

PROTOCOLO NORMALIZADO DE TRABAJO: PROCEDIMIENTOS ADMINISTRATIVOS PARA LOS ESTUDIOS POSAUTORIZACIÓN DE TIPO OBSERVACIONAL EN LOS QUE LA SEFH/ FEFH ACTÚE COMO PROMOTOR

1. **Comunicar a la SEFH** la intención de realizar un estudio, ya que esta va a ser el promotor del mismo. El procedimiento para realizar la comunicación de un nuevo estudio a la SEFH se detalla en el Anexo I. La SEFH podrá ejercer sus labores de promotor a través de la Sociedad (SEFH) o de la Fundación (FEFH), decisión que corresponde exclusivamente a la SEFH. Como criterio orientador, en los estudios promovidos por los grupos de trabajo de la SEFH, será la Fundación quien figure como promotor.

La SEFH/FEFH, como promotor del estudio, asume las obligaciones que se especifican en el Anexo II.

2. Definir la figura de **investigador coordinador**, que es el profesional sanitario que dirige científicamente el estudio. Sus obligaciones se especifican en el Anexo III.
3. Determinar quiénes serán los **investigadores principales** (IP) del estudio, que son los profesionales sanitarios responsables del estudio en cada uno de los centros participantes, y que contribuyen al desarrollo del estudio. Sus obligaciones se especifican en el Anexo IV.
4. **Comunicar el proyecto a la SEFH**, que recibirá por parte de los investigadores el protocolo del estudio y la memoria económica. Ambos documentos serán evaluados por la SEFH para verificar la viabilidad del proyecto.
5. Los apartados que deben figurar en el **protocolo** se especifican en el Anexo V.
6. En la elaboración de la **memoria económica del estudio**, se deberán evaluar, con la máxima fiabilidad posible, los siguientes aspectos: los costes internos (personal investigador, coordinación, grupo de control...), los costes externos si los hubiera (contratación de CRO, apoyo estadístico, traducción, etc.), así como los costes indirectos y tasas necesarias para la realización del estudio (tasas de CEIm, Fundación de investigación, Comunidades Autónomas, etc.). En el Anexo VI se muestra un modelo de memoria económica.
7. **Financiación**. Para aquellos estudios cuya memoria económica prevea un coste asociado, deberá validarse con la Junta Directiva de la SEFH la obtención de financiación. Esta financiación puede ser interna, (convocatorias de ayudas de la SEFH o FEFH, fondos de grupos de trabajo...) o externa: patrocinio por parte de terceros (principalmente Industria farmacéutica).

8. **Firma convenio o contrato de financiación.** Cuando el estudio cuente con financiación externa, y antes del inicio de toda actividad investigadora, deberá firmarse un contrato por escrito entre la SEFH y la entidad financiadora del estudio. Dicho contrato debe recoger y garantizar su financiación, así como salvaguardar los intereses de la SEFH. El contrato debe garantizar siempre la plena titularidad del estudio y de sus resultados a favor de la SEFH, como única entidad promotora del estudio.

9. **Identificación del estudio.** Todos los estudios se identifican mediante un código de 12 dígitos, que se establece de la siguiente forma:

- Posiciones 1-3: tres primeras letras del promotor
- Posiciones 4-6: tres primeras letras del principio activo de interés o de la enfermedad de estudio
- Posiciones 7-10: año en curso
- Posiciones 11-12: número secuencial de 2 dígitos

Habitualmente, esta codificación la general la AEMPS cuando se envía un estudio para clasificar, aunque también se puede enviar a clasificar con la codificación asignada por parte del promotor.

10. **Firma de contratos con prestadores de servicios externos.** En aquellos casos en los que para la realización del Estudio se vaya a contar con colaboradores profesionales externos (CRO, Estadístico, Medical Writer, traductores, informáticos...) se deberá suscribir un contrato de prestación de servicios por escrito entre la SEFH y la entidad interesada, de forma que se garantice el correcto cumplimiento de lo previsto en el protocolo y la memoria económica. Estos contratos siempre deberán ser firmados con posterioridad a haber suscrito los acuerdos de financiación o tener esta garantizada de forma interna.

