por el nuevo Real Decreto 957/2020 (no les aplica la Disposición Transitoria) ¿cuáles son los requisitos para las modificaciones relevantes? ¿son diferentes que en la normativa anteriormente vigente?

En el nuevo Real Decreto 957/2020 se define (Art.2.1.f) el concepto de “Modificación sustancial”, equiparable al de “Modificación relevante” de la anterior normativa. Las modificaciones sustanciales están sometidas a los mismos requisitos previos que fueron necesarios para la aprobación inicial del estudio (Art.14.1).

19. A partir del 2 de enero de 2021, ¿sigue vigente la obligación del promotor de comunicar a la AEMPS la fecha efectiva del inicio de los EPA (Art.25.6. del Real Decreto 577/2013)?

Para los estudios observacionales con medicamentos a los que ya no les aplique la anterior normativa (no clasificados por la AEMPS), solo se requiere esta comunicación mediante la publicación en el Registro Español de estudios clínicos (REec) (Art.6.1 del Real Decreto 957/2020). Dicha publicación será obligatoria para los promotores de los estudios de seguimiento prospectivo, y la información que se deberá 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. La AEMPS comunicará a través de su página web el momento en que este habilitado el registro de EOm en el REec, así como los procedimientos, plazos y el formato de los datos que incluirá el REec (Art.6.2 del Real Decreto 957/2020).

20. A partir del 2 de enero de 2021, ¿sigue vigente la obligación del promotor de remitir a la AEMPS los informes de seguimiento anuales y el informe final (Art.25.6. del Real Decreto 577/2013) ?

A todos los estudios clasificados por la AEMPS como EPA (de cualquier tipo) antes de la entrada en vigor del nuevo Real Decreto 957/2020 el 2 de enero de 2021, les aplica su Disposición Transitoria, de modo que el promotor deberá en su momento presentar a la AEMPS el informe final del estudio y en su caso los informes de seguimiento.

Para los EOm a los que ya les aplique la nueva normativa (aquellos que no llegaron a ser clasificados por la AEMPS antes del 2 de enero de 2021) solo se exigirá enviar a la AEMPS informes de seguimiento y finales (Art.16.3 del real decreto EOm) en el caso de estudios posautorización de seguridad iniciados, financiados o gestionados por titulares de autorización de comercialización.

Los promotores de estos estudios enviarán electrónicamente a la AEMPS (a la dirección de correo e del punto de contacto de la AEMPS para EOm: farmacoeipi@aemps.es) el informe final en el plazo de doce meses a partir de la finalización del estudio, e informes de situación si le son requeridos. Para ello, se seguirán las especificaciones recogidas en las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia europeas. Este requisito ya existía, en base a la norma europea, por lo que no existen cambios en relación con la normativa anteriormente vigente.

Para el resto de estudios en los que no está implicado ningún TAC (iniciando, financiando o promoviendo el estudio), los promotores no tendrán que enviar ya informes de resultados a la AEMPS. Sin embargo, el promotor de cualquier estudio observacional con medicamentos deberá

comunicar directamente a la AEMPS (farmacoepi@aemps.es) la información resultante de este cuando pueda suponer la modificación de la relación beneficio-riesgo de un medicamento.

21. Con la entrada en vigor del nuevo Real Decreto 957/2020, el 2 de enero de 2021, ¿cambia algún requisito o procedimiento en relación con la comunicación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el transcurso de los EOm?

El nuevo Real Decreto 957/2020 no establece nuevos requisitos en relación con la comunicación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (sRAM) en el transcurso de los EOm. En su Art.15 se integran las distintas normas aplicables, basadas en la normativa nacional vigente (real decreto 577/2013 de Farmacovigilancia) y, en lo estipulado en la normativa europea y a los procedimientos reflejados en las buenas prácticas de farmacovigilancia europeas (Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products).

Además, el Real Decreto 957/2020 clarifica los procedimientos de notificación de las sRAM en los EOm en diferentes situaciones, en particular:

- La limitación de comunicar las sRAM solamente a los casos detectados a partir de fuentes de información primaria.
- La obligación de especificar en el protocolo qué casos de sRAM se consideran “solicitadas” por el propio estudio, de modo que su comunicación a las autoridades sanitarias deban ser efectuadas por el promotor (o por el TAC según el caso), y no por el profesional sanitario investigador que lo registra.
- La responsabilidad de comunicación de los casos de sRAM “solicitadas” cuando un TAC está implicado en el estudio.