

GUÍAS ICH

E2A, E2B, E2C, E2D, E2E, E2F

**“CONFERENCIA INTERNACIONAL PARA LA
ARMONIZACIÓN DE LOS REQUISITOS TÉCNICOS PARA EL
REGISTRO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO
HUMANO”**

FARMACOVIGILANCIA

ALEXIA MARÍA MORALES MARÍN

FIFARMA

ABREVIATURAS

CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences (Centro Internacional de Vigilancia de Medicamentos de la OMS).

RAM: Reacciones Adversas Medicamentosas.

ADR: Adverse Drug Reaction (Reacciones Adversas Graves Inesperadas).

AE: Adverse Event (Eventos Adversos).

ICRS: Individual Case Safety Reports (Informes de Seguridad de Casos Individuales).

ISO: International Organization for Standardization (Normas de Organización Internacional de Normalización).

MPID: Identification of Medical Products (Identificación de Medicamentos).

ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (La Conferencia Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano).

IWG: Working Group (Grupos de trabajo de implementación).

ID: Identificador.

IG: Implementation Guide (Guía de Implementación).

MO: Maintenance Organizations (Organización de Mantenimiento).

FF: Forma farmacéutica.

EWG: Expert Workin Group (Grupo de Trabajo de Expertos).

SLU: Documentos de entendimiento de nivel de servicio.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

E2B: Intercambio de información por medios electrónicos.

FV: Farmacovigilancia.

MedDra: Medical Dictionary for Regulatory Activities (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias).

UCUM: Unified Code for Units of Measure (Código unificado para unidades de medida).

PBRER: Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (Informe periódico de evaluaciones de las prestaciones y riesgos).

IBD: International Birth Date (Fecha internacional de nacimiento).

DIBD: Development International Birth Date (Fecha Internacional de Desarrollo).

PSUR: Periodic safety update report (Informe periódico de actualización de seguridad).

PhPID: Pharmaceutical Product Identifier (Identificadores de producto Farmacéutico).

DLP: Data Lock Points (Puntos de bloqueo de datos).

CCDS: Company Core Data Sheet (Hoja de datos principales de la empresa).

CCSI: Company Core Safety Information (Información básica de seguridad).

SOC: System Organ Class (Sistema de clasificación de órganos).

PT: Preferred Term (Termino Preferido).

CTD: Common Technical Document (Documento Técnico Común).

DSU: Development Safety Update Reports (Informe de actualización sobre seguridad en el desarrollo).

PSUR: Periodic Safety Update Report (Informe periódico de actualización de seguridad).

IB: Investigator's Brochure (Brochure del Investigador).

Gestión de datos de Farmacovigilancia: Definiciones y estándares para la notificación acelerada (E2A)

1. Definiciones

Evento Adverso (AE): Cualquier ocurrencia adversa en un paciente o sujeto de investigación clínica al que se le administre un producto farmacéutico y que no sea específica a una reacción causal del fármaco puede ser cualquier signo desfavorable e imprevisto, síntomas o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un medicamento¹.

Reacción adversa a medicamentos (RAM): Experiencia clínica previa a la aprobación con un nuevo medicamento o uso, respuestas nocivas y no intencionadas a un medicamento con cualquier dosis¹.

Evento adverso en productos comercializados: Respuesta a un fármaco que es nociva y no intencionada a dosis controladas como profilaxis, diagnóstico o terapia de una enfermedad o para modificar alguna función fisiológica¹.

Reacción adversa inesperada al medicamento (SUSAR): Reacción adversa cuya naturaleza o gravedad no concuerda con la información del producto según el etiquetado¹.

Es importante normalizar la información de seguridad clínica, con el fin de realizar Buenas Prácticas Clínicas. Los grupos CIOMS-1 y CIOMS-2 son relevantes en los informes acelerados (alertas) y periódicos, al brindar información actualizada¹. En el desarrollo de nuevos medicamentos se debe tomar en cuenta su seguridad en las diferentes etapas (Fase 1, 2 o 3) antes de su comercialización en países, con el fin de tener la información clara de seguridad y presentarla ante los entes reguladores de cada país. La responsabilidad de seguridad cambia según el estado del producto, investigación vs comercialización.

Temas a considerar en la gestión de datos de seguridad:

- Desarrollo de definiciones y terminología estándar.
- Mecanismo apropiado para el manejo de informes acelerados en la fase de investigación¹.

2. Eventos Graves o reacciones Adversas Medicamentosas

Durante las investigaciones clínicas pueden surgir efectos adversos, si están relacionados con el medicamento provoca cambios significativos en la forma de desarrollo del fármaco (dosis, población, seguimiento) esencialmente en aquellos casos graves que ponen en riesgo la vida del paciente¹. Deben ser informados inmediatamente a los entes reguladores, se necesita personal capacitado en la clasificación de los tipos de reacciones.

La definición de gravedad puede tener dos significados desde el punto de vista clínico, se considera grave a la intensidad de un efecto en específico, que podría tener un significado médico menor y grave basado en los resultados de un evento que representa una amenaza para la vida del paciente. Se usa de guía la seriedad para definir las obligaciones regulatorias¹. Se le atribuye el criterio de gravedad a cualquier evento adverso en cualquier dosis que resulta en la muerte, potencialmente mortal, requiere hospitalización, resulta en discapacidad, incapacidad y anomalía congénita.

3. Previsibilidad de una reacción adversa en un medicamento.

Las notificaciones aceleradas se realizan con el propósito de que los entes reguladores, investigadores y personas conozcan la información nueva de reacciones adversas graves de un determinado producto¹. Presentando efectos no observados o documentados, dentro de ellos los efectos inesperados o esperados.

Para saber si se espera un evento adverso se utiliza lo siguiente:

- Medicamentos que no han sido aprobados para su comercialización en el país, se usa como guía el folleto del investigador de la empresa desarrolladora.
- Informes de información significativa sobre la especificidad o gravedad de una RAM grave conocida y documentada, son eventos inesperados.

4. Estándares para la notificación acelerada

Los aspectos que se deben informar son los casos únicos de RAM graves e inesperadas. Aplicados a informes de fuentes espontáneas y de cualquier tipo de investigación clínica o epidemiológica, casos que no se informen al patrocinador o fabricante. En casos de reacciones

graves e inesperadas debe enviarse de manera expedita a las autoridades regulatorias si cumple con los criterios mínimos de informes expedidos¹. Para los casos de investigación clínica se requiere una evaluación de casualidad, detallados por el profesional de salud que informa o el patrocinador.

5. Otras observaciones

En casos que se requieren una comunicación rápida a los entes reguladores al ser casos únicos o graves se aplica el juicio médico y científico apropiado para la situación. Incluyendo:

- RAM grave “esperada” en caso de aumento en la tasa de ocurrencia.
- Peligro importante para los pacientes como; falta de eficacia de un fármaco utilizado para tratar una enfermedad potencialmente mortal.
- Un importante hallazgo de seguridad de un estudio en animales recientemente completado (como carcinogenicidad).

6. Plazo de presentación de informes

a. RAM inesperadas mortales o potencialmente mortales

Algunas RAM requieren ser notificadas rápidamente a los entes reguladores del país donde el fármaco no esté aprobado para su comercialización, al contribuir en la consideración de suspensión o limitaciones de un programa de investigación clínica¹. Se debe notificar al ente regulador en 7 días calendario después del reporte, seguido de un informe dentro de 8 días naturales, debe incluir evaluación de la importancia y la implicación de los hallazgos, experiencia previa relevante con el mismo fármaco o similares.

b. Reacciones adversas graves e inesperadas (ADR)

Se deben notificar todas, antes de 15 días calendario después de que el patrocinador tenga el conocimiento primario de que el caso cumple con todos los criterios mínimos para informes acelerados¹.

c. Criterio mínimo para la notificación

Hay casos en que no se cuenta con toda la información requerida para la notificación anteriormente mencionada. Si embargo, los informes se deben de enviar en el tiempo

estipulado, siempre que cumpla con los siguientes criterios mínimos: Paciente identificable, medicamento sospechoso, reportero identificable y un evento identificado como grave e inesperado y que exista una razón causal¹. La información de seguimiento se busca y se envía cuando esté disponible¹.