11. **Solicitud de clasificación por la AEMPS.** El protocolo del estudio debe presentarse a la AEMPS junto con la solicitud de clasificación. Una vez presentado, la AEMPS dispone de un plazo de 30 días para responder a la solicitud, dándose por aprobado el estudio si no hay respuesta por parte de la Agencia en este plazo. Un estudio puede ser clasificado en las siguientes categorías:

- EPA-LA: *Estudio posautorización de tipo observacional que es una condición establecida en el momento de autorización de un medicamento, constituye una exigencia de la autoridad sanitaria para aclarar cuestiones relativas a la seguridad del medicamento o forma parte del plan de gestión de riesgos*
- EPA-AS: *Estudio posautorización de tipo observacional de seguimiento prospectivo promovido por Administración Sanitaria o financiado con fondos públicos.*

- EPA-SP: *Estudio posautorización de tipo observacional de seguimiento prospectivo no incluido en las categorías anteriores*
- EPA-OD: *Otros Estudios Posautorización*
- No-EPA: *Estudio observacional no posautorización (el medicamento no es factor de exposición fundamental investigado)*

Los estudios realizados por la SEFH generalmente estarán encuadrados en las tres últimas categorías (EPA-SP, EPA-OD, No-EPA). En ningún caso un estudio financiado por la SEFH podría obtener la categoría de EPA-AS. La clasificación en la categoría EPA-SP implica la presentación adicional de documentación a las CC.AA. y el pago de las tasas autonómicas correspondientes (ver epígrafe 12).

12. Presentación al CEIm. El protocolo del estudio debe ser evaluado por un CEIm de referencia. De forma general, el CEIm de referencia será el correspondiente al CEIm del centro del investigador principal, pero podría ser cualquiera. Una vez obtenido el dictamen favorable por el CEIm de referencia, podrá presentarse el estudio a los CEIm de los centros en donde se vaya a realizar, si el centro así lo exige. Estos CEIm evaluarán aspectos locales y, de forma general, aceptarán el dictamen del CEIm de referencia. En el caso de los estudios financiados, cada CEIm podría aplicar un pago, cuyo importe dependerá de cada uno de los CEIm. En el caso de que el estudio tenga memoria económica cero, se podría solicitar la exención de tasas. Los requisitos para la exención de tasas se describen en el Anexo VII.

13. Presentación a las CCAA. En el caso de estudios EPA-SP, deberá presentarse documentación relativa al estudio en cada una de las CCAA en donde haya centros participantes en el estudio. La documentación a presentar está detallada en el Anexo VIII. Cada CCAA dispondrá de un máximo de 90 días para la evaluación de dicha documentación y presentar un informe favorable o desfavorable (plazo variable en función de cada CC.AA.). En caso de ausencia de respuesta pasados los 90 días, se dará por aprobado el estudio en esa CCAA. Cada CCAA podrá aplicar unas tasas correspondientes a la evaluación del estudio y cuyo importe dependerá de cada CCAA. En el caso de que el estudio tenga memoria económica cero, se podría solicitar la exención de tasas (Anexo VII).

14. Firma de contratos con los centros. El promotor debe de firmar un contrato con cada centro participante en el estudio, que representa el acuerdo del centro para poder llevar a cabo el estudio en dicho centro. Este contrato también deberá estar firmado por el investigador del estudio en dicho centro, como responsable de los datos recogidos en el mismo. En la mayoría de los hospitales, la gestión de los Estudios se canaliza a través de una Fundación de Investigación, por lo que será con esta entidad con la que se gestionará la

firma del contrato. En los estudios con “memoria económica cero” es muy importante solicitar la exención de tasas de la fundación junto con la tramitación del contrato.