7. Formulario de informe CIOMS

Se utiliza para la notificación acelerada de reacciones adversas, es importante que algunos elementos básicos de información/datos disponibles se incluyan al ser una presentación tabular o narrativa¹. Información requerida en informe CIOMS, adjunta en el Anexo 1.

8. Manejo de Casos de Terapia a Ciegas

Cuando el patrocinador o investigador se ciegan al tratamiento del paciente individual (estudio doble ciego), un evento adverso grave recurre a la decisión de romper el código para el paciente en específico. Al romperlo se conocerá el fármaco administrado y se debe notificar de manera expedita¹. Se recomienda que se mantenga el ciego para las demás personas involucradas como: personal de biométrica, responsables del análisis e interpretación de los resultados. Si se desenlaza un evento fatal o grave es una de las variantes principales de la eficacia de la investigación clínica, la integridad de la investigación puede comprometerse al romper el ciego, se debe acordar con las autoridades reguladoras por adelantado los efectos graves que se tratan como relacionados con una enfermedad y no a informes acelerados de rutina.

9. Cuestiones Misceláneas

8.1 Reacciones asociadas con el comprador activo o el tratamiento con placebo

El patrocinador se responsabiliza de la notificación de reacciones adversas al otro fabricante o a los entes reguladores. Los eventos relacionados con el placebo no cumplen con criterios para RAM y un informe acelerado¹.

8.2 Productos con más de una presentación o uso

Una RAM que reúna los requisitos para una notificación acelerada con presentación de un producto (forma de dosificación, formulación, sistema de entrega) o uso del producto, debe hacer referencia a las presentaciones reglamentarias en otras presentaciones y usos.

Se puede estudiar y comercializar diferentes formas de dosificación, formulación y sistemas de administración de los principios activos, para las diferentes presentaciones si hay perfiles de seguridad clínica¹. Se usan folletos de investigación para cada presentación, se espera que cubran con la información ADR aplicada a todas las presentaciones y usos de producto afectado, cuando se requiera se agrega por separado la información de seguridad específica para cada producto, teniendo en cuenta que la reglamentación aplica según la presentación del producto en el país.

8.3 Eventos posteriores al estudio

Los eventos adversos (AE) ocurridos después del estudio clínico se informan por un investigador al patrocinador. Se deben de considerar como informes de estudio en los informes acelerados, se requiere la evaluación de causalidad y la determinación de la expectativa para tomar una decisión si se requiere o no el informe acelerado¹.

Transmisión electrónica de informes de seguridad de casos individuales (E2B)

Reelaboración del estándar del informe de seguridad de casos individuales (ICSR) (ICH E2B (R3)) y el desarrollo de estándares para la identificación de medicamentos (MPID)(ICH M5).

1. Importancia de la actualización de mensajes ICSR.

LA ICH adoptó E2B(R2) en febrero de 2001, lo que indica que requiere actualizaciones, la consulta para mejoras a E2B(R3) se llevó a cabo en 2005³. La E2B se puede mejorar para; avances en la farmacovigilancia, cambios de requisitos regulatorios, mejorar el uso, precisión y detalle de la información y simplificar el intercambio de información entre regiones. Algunos de los cambios propuestos incluyen:

- Campos Adicionales
- Mayor granularidad en algunos campos y uso de tecnologías.
- Instrucciones de usos diferentes y claras para el campo³.

La necesidad de los MPID, que es la identificación del medicamento sospechoso de los eventos adversos surge para tener una identificación inequívoca de; sustancia activa, unidades de

medida, componentes, forma de dosificación, unidades de presentación y ruta de administración³. Además de ser algo específico dentro de un informe ICSR, para una comunicación clara y precisa entre países y regiones, a razón que, entre más especificidad, más precisión en el análisis y mejor calidad de la ciencia.

Algunos de los principales conceptos de la MPID por terminología estándar son:

- Por jurisdicción: Medicamento regulado.
- Descripción del paquete.
- Producto farmacéutico (en todas las jurisdicciones).
- Sustancia.
- Potencia.
- Forma de dosificación³.

Al darse la combinación de ICSR y MPID, la identificación del producto sospechoso es inequívoca, los MPID estarán conectados a los Identificadores de producto Farmacéutico (PhPID), lo que provoca que se aumente el valor de los informes de farmacovigilancia que circulan entre las jurisdicciones³. El soporte de monitoreo y evaluación de la seguridad se mejoró con el fin de aumentar la claridad de los datos, interoperabilidad y el intercambio internacional.

2. M2: Normas Electrónicas para la Transferencia de información regulatoria.

Se considera necesario transmitir la información de seguridad de productos medicinales desde el patrocinador a las autoridades regulatorias. Se han lanzado iniciativas en diferentes países para que las autoridades adopten las normas, lo que produce duplicación de trabajo para las industrias, por lo que las comunicaciones electrónicas pueden verse afectadas⁴. Por salud pública esta situación no se puede dar, colocándose como requisito previo a la transferencia electrónica de información, un conjunto de estándares para garantizar la integridad de la información y el intercambio de datos entre las empresas farmacéuticas y las autoridades.

Por medio de papel se presenta la información sobre calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos, los avances en la tecnología permiten que esta información se transmita por medios

electrónicos. Por lo que se pretende crear un método uniforme de intercambio de datos electrónicos “estándares lógicos de comunicación electrónica” que identifique los elementos y estándares que se requieran para lograr la uniformidad⁴. La implementación de estos estándares es de importancia al permitir que se den actualizaciones o presentaciones de seguridad de manera instantánea a muchas autoridades.

Algunas de las ventajas son la preparación de los resúmenes y evaluación de informes urgentes, administración de la presentación y mejor retención de archivos, beneficio a nivel de salud pública, al darse la difusión de información sobre salud de productos de manera instantánea y ahorro de recursos para los patrocinadores al desaparecer el duplicado de trabajo⁴. Se debe de incluir un grupo de expertos, especializados en la información que se intercambia como en los estándares tecnológicos y el aporte de los E2 EWG (Gestión de datos de seguridad clínica) involucrado en las actividades superpuestas.

La guía ICH M2 tiene dos roles importantes, definir la lista de términos utilizados para los reportes de reacciones adversas (vocabularios controlados), lista de selección y de códigos. La ICH M2 EWG define los procesos y puntos a considerar en la selección y gestión de la terminología para garantizar la eficiencia, usados en los mensajes E2B. Estos procesos de gestión se ven afectados por sus propietarios externos denominados Organización de Mantenimiento (MO) y ICH EWG/IWG.

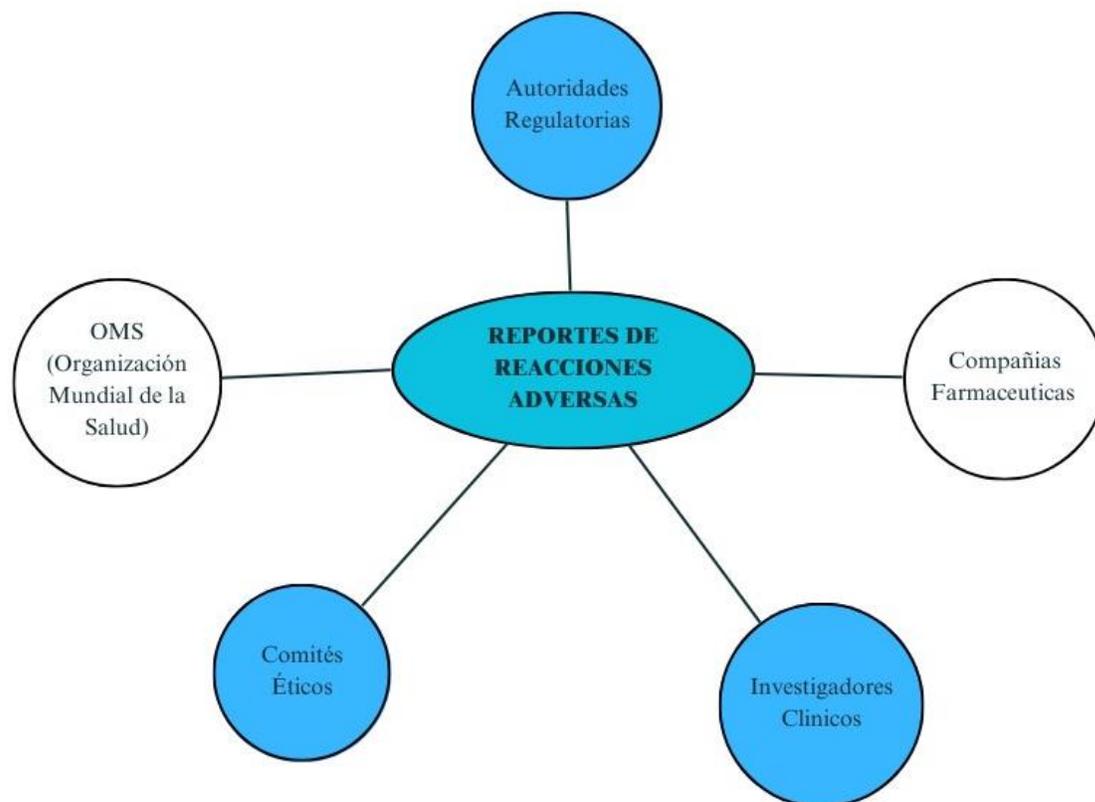
Existen los SLU (documento de entendimiento del nivel de servicio), se necesita crear este documento para entender la forma de mantenimiento de la lista de terminología identificada durante la vida útil del elemento de trabajo de la ICH, se recomienda la creación de un documento por aparte para cada EWG/IWG⁵. La información se puede combinar, llegando a ser desafiante para la gestión de información durante el ciclo de vida de cada elemento por individual. El IWG/EWG presenta experiencia en el gestionamiento de la lista de terminología, su aplicación para mantener la calidad y determinar si es adecuada para su propósito. Mientras que ICH M2 EWG es responsable de proporcionar experiencia técnica sobre la lista de términos, su desarrollo y mantenimiento.

3. Informes de seguridad de casos individuales (ICSR)

Los “ICSR”, presentan un importante rol en las Regulaciones Farmacéuticas y en el intercambio de la información de eventos adversos alrededor del mundo. Las autoridades regulatorias y la Industria tienen un papel muy importante en el uso pre-comercialización y post-comercialización de los ICSR, la información se centra en los eventos adversos, reacciones de los pacientes y toda la información médica importante⁶. Esta nueva guía pretende explicar las maneras de transmisión de las notificaciones, con el fin de que la población sepa cómo se debe proceder.

Gracias a la globalización se han descubierto nuevos medicamentos, en diferentes partes del mundo, con el fin de que sea más fácil y rápida la transmisión de información entre diferentes países. Algunas de las instituciones involucradas, son las descritas en la Figura 1.

Figura 1. Instituciones colaboradoras de los centros internacionales de monitorización de medicamentos:



Fuente: elaborado por Alexia Morales Marín, 2023⁶.

La notificación de efectos adversos por la toma de medicamentos se puede realizar por medio de 3 formatos, en hojas de papel físicas denominados, Hoja Amarilla e Informes CIOMS y los formularios de Medwatch, el proceso de notificación por medio de estos informes es tedioso y largo, las bases de datos en formatos de papel tienen desventajas al ser tedioso, difícil y poco realistas. La comunicación digital de estos reportes es ineficiente, al originar errores (incapacidad de lectura o información incompatible) entre las autoridades regulatorias y otros agentes implicados⁶.

El desarrollo de intercambio de información por medios electrónicos (E2B) ha generado que las autoridades regulatorias y las industrias farmacéuticas tengan la capacidad de responder e incrementar el desarrollo globalizado de medicamentos, por lo que esta guía ICH busca que los fármacos sean seguros, eficaces y de calidad⁶. Los reportes E2B se pudieron pasar a reportes ICSR electrónicos, con el uso de las guías ICH, al estandarizar los formatos de reportes para que sea de fácil comprensión, eficientes y que sean transmitidos directamente de una base de datos a otra con buena señal de detección.

Las guías E2B tienen el objetivo de buscar estandarizar la información, formato y que el mensaje sea especificado para tener armonización tecnológica y que la transmisión de información sea satisfactoria⁵. La guía E2B tiene el fin de mejorar el reporte de reacciones adversas y el análisis de todos los eventos adversos relacionados a medicamentos. En la imagen 2 se describen algunas de las ventajas y beneficios de la transmisión electrónica.

Figura 2. Ventajas de los ICSR



Fuente: elaborado por Alexia Morales Marín, 2023⁶.

El formato E2B de notificación adopta el formato de XML, con el fin de que la información sea transmitida de manera electrónica y que pueda ser procesada entre sistemas computacionales, el formato XML es simple y presenta un formato basado en el texto, portátil, no patentado y usado en diferentes plataformas de farmacovigilancia alrededor del mundo, con el fin de ser transmitidos a las diferentes autoridades regulatorias y las industrias farmacéuticas en todo el mundo⁶.

Por medio de esta guía se brinda ayuda a los informantes y destinatarios (compañías farmacéuticas, autoridades y patrocinador no comerciales) a la implementación de la conversión estándar de E2B(R2) a E2B(R3)⁷. La directriz de E2B(R2) a E2B(R3) tiene la consecuencia de que los ICSR no se pueden convertir de una versión de la norma a otra, la conversión repetida da lugar a pérdida de información, los receptores tienen que evaluar el contenido, por lo que se les brinda recomendaciones para hacerlo de la mejor manera.

Las partes interesadas, envían los informes en el formato soportado por su propio sistema de farmacovigilancia. El receptor de un informe es el único que puede realizar la conversión para cargar el informe al sistema, por lo que se deben crear sistemas de FV para crear especificaciones de los mensajes ICH, lo que implica que el modelo de información de las bases de datos debe ser compatible con los mensajes de seguridad de la ICH⁷. Los sistemas de FV deben de estar validados para garantizar que la información puede intercambiarse en formato de mensaje ICH y almacenarse en un formato legible para la computadora.

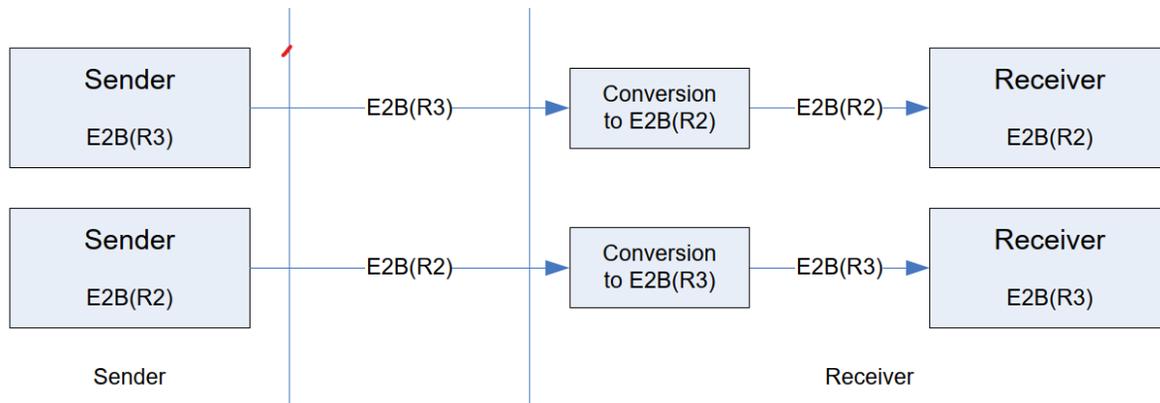
1. Caso de uso de intercambio

Al intercambiar mensajes E2B(R2) entre un remitente y receptor, este puede ser creado por sistemas que usan ICHE2B(R2) o ICHE2B(R3), lo que lleva a ser necesario convertirlos a E2B(R2) o E2B(R3), al lado del receptor, antes de cargar el caso al sistema de FV. El objetivo es recuperar toda la información relevante del lado del receptor, al pasar E2B(R2) a E2B(R3), ocasiona que se tengan que recuperar todos los datos E2B(R2), lo que requiere la generación de un nuevo formato de mensaje, logrado por medio del mapeo de los E2B(R2) y su contenido al E2B(R3)⁷.