15. Con el objetivo de potenciar la visibilidad de la investigación que se realiza en el seno de la SEFH, todos los estudios que se vayan a realizar deberán **registrarse en las bases de datos** de ensayos clínicos (nacional: www.reec.aemps.es/ e internacional: www.clinicaltrials.gov).

DURANTE EL DESARROLLO DEL ESTUDIO

16. **Enmiendas al protocolo.** Cuando la enmienda afecte a aspectos fundamentales del protocolo del estudio (en particular a los apartados de objetivos, métodos, aspectos éticos), se someterá de nuevo a la evaluación del CEIm que informó favorablemente sobre el mismo y se solicitará autorización administrativa para dicha enmienda a quien corresponda en función del tipo de estudio. Para el resto de enmiendas bastará con que se informe de las modificaciones efectuadas, justificando por qué dicha enmienda no afecta a aspectos fundamentales del protocolo del estudio.
17. **Informes de seguimiento y finales.** Para los estudios EPA-LA, EPA-SP y EPA-AS que sean considerados como de seguimiento prospectivo, el promotor deberá enviar un informe de seguimiento anual, o antes si así se solicita. Asimismo, el promotor informará de forma inmediata sobre cualquier incidencia relevante (interrupción, problema grave de seguridad, etc.) que pueda producirse en el transcurso del estudio. Todas estas comunicaciones se presentarán a los órganos competentes de las CC AA involucradas y a la AEMPS. Para todos los estudios posautorización, el promotor deberá remitir un informe final entre los tres y seis meses después de la finalización del estudio, a la AEMPS y a los órganos competentes de las CCAA donde se realizó.
15. Los resultados del estudio deberán difundirse a través de su publicación en una revista científica. Preferiblemente, estos trabajos se publicarán en español y en inglés en la revista de Farmacia Hospitalaria, como órgano de expresión científica de la Sociedad. Así mismo, aquellos resultados singulares se presentarán en el Congreso Anual de la SEFH para una mayor difusión y conocimiento entre todos los socios.

ANEXO I. PROCEDIMIENTO PARA REALIZAR LA COMUNICACIÓN DE UN NUEVO ESTUDIO A LA SEFH

Antes de iniciar cualquier estudio, se debe comunicar a la SEFH la intención de realizar el estudio. Esta comunicación debe incluir:

1. Objetivo del estudio
2. Tiempo previsto de duración
3. Previsión de financiación externa
4. Persona de contacto del estudio e información de contacto.

La información se debe remitir por email a la SEFH, a la siguiente dirección:
cristina.gastalver@sefh.es

La realización del proyecto quedará sujeta a aprobación por parte de la Junta Directiva de la SEFH.

ANEXO II. RESPONSABILIDADES DEL PROMOTOR

- a) Firmar con el investigador coordinador el protocolo y cualquier modificación del mismo.
- b) Suministrar a los investigadores el protocolo y la ficha técnica de los medicamentos objeto de estudio (si procede).
- c) Remitir el protocolo al CEIC (o Comité de Ética de la Investigación, en su caso).
- d) Solicitar la autorización de la Administración, cuando proceda, y presentar la documentación correspondiente.
- e) Presentar los informes de seguimiento y final, en los plazos establecidos y comunicar, en su caso, la interrupción y las razones de la misma.
- f) 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.
- g) Aplicar un control de calidad en la obtención y el manejo de datos para asegurar que los datos son fiables.
- h) Comunicar las sospechas de reacciones adversas graves que surjan a lo largo del estudio al punto de contacto designado por el órgano competente en materia de farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma donde ejerza su actividad el profesional sanitario que comunicó el caso.
- i) Identificar las fuentes de financiación del estudio
- j) Firmar, en su caso, el contrato con la entidad competente
- k) Hacer públicos los resultados del estudio, a ser posible, a través de una revista científica.