2. Casos de uso de retransmisión

Los mensajes E2B pueden retransmitirse entre el remitente y receptor, por lo que la información no debe omitirse ni modificarse, en la figura 4 se presenta el proceso que se lleva a cabo para la transmisión de casos desde remitente hasta el receptor del caso.

Figura 4. Proceso de retransmisión de casos.



Fuente: To the Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports, 2022 ⁷.

3. Garantizar la integridad de los datos durante las conversiones de E2B(R2) a E2B(R3)

Puede ocasionar que se pierda parte del mensaje al convertirlo a E2B (R3), algunos datos de E2B(R2) no son compatibles con la nueva versión, para evitar la pérdida de información se sugiere seguir estos pasos:

- Si hay datos que están en E2B(R2) y no se presentan en E2B(R3), ocasiona que la información podría no ser requerida y se puede omitir.
- Si se han agregado datos en E2B(R3), implica que los sistemas actuales con E2B(R2) admitan la nueva información por lo que no siempre es necesaria su conversión a E2B(R2). La información más importante se convertirá a E2B(R2) en la narrativa del caso.
- En casos que usen la retransmisión, analizan el contenido de la narrativa del caso de E2B(R2) para reconstruir el mensaje en E2B(R3), lo más cerca posible al caso original.

Algunas de las recomendaciones de los cambios de casos de E2B utilizando el esquema XML del mensaje ICH ICSR, la clasificación de los cambios por E2B(R3) son las siguientes:

3.1 Formato de Fecha

El formato E2B(R2) admite fechas con dos campos separados, uno para la fecha y otro para el formato.

3.2 Mapeo de códigos

Se proporciona orientación de la conversión de códigos, que depende si E2B(R3) admite los mismos o si hay adicionales. Se presentan códigos para los siguientes casos:

- Cada remitente (Farmacéutico, profesional de salud, autoridad regulatoria, centro regional de FV, OMS).
- Grupo de edad (neonato, niño, feto, adolescente adulto, anciano).
- Caracterización del papel del fármaco (sospechoso, concomitante, interactuado, droga no administrada).
- Intervalo de tiempo (año, mes, hora día, minutos).
- Códigos MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias) y UCUM (Código unificado para unidades de medida).
- Readministración, recurrencia (Sí, no, desconocido).
- Sexo del paciente y padres (Masculino, femenino, Nulo)⁷.

3.3 Eliminación

Se han eliminado campos no homólogos con E2B(R3), con valor predeterminado y dosis separadas.

3.4 Adición

Se dio la adición de campos sin asignación, con registro del estudio y país, identificadores ISO MPID, producto de investigación cegado, narrativa del caso en lengua materna, reacción reportada y traducida, causa de muerte notificada y determinada por autopsia⁷.

3.5 Longitud del campo

En algunos campos se ha ampliado en E2B(R3), campos extendidos para truncar y campos extendidos para conversar.

3.6 Enmascaramiento o sabor nulo

Se proporciona por motivos de privacidad o por desconocer la información, dentro de ellos los campos libres opcionales, campos requeridos en E2B(R3), códigos y fechas opcionales⁷.

4. Estructura

Para algunos de los campos E2B(R3) hay una nueva forma de estructurar la información de los informes de seguridad, dentro de los puntos considerados son; país de fuente primaria, país de reacción/evento, número de caso único, teléfono y fax del remitente, referencias bibliográficas, seriedad y criterios de seriedad (grave, no grave), resultados de las pruebas, información sobre medicamentos y dosis, fuerza de la sustancia, indicación, matriz de la reacción/evento del fármaco, información adicional sobre medicamentos, diagnóstico de remitente adicional, envoltorio de mensaje y lotes, remitente y receptor de mensajes ICSR en ACK (al seguir la ruta opuesta del ICSR, se intercambia información del remitente y del receptor)⁷.

Informe periódico de evaluaciones de las prestaciones y riesgos (PBRER) (E2C)

La E2C es una norma para la presentación de informes periódicos de evaluación beneficio-riesgo de productos comercializados, incluyendo productos aprobados que se encuentren en fase de estudio adicional, la presente ICH cuenta con apartados importantes para la preparación y presentación del informe.

Al aprobar la comercialización de un medicamento, la seguridad y eficacia se comprueba con una muestra pequeña de pacientes, muchos en condiciones controladas de ensayos aleatorios. Los subgrupos de pacientes con mayor riesgos y enfermedades concomitantes se excluyen de estudios clínicos y los datos de tratamientos a largo plazo son limitados⁸. En ensayos clínicos los pacientes son vigilados de manera rigurosa para detectar cualquier evento adverso que presente, mientras que en la clínica es menor la vigilancia al tener amplia diferencia entre pacientes, por lo que es común el presenta AE raros que no ocurren con rigurosidad en ensayos clínicos.

Lo que lleva a requiriendo análisis continuo de seguridad, eficacia y efectividad, a lo largo del ciclo de vida del medicamento, los nuevos datos de seguridad, eficacia, limitaciones de uso y tratamientos alternativos son importantes para evaluar la relación beneficio-riesgo en los pacientes⁸. Esta directriz propone opciones prácticas para la selección del producto de referencia, pudiendo ser la ficha técnica básica de la empresa u otro documento propuesto por el titular encargado de la autorización de comercialización. La información de eficacia y efectividad del PBRER es la base para la evaluación de beneficios del producto, la frecuencia en la que se presentan los informes depende de las autoridades regulatorias del país según reglamentos.

El informe PBRER tiene el objetivo de hacer un análisis amplio, conciso y crítico de información nueva sobre el riesgo-beneficio de los medicamentos según su indicación aprobada. Debe contener nueva información de relevancia sobre el medicamento que se le haya informado al titular, por medio de la notificación, como: información de seguridad, eficacia, efectividad perfil de beneficios-riesgos y se debe incluir la acción propuesta para optimizar el perfil beneficio-riesgo del medicamento⁸. En caso de presentar información nueva y urgente de seguridad el PBRER no es el informe apropiado para hacerlo.

1. Ámbito de aplicación del PBRER

Cada informe PBRER evalúa nueva información de seguridad presente en datos disponibles del principio o principios activos en el contexto de eficacia/efectividad desde la fecha Internacional de Nacimiento (IBD), fecha de primera aprobación en cualquier país del mundo, fecha Internacional de Desarrollo (DIBD) y la fecha de la primera autorización (ensayo clínico) para la realización de un ensayo clínico de intervención en cualquier país. Se evaluarán todas aquellas fuentes disponibles por parte del titular del producto ya sea genérico o innovador y en caso de ensayos clínicos, información de datos de pacientes que el patrocinador suministre⁸.

Se debe incluir conocimientos acumulados del producto y centrarse en información nueva con el fin de lograr una evaluación global de seguridad e integrada de beneficio-riesgo. Se debe incluir la información de estudios post-comercialización o ensayos clínicos en indicaciones o poblaciones no aprobadas para el uso del fármaco, esto al empezar el desarrollo clínico de un fármaco después de la aprobación (solicitudes de comercialización) para su comercialización.

2. Relación del PBRRER con otros documentos de la ICH

Algunos países y regiones de la ICH aceptan la presentación de diferentes tipos de informes periódicos para el cumplimiento de requisitos en el periodo post-aprobación como: PSUR (Informe periódico de actualización de seguridad) (directriz E2C (R1)) para la notificación periódica de la seguridad de los fármacos aprobados, DSUR (directriz E2F), para notificación de seguridad en medicamentos que siguen en desarrollo clínico y la directriz E2E que se presenta en el momento de la solicitud de comercialización y la presentación del PSUR para planificar las actividades de farmacovigilancia⁸.

3. Principios Generales

3.1 PBRRER en diferentes presentaciones

Tabla 1. Información requerida en los PBRRER de acuerdo con cada presentación del producto.

Presentación	Información requerida
Sustancia Activa	Las indicaciones, forma de dosificación y regímenes aprobados para la sustancia activa con un único DLP (Punto de bloqueo de datos) y población deben estar presentes en el informe. En caso de que haya diferentes presentaciones con el mismo principio activo, con diferente indicación se debe presentar por separado el informe y se prefiere contactar a las autoridades regulatorias para llegar a un acuerdo.
Productos Combinados	Cuando son combinaciones de sustancias que se venden por separado, la información de la combinación fija se notifica independiente o como presentaciones separadas en el informe

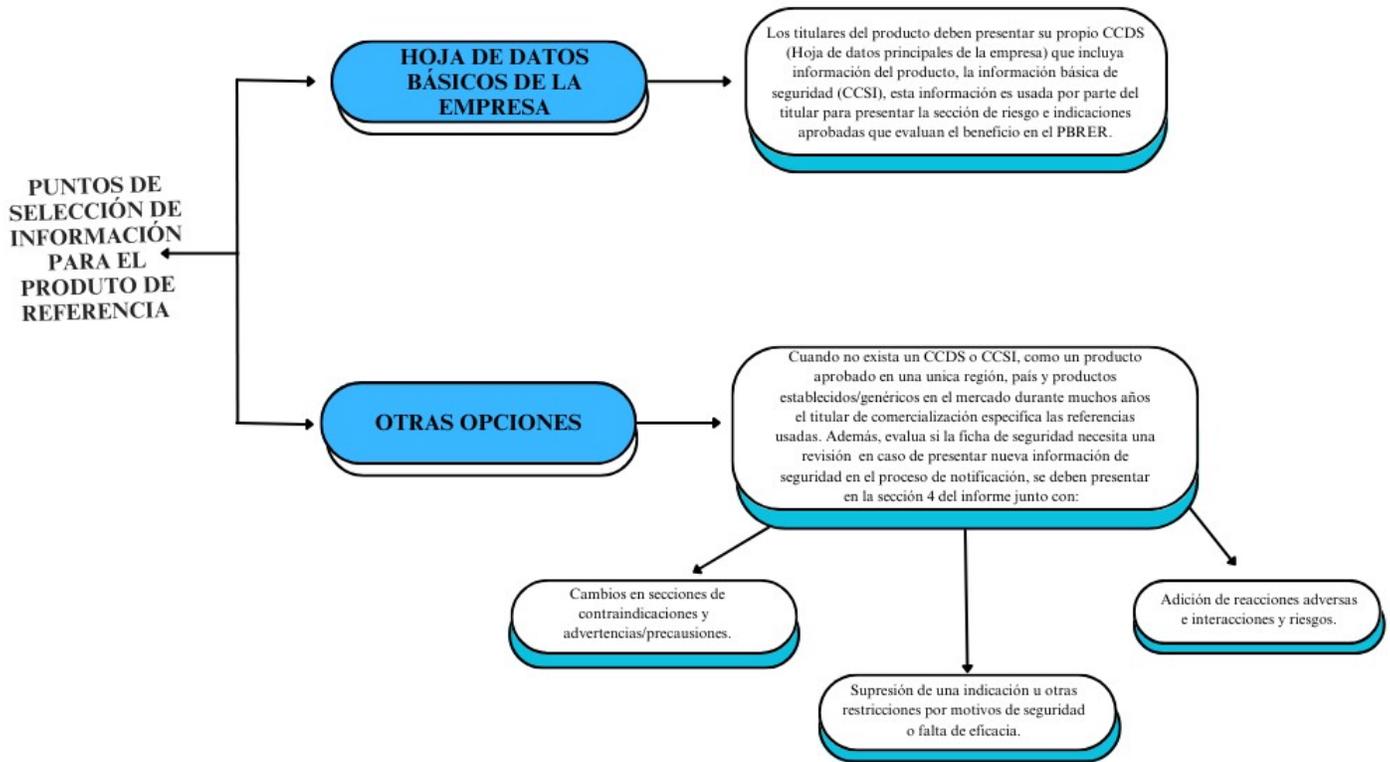
	que corresponda a una sustancia individual, se deben enumerar los PBRER relacionados.
Productos fabricados y/o comercializados para una empresa	Cada titular es responsable de presentar los PBRER para sus productos, cuando las empresas se involucran en relaciones contractuales la responsabilidad de preparación y presentación del PBRER a las autoridades debe de estar especificado en el acuerdo, si hay datos importantes dados por la empresa que influyan en la seguridad, beneficio-riesgo deben de estar presentes en el informe.

Fuente: elaborado por Alexia Morales Marín, 2023⁸.

3.2 Información de referencia

Incluye componentes de seguridad básica e indicaciones aprobadas (deben de estar enumeradas). Cuando el PBRER se deba presentar en otros países que tenga adicionales indicaciones aprobadas, se pueden añadir en la información de referencia en el producto o mediante un apéndice regional según criterio del titular⁸. Para seleccionar la información de referencia adecuada los gestores de residuos sanitarios deben tener en cuenta los puntos presentes en la figura 5.

Figura 5. Puntos a tomar en cuenta por gestores de residuos sanitarios para la selección de la información del producto de referencia en el informe PBRER.



Fuente: elaborado por Alexia Morales Marín, 2023⁸.

3.3 Nivel de detalle del PBRER

Depende los beneficios-riesgos importantes, conocidos o emergentes del medicamento, enfocándose en las secciones que evalúan la seguridad, eficacia/ efectividad, señales de seguridad y relación beneficio-riesgo⁸. Por lo que va a variar según el caso, ejemplo si se dispone nueva información de seguridad se detalla con sus beneficios para hacer un análisis sólido de beneficio-riesgo, en caso de presentar poca información de seguridad, se resume la información básica de beneficio y la relación beneficio-riesgo se evalúa de acuerdo con los datos actualizados sobre el intervalo de seguridad.

3.4 Eficacia y efectividad

Se informa sobre los beneficios en ensayos clínicos y la práctica médica diaria para dirigirse a la información de estos dos puntos, se usan los términos de eficacia/efectividad, dentro de la información de beneficio que se incluye en el informe. En ocasiones la eficacia hace referencia a la evidencia de beneficios en ensayos clínicos controlados, mientras que la efectividad a la práctica médica diaria⁸.

3.5 Evaluación beneficio riesgo

Se ha llegado a la conclusión que cuando se aprueba la comercialización de un medicamento y es usado bajo su aprobación los beneficios superan a los riesgos⁸. Cuando se notifica nueva información del producto se evalúa la relación beneficio-riesgo para determinar su diferencia y tomar medidas para que el beneficio siga siendo el mayor.

3.6 Periodo y puntos de bloqueo de datos

3.6.1 Fecha de nacimiento internacional y punto de bloqueo de datos

Cada medicamento debe de tener una fecha de la primera autorización de comercialización de cualquier producto con la sustancia activa específica (IBD). En caso de contener diferentes formas farmacéuticas, formulaciones, usos, se debe considerar el IBD y determinar los efectos del DLP (fecha límite designada para los datos presentes en el informe), dicha información puede ser revisada por las autoridades regulatorias⁸. En caso de preparar un PBRER separado para un producto de combinación de dosis fija el DLP se puede basar en el IBD más antiguo de una de las sustancias activas.