ANEXO III. RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR COORDINADOR

- a) Firmar el protocolo y cualquier modificación del mismo junto con el promotor.
- b) Co-responsabilizarse con el promotor de la elaboración de los informes de seguimiento y finales.
- c) Contribuir a difundir los resultados del estudio, en colaboración con el promotor

ANEXO IV. RESPONSABILIDADES DE TODOS LOS INVESTIGADORES DEL ESTUDIO

- a) Firmar un compromiso en el que se reconocen como investigadores del estudio y afirman que conocen el protocolo y cualquier modificación del mismo, y están de acuerdo con él en todos sus términos.
- b) Informar a los sujetos de investigación y obtener su consentimiento.
- c) Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta respondiendo de su actualización y calidad ante las auditorías oportunas.
- d) Notificar al promotor los acontecimientos adversos según se establezca en el protocolo.
- e) Respetar la confidencialidad de los datos del sujeto.
- f) Facilitar las visitas de monitorización del monitor, las auditorías del promotor y las inspecciones de las autoridades sanitarias.
- g) Saber responder sobre los objetivos, metodología básica y significado de los resultados del estudio ante la comunidad científica y profesional.

ANEXO V. ELEMENTOS DE UN PROTOCOLO DE ESTUDIO

Según la Orden SAS/3470/2009 el protocolo de estudio debe constar de los elementos que se describen a continuación. No obstante, algunas CC.AA. tienen una normativa específica que indica qué apartados debe contener el protocolo. En estos casos, se requiere la transformación del protocolo original para poder solicitar la aprobación de la CC.AA. (Estudios EPA-SP).

- 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).
- D. Resumen:
 - 1. Identificación del promotor y dirección.
 - 2. Título del estudio.
 - 3. Código del protocolo (según normas oficiales de codificación).
 - 4. Investigador principal y dirección.
 - 5. Tipo de centros donde se prevé realizar el estudio.
 - 6. CEIC que lo evalúa.
 - 7. Objetivo principal.
 - 8. Diseño.
 - 9. Enfermedad o trastorno en estudio.
 - 10. Datos de los medicamentos objeto de estudio.
 - 11. Población en estudio y número total de sujetos.
 - 12. Calendario.
 - 13. 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.
- H. Métodos:
 - 1. Diseño y justificación.
 - 2. Población de estudio.

3. Fuente de información.
 4. Definición operativa de variables de resultado, exposición y otras.
 5. Tamaño de la muestra previsto y bases para su determinación.
 6. Métodos para la obtención de los datos.
 7. Manejo de los datos.
 8. Análisis de los datos.
 9. Control de calidad.
 10. Limitaciones del diseño, de la fuente de información y de los métodos de análisis.
- I. Aspectos éticos/protección de los sujetos participantes:
1. Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación.
 2. Consideraciones sobre información a los sujetos y consentimiento informado.
 3. Confidencialidad de los datos.
 4. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico.
- 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:
1. Informes de seguimiento y final.
 2. Difusión de los resultados
- O. Anexos (al menos los siguientes):
1. Anexo 1: Cuaderno de recogida de datos.
 2. Anexo 2: Compromiso del investigador coordinador.
 3. Anexo 3: Conformidad del CEIC.
 4. Anexo 4: Ficha Técnica del medicamento investigado.
 5. Anexo 5: Hoja de información a los sujetos.
 6. Anexo 6: Formulario de consentimiento informado.
 7. Anexo 7: Memoria económica.