3.6.2 Gestión de distintas frecuencias de presentación de PBRER

La presentación se sujeta a los requisitos normativos nacionales o regionales y depende de la fecha de aprobación, tiempo de comercialización y grado el conocimiento del perfil beneficio-riesgo del producto⁸. El formato y contenido del PBRER se aplica en informes periódicos de 6 meses o más, si el medicamento se ha comercializado durante varios años la normativa puede permitir que se amplie el periodo de aplicación. Se pueden encontrar las siguientes situaciones:

- Pueden ser presentado semestral, anual y menos frecuentes en distintas regiones.

- Cambios después de la aprobación de cambios en el uso clínico
- Solicitar un informe ad hoc por una autoridad regulatoria⁸.

Independientemente de la duración del intervalo cubierto el por el informe:

- Cada PBRER debe ser independiente y refleja información nueva y acumulada que brinda el titular.
- Las autoridades regulatorias aceptan el uso del IBD para determinar el DLP de los informes.
- Para productos recién aprobados aplican 6 meses durante los 2 primeros años de aprobación.
- Si el titular presenta informes semestrales y anuales, la autoridad que exija el semestral puede aceptar que contenga datos en intervalos de 12 meses⁸.

3.6.2.1 Informes *ad hoc* (por causa)

Aquellos informes que quedan fuera de información rutinaria y pueden solicitarlos algunas autoridades regulatorias⁸. En caso de solicitarlo y no tener un PBRER por varios años, el titular debe preparar un informe completamente nuevo.

3.6.3 Intervalo de tiempo entre el punto de bloqueo de datos y la presentación

El intervalo de tiempo entre el DLP y la presentación del PBRER es:

Tabla 2. Intervalos de tiempo entre el punto de bloqueo de datos y la presentación del informe PBRER en días naturales.

Intervalo	Días naturales
6-12 meses	70d
12 meses	90d
<i>Ad hoc</i>	90d *
<i>DLP (Día 0)</i>	70-90d

*salvo especificar lo contrario

Fuente: elaborado por Alexia Morales Marín, 2023⁸.

3.7 Formato y presentación del PBRER

3.7.1 Formato

Sigue el formato de la ICH E2C (R2), en caso de no tener información pertinente o alguna sección no aplica, se debe informar⁸.

4. Presentación

El informe debe de contar con los siguientes apartados:

4.1 Portada

Incluye: Fecha del informe, medicamento (s), IBD, intervalos de dosificación, nombre(s), dirección del titular(s) y cualquier declaración de confidencialidad que se deba incluir en el informe⁸.

4.2 Resumen del Índice

Incluye un resumen conciso de la información más importante contenida en el informe para que sea de fácil comprensión.

5. Introducción

- IBD.
- Intervalo de notificación.
- Medicamento, modo de acción, clase terapéutica, dosis, vías de administración y formulación.
- Breve resumen de la indicaciones y poblaciones aprobadas.
- Cualquier información que no se haya incluido en el informe PBRER.
- Justificación de la presentación de múltiples informes para el medicamento, si procede⁸.

5.1 Autorización de comercialización en todo el mundo

Incluye información general como la fecha de la primera aprobación, indicación, dosis aprobada y el lugar de aprobación⁸.

5.2 Medidas del intervalo de notificación por seguridad

Las acciones tomadas de seguridad en el intervalo de notificación relacionadas en la investigación o comercialización por parte del titular, patrocinador de ensayos clínicos, autoridades regulatorias y comités de supervisión de datos y ética de los productos se deben describir. Algunas de las acciones consideradas son:

- Relacionadas con medicamentos en investigación.
- Denegación de autorización de ensayos clínicos por ética o seguridad.
- Suspensión parcial o completa de los ensayos clínicos o finalización anticipada debido a hallazgos de seguridad o falta de eficacia.
- Retirada del fármaco en investigación.
- No obtención de aprobación para su comercialización⁸.

Algunas de las actividades de gestión de riesgo:

- Modificaciones del protocolo debido a problemas de seguridad o eficacia.
- Restricción en población de estudio o indicaciones.
- Cambios en documentos de consentimiento informado (seguridad)⁸.

Acciones relacionadas con medicamentos comercializados:

- No obtener o solicitar la autorización de comercialización.
- Retira de autorización de comercialización.
- Suspensión del suministro por parte del titular⁸.

Actividades de gestión de riesgo:

- Restricciones de distribución o introducción de medidas para minimizar riesgos.
- Cambios de seguridad en los etiquetados que afectan el desarrollo. Incluidas restricciones en uso de población.
- Comunicación a los profesionales en salud nuevos requisitos post-comercialización⁸.

5.3 Cambios en la información de seguridad de referencia

Se debe enumerar todo cambio en la información de seguridad de referencia en el intervalo de notificación, como: contraindicaciones, advertencias, precauciones, AE, sobredosis, interacciones, resultados de estudios clínicos, etc.

5.4 Exposición estimada y patrones de uso

Se proporciona el tamaño y la naturaleza de la población expuesta al medicamento. Además de métodos usados para el cálculo de exposición del paciente y sus limitaciones⁸.

5.4.1 Exposiciones acumuladas de los sujetos en los ensayos clínicos

Incluye el número de sujetos de ensayos clínicos en curso y finalizados expuestos al medicamento en investigación (placebo/comprador activo), diferencias entre ensayos (dosis, vías de administración y población), duración de la exposición y acontecimientos adversos graves (EAS).

5.4.2 Exposición acumulativa y por intervalos de pacientes a partir de la experiencia de comercialización

Se deben proporcionar estimaciones separadas de exposición por intervalos (desde DLP del anterior PBRER) y en caso de ser posible la exposición acumulativa (desde IBD), de ser posible se facilita el número de pacientes expuestos y el método usado para la estimación. Los datos deben de presentarse en 2 categorías:

1. Exposición posterior a la aprobación (ensayo no clínico).
2. Uso posterior a la aprobación en poblaciones especiales (pediátricos, ancianos, embarazadas y pacientes con insuficiencia hepática y/o renal, etc).
3. Otro uso posterior a la aprobación⁸.

5.5 Datos de los cuadros recapitulativos

En las siguientes dos secciones del informe se presentan tabulaciones acumulativas de los AE de ensayos clínicos y notificaciones posteriores a la comercialización notificadas al titular desde la DIBD⁸.

5.5.1 Información de referencia

Se especifica las versiones del diccionario de codificación usado para los análisis de reacciones adversas.

5.5.2 Tabulaciones resumidas de acontecimientos acumuladas de eventos adversos graves de ensayos clínicos

Se deben presentar las tabulaciones desde la DIBD hasta la DLP del PBREER actual. El titular debe explicar cualquier omisión de datos, las tabulaciones se deben organizar con el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC) para el fármaco en investigación y la rama comparadora usadas en el desarrollo clínico⁸. Se incluyen solo los términos que se usaron para definir los AE como graves. Al usar el Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) para codificar los eventos adversos el termino preferido (PT) y el SOC se presentan en tabulaciones resumidas.

5.5.3 Tabulaciones resumidas acumulativas y por intervalos de las fuentes de datos posteriores a la comercialización

Se proporcionan desde el IBD hasta el DLP del informe actual, para medicamentos comercializados los eventos adversos notificados de manera espontánea implican una sospecha de causalidad, por parte del notificador. Los apartados que deben incluir:

- Reacciones adversas graves y no graves de medicamentos procedentes de ICSR espontáneos.
- Reacciones adversas graves de estudios no intervenciones.
- Notificaciones solicitadas de reacciones adversas grave⁸.

5.5 Resúmenes de hallazgos de seguridad de ensayos clínicos durante el intervalo de notificación

Se realiza un breve resumen de los resultados de eficacia/efectividad y seguridad clínicamente importantes obtenidos en los ensayos clínicos patrocinados por el titular, disponibles dentro del intervalo de notificación. Información importante relacionada con la evaluación beneficio-riesgo se debe proporcionar en este apartado, además de la falta de eficacia de los ensayos para el tratamiento de enfermedades que no ponen en peligro la vida en indicaciones aprobadas⁸. Se debe incluir en un apéndice todos los ensayos de intervención post-comercialización para identificar un peligro para la seguridad o confirmar que el perfil de seguridad este en curso durante el intervalo

de notificación, debe incluir: ID del estudio, título del estudio, tipo de estudio y población estudiada, fecha de inicio y estado (en curso, completado).

5.5.1 Ensayos clínicos finalizados

Se resumen los hallazgos emergentes de eficacia y seguridad, obtenidos de ensayos clínicos como sinopsis o narrativa, se puede incluir nuevas señales o preocupaciones de seguridad⁸.

5.5.2 Ensayos clínicos en curso

El titular debe proporcionar la información clínica surgida de ensayos clínicos en curso, tanto preocupaciones y pruebas de nuevas señales de seguridad.

5.5.3 Seguimiento a largo plazo

Se proporciona información a largo plazo de sujetos expuestos a ensayos clínicos de medicamentos en investigación (terapia avanzada)⁸.

5.5.4 Otros usos terapéuticos del medicamento

Los programas llevados a cabo por el titular que sigan un protocolo específico (programas de acceso ampliado, uso compasivo, pacientes particulares, etc) se deben definir en esta sección⁸.

5.5.5 Nuevos datos de seguridad relacionados con la terapia combinadas fijas.

Se pueden usar las siguientes opciones de datos para terapias combinadas:

- Si el medicamento del informe está aprobado o en fase de desarrollo como componente en un producto de combinación fija o régimen multimedamentoso, se debe resumir hallazgos de seguridad.
- Si el informe es para un producto de combinación fija se debe proporcionar la información de seguridad para los componentes individuales⁸.

5.6 Resultados de estudios no intervencionales

Toda información que impacte en la relación beneficio-riesgo se debe proporcionar, de estudios no intervencionales, patrocinados por el titular disponibles en el intervalo de notificación, con el fin de evaluar el perfil de seguridad del medicamento.

5.7 Información de otros ensayos clínicos y fuentes

5.7.1 Otros ensayos clínicos

Se deben incluir los resultados de análisis agrupados, meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y la información de seguridad proporcionada⁸.

5.7.2 Errores de medicación

Los patrones de errores y errores potenciales en la medicación se deben resumir en este apartado.

5.8 Datos no clínicos

Se resumen los datos de seguridad de estudios no clínicos *in vivo* e *in vitro* en curso o finalizados durante el intervalo de notificación⁸.

5.9 Literatura

Hallazgos nuevos y significativos de seguridad de literatura científica revisada por pares se colocan en esta sección, la búsqueda de información debe de ser amplia e incluir estudios de seguridad e información de principios activos de la misma clase⁸.

5.10 Otros informes periódicos

Se debe preparar un único informe para una sustancia activa, si el titular prepara varios informes en esta sección se resumirá las conclusiones relevantes de los informes periódicos, en caso de ser acuerdos contractuales el titular los debe proporcionar y deben de estar dentro del intervalo de notificación⁸.

5.11 Falta de eficacia en ensayos clínicos controlados

Se deben incluir datos de ensayos clínicos que indiquen falta de eficacia, efectividad, productos a tratar o prevenir enfermedades graves o mortales que sean un potencial riesgo para la población en tratamiento.

5.12 Información de última hora

Los hallazgos importantes en seguridad y eficacia/efectividad que surgen después del DLP, mientras prepara el informe (nuevas publicaciones, datos de seguimiento, etc) y cualquier cambio de información del producto de referencia que se produjo después del DLP del informe, pero antes de la presentación del PBRER se deben de colocar en esta sección⁸.

5.13 Resumen de señales: nuevas, en curso o cerradas.

Tiene el propósito de brindar una visión amplia de todas las señales de seguridad (requiere una evaluación) que se cerraron durante el intervalo de notificación, según el PBRER las señales se deben incluir después de ser sometida a la etapa inicial del cribado o clarificación y que el titular haya decidido hacer una evaluación adicional⁸. Dichas señales de seguridad pueden ser cualitativas o cuantitativas, una señal nueva se reconoce por el titular durante el intervalo de notificación, las nuevas señales se clasifican como cerradas o en curso (se debe incluir un listado), incluyendo:

- Descripción de la señal.
- Fecha en la que el titular tuvo conocimiento de la señal.
- Estado de la señal (cerrada, en curso en el DLP).
- Fecha de cierre de la señal, si procede.
- Fuente de la señal.
- Resumen de los datos claves.
- Planes para evaluaciones posteriores y medidas adoptadas o previstas⁸.

5.14 Evaluación de señales y riesgos

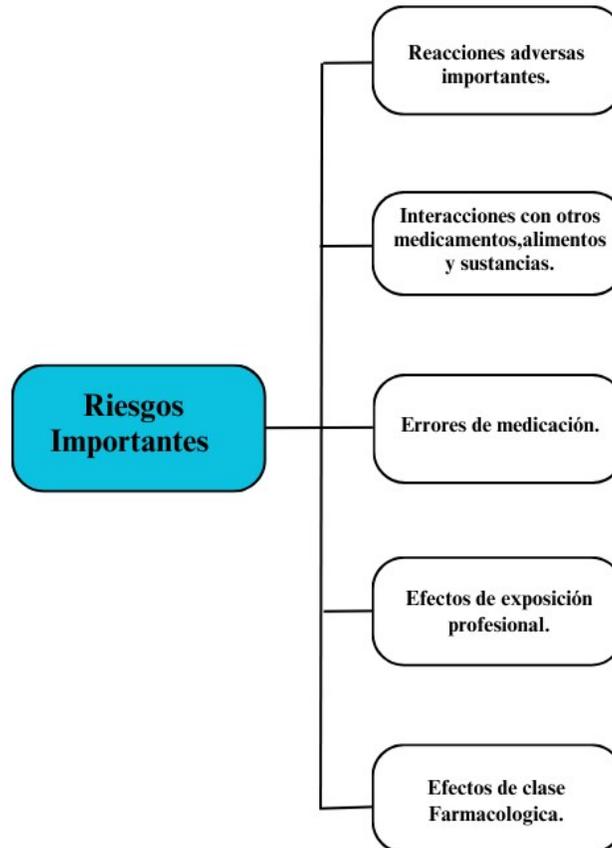
Se pretende resumir los riesgos identificados y potenciales, información faltante al principio del intervalo de notificación cubierto por el informe, evaluación de todas las señales cerradas, nueva información de riesgos identificados y potenciales, actualización de esos riesgos y resumen de la eficacia de las actividades tomadas para minimizar los riesgos en cualquier país o región, que puedan ser útiles en otro país o región⁸.

5.14.1 Resumen de los problemas de seguridad.

Todos los problemas de seguridad presentes al inicio del intervalo de notificación se deben de resumir, con el fin de poder identificar si se deben hacer nuevas informaciones y evaluaciones⁸.

Los riesgos comprenden, riesgos identificados, potenciales importantes y en caso de faltar información importante, señalados en la figura 6. Para determinarlos se deben de tomar en cuenta; la gravedad, frecuencia, previsibilidad y reversibilidad e impacto potencial en la salud pública.

Figura 6. Riesgos importantes y potenciales identificados.



Fuente: elaborado por Alexia Morales Marín, 2023⁸.

5.14.2 Evaluación de señales.

Las señales se cierran porque se refuta o por determinar que es un riesgo potencial tras la evaluación, dentro de esta categoría se incluyen las señales; cerradas, refutadas, falsas, con riesgo potencial o identificado, falta de eficacia⁸. Se debe incluir las descripciones de la evaluación para proporcionar a las autoridades regulatorias por qué fue refutada o considerada como riesgo potencial.