ANEXO VI. CONCEPTOS A TENER EN CUENTA PARA LA ELABORACIÓN DE UNA MEMORIA ECONÓMICA

PRESUPUESTO SOLICITADO	
1. Gastos de personal/ Honorarios:	Euros
Honorarios IP Coodinadores	
Honorarios Investigadores Pincipales	
Honorarios Investigadores Colaboradores	
Comité Externo	
Pago por paciente incluido	
Pago por centro	
Gastos de contratación de un técnico de investigación	
Subtotal gasto de personal:	
2. Gastos de ejecución:	Euros
a) Adquisición de bienes y contratación de servicios	Euros
Revisión bibliográfica y diseño del estudio	
Elaboración y diseño del protocolo	
Elaboración del cuaderno de recogida de datos	
Tasas por uso de cuestionarios y encuestas	
Uso de eCRD (RedCap)	
Dominio web	
Creación de bases de datos para análisis e importación de los datos	
Análisis estadístico	
Informe estructurado de resultados	
Fungibles de oficina e impresión	
b) Gastos indirectos por la realización del estudio	Euros
Pagos por Ditamen de CEIm	
Tasas para la firma del contrato (Fundaciones de los centros)	
Tasas de las CC.AA. para la autorización de realización del estudio (sólo en estudios EPA-SP)	
c) Gastos derivados de la publicación	Euros
Medical writter	
Traducción del manuscrito a lengua inglesa	
d) Logística	Euros
Reunión inicial	
Reunión intermedia	
Reunión final	
Sala y desplazamientos	
Catering	
Mensajería	
Subtotal gastos de ejecución:	
c) Gestión SEFH (12%)	
Gestión documental	

Gastos de oficina	
Asesoría jurídica	
Mensajería	
Coordinación Científica/ Project management (coordinación del estudio, newsletter, gestión de incidencias en centros, contactos telefónicos, elaboración de estatus mensuales)	
TOTAL	

A tener en cuenta:

- Las tasas de las CC.AA. suelen rondar los 500 – 600€, variable en función de cada CC.AA.
- Los gastos de gestión para la firma de los contratos de los centros son muy variables (pueden rondar los 1000-1500€). Es importante que cada IP se informe de las tasas que cobra su Fundación /Hospital.

ANEXO VII. REQUISITOS PARA LA EXENCIÓN DE TASAS

Con carácter general la mayoría de CEIm y fundaciones de investigación sólo conceden la exención de las tasas administrativas vinculadas a un Estudio cuando se cumplen la totalidad de estos requisitos:

- El promotor (SEFH) es una organización científica independiente sin ánimo de lucro.
- La propiedad de los datos de la investigación pertenece en exclusiva al promotor desde el primer momento del estudio.
- No hay acuerdos entre el promotor y terceras partes que permitan el empleo de los datos para usos regulatorios o que generen una propiedad industrial.
- El diseño, la realización, el reclutamiento, la recogida de datos y la comunicación de resultados de la investigación se mantienen bajo el control del promotor.
- El estudio propuesto no forma parte de ningún programa de desarrollo clínico cuya finalidad sea la comercialización un producto.
- El promotor no ha contratado, ni prevé hacerlo, los servicios de una empresa (por ejemplo, una CRO) para el desarrollo, ejecución, coordinación o gestión del estudio.
- Es estudio no prevé remuneración a los investigadores (memoria económica cero).
- El estudio no cuenta con financiación de la industria farmacéutica.

ANEXO VIII. DOCUMENTACIÓN A PRESENTAR A LAS CCAA EN LOS ESTUDIOS EPA-SP

El promotor deberá presentar en las CC AA donde se pretenda realizar el estudio la siguiente documentación:

1. Carta de presentación dirigida a los responsables de esta materia en la Comunidad Autónoma en la que se solicite la autorización del estudio e indique la dirección y contacto del solicitante y la relación de documentos que se incluyen. En el caso de que el promotor no sea quien presente la documentación, se deberá incluir en la misma un documento que indique las responsabilidades delegadas por el promotor a la persona o empresa que actúa en su nombre.
2. Formulario resumen del protocolo (disponible en: www.aemps.es).
3. Resolución de la AEMPS sobre la clasificación del estudio
4. Protocolo completo incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
5. Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.
6. Listado de centros sanitarios donde se pretende realizar el estudio, desglosado por Comunidad Autónoma. Listado de investigadores participantes en la Comunidad Autónoma.
7. Si el estudio se pretende realizar en otros países, situación del mismo en éstos.
8. Documento acreditativo de haber satisfecho las tasas correspondientes, en aquellas CCAA donde se exijan.

(Esta documentación se exige por triplicado, en formato papel y en CD)