5.14.3 Evaluación de riesgos y nueva información.

Se proporciona una evaluación crítica de nueva información de riesgos, se incluye información actualizada de riesgos conocidos anteriormente que no constituya una señal, debe de ser concisa y de fácil interpretación. Toda información nueva de poblaciones expuestas o datos generados se expone en esta sección⁸.

5.14.4 Caracterización de los riesgos.

Los riesgos importantes y potenciales que son basados en datos acumulativos (no restringidos en el intervalo de notificación) se identifican en este apartado. Se considera como un riesgo la falta de información importante, por lo que se debe incluir como un problema de seguridad⁸. Productos que tengan varias vías de administración, formulaciones e indicaciones, en caso de presentar diferencias significativas en riesgos identificados, es conveniente presentar los riesgos por indicación, vía de administración y formulación.

5.14.5 Eficacia de la minimización de riesgos (si procede).

Toda la información de eficacia se debe proporcionar junto con las limitaciones de actividades aplicadas para disminuir riesgos identificados en el intervalo de notificación, la eficacia de acciones tomadas para minimizar los riesgos en cualquier país o región son de interés, se puede resumir la información por regiones en caso de ser necesario.

5.15 Evaluación de las presentaciones

5.15.1 Información básica importante sobre eficacia/efectividad

Se deben especificar las indicaciones aprobadas del medicamento para evaluar los beneficios de eficacia/efectividad⁸. Los medicamentos que tengan múltiples indicaciones, poblaciones y vías de administración el beneficio se caracteriza por separado en función de los factores.

5.15.2 Información reciente identificada sobre eficacia/efectividad

Esta sección se diferencia al presentar la nueva información sobre eficacia/efectividad en condiciones reales de uso, indicaciones aprobadas durante el intervalo de notificación se deben incluir, esto a razón que con lo nuevo identificado podría ocasionar cambios en el entorno

terapéutico llegando a afectar la eficacia/efectividad a lo largo del tiempo (vacunas, resistencias agentes antiinfecciosos)⁸.

5.15.2 Caracterización de los beneficios

Proporciona la integración de información de referencia y relevante sobre nuevos beneficios en el intervalo de notificación, debe de ser concisa para criticar fortalezas y limitaciones de evidencia sobre eficacia/efectividad, dentro de esta se incluye la duración del efecto, adecuación de la relación dosis-respuesta, relevancia clínica del tamaño del efecto, etc.

5.16 Análisis integrado de beneficios y riesgos para indicaciones aprobadas

Se debe realizar un análisis crítico de la información clave de las secciones anteriores (14.3-14.4), con el fin de hacer proporcionar información relevante sobre el beneficio-riesgo.

5.16.1 Contexto beneficio-riesgo-necesidad médica y alternativas importantes

Se identifica la necesidad médica del medicamento en las indicaciones aprobadas y resumir las alternativas (medicas, quirúrgicas u otras).

5.16.2 Evaluación del análisis beneficio-riesgo

Los perfiles de beneficio-riesgo son específicos para una indicación y población⁸. Productos que son aprobados para más de una indicación estos perfiles se deben preparar por separado, si hay diferencias importantes entre perfiles de poblaciones se deben de evaluar y presentarse por población, se debe presentar de tal manera que sea de fácil comprensión la comparación de beneficio-riesgo.

Tabla 3. Puntos que se deben considerar a la hora de presentar y discutirse la evaluación beneficio-riesgo para facilitar su comparación.

Contexto	Consideraciones
Uso del medicamento	La afectación que se debe tratar. Prevenir o diagnosticar; gravedad y severidad junto con la población.

Beneficio o beneficios claves	Su naturaleza, importancia clínica, duración, evidencia de eficacia en pacientes que no responden a otras terapias, tratamientos alternativos y tamaño del efecto.
Riesgo	Importancia clínica, naturaleza de la toxicidad, gravedad, frecuencia, previsibilidad, reversibilidad, impacto en pacientes y surgimiento de un uso fuera de etiqueta (malo o bueno).
Formulación de la evaluación beneficio-riesgo	Puntos fuertes, débiles, inciertos de la evidencia, influencia en la evaluación de incertidumbres y las limitaciones.
Explicación de la metodología y razonamiento	Supuestos, consideraciones y juicios basados en las conclusiones y una evaluación formal cuantitativa o semicuantitativa.
Nueva información o solicitud de un ad hoc	Se justifica detalladamente su análisis beneficio riesgo.

Fuente: elaborado por Alexia Morales Marín, 2023⁸.

5.17 Conclusiones y acciones

Se debe concluir toda información nueva de la evaluación global beneficio-riesgo surgida en el intervalo de notificación, para indicaciones aprobadas, subgrupos, basados en datos de seguridad acumulados y el análisis beneficio-riesgo⁸. Debe incluir propuestas preliminares de optimización de evaluación la relación beneficio-riesgo (acciones para minimizar riesgos) para el debate con las autoridades regulatorias, las acciones pueden incorporarse en el plan de gestión de riesgos. El titular es el encargado de introducir nuevos cambios sobre el producto, además de proporcionar la información de cualquier modificación definitiva o en curso o propuesta de la información nacional y local del producto.

Definiciones y normas de gestión de datos de seguridad posteriores a la aprobación para la presentación de informes acelerados (E2D)

La presente guía ICH brinda información sobre la gestión de datos de seguridad post-aprobación, proporciona los estándares para presentar un informe acelerado y buenas prácticas de gestión de datos.

1. Fuentes de informes de seguridad en casos individuales

1.1 Fuentes no solicitadas

1.1.1 Informes espontáneos

Es una comunicación que no es solicitada y está dada por un profesional de salud, un consumidor, autoridad reguladora u otra organización, que describe reacciones adversas de un medicamento ocurridas en un paciente al que se administró un medicamento y que no derive de un estudio. La notificación puede ser mediante una carta, publicación en la prensa o interrogatorios a profesionales sanitarios⁹. Todos los informes de AE por consumidores son considerados como espontáneos, las autoridades regulatorias podrían exigir una confirmación médica con el fin de agilizar la presentación de informes.

1.1.2 Literatura

Se espera que un titular revise periódicamente la literatura científica mundial, esta búsqueda puede ser al menos cada dos semanas. Los casos RAM en literatura pueden aplicar para un informe acelerado, se le debe proporcionar un informe de información médica a cada paciente⁹. Si no se especifica la fuente del producto (marca o nombre comercial) el titular debe asumir que se trata de su producto llamado sospecho, el cual debe presentar un informe.

1.1.3 Internet

El titular debe de revisar periódicamente los sitios web para detectar RAMs, no es esperable que examine sitios externos, si el titular tiene conocimiento de una RAM en un sitio web que no gestiona debe revisar el caso y decidir si debe gestionarse. Se deben tratar como informes espontáneos⁹.

1.1.4 Otras fuentes

En caso de detectar RAMs en fuentes no médicas como prensa o medios de comunicación se debe tratar como espontáneo.

2.1 Fuentes solicitadas

Son los derivados de sistemas organizados de recopilación de datos (estudios clínicos, registros, programas de usos nombrados post-comercialización y encuestas), estos informes no se consideran espontáneos, deben clasificarse como informes de estudios por lo que su evaluación debe ser por parte de un profesional sanitario o un titular.

2.2 Acuerdos Contractuales

La comercialización de fármacos muchas de las veces se da por acuerdos contractuales o de licencia entre dos más empresas que pueden comercializar el mismo producto en la misma región o país, el personal de seguridad debe participar en el desarrollo de estos acuerdos comerciales, el titular es el responsable de la presentación de los informes regulatorios, por lo que el intercambio de datos para la realización de los contratos debe de ser corto con el fin de que el titular suministre la información requerida a las autoridades regulatorias⁹.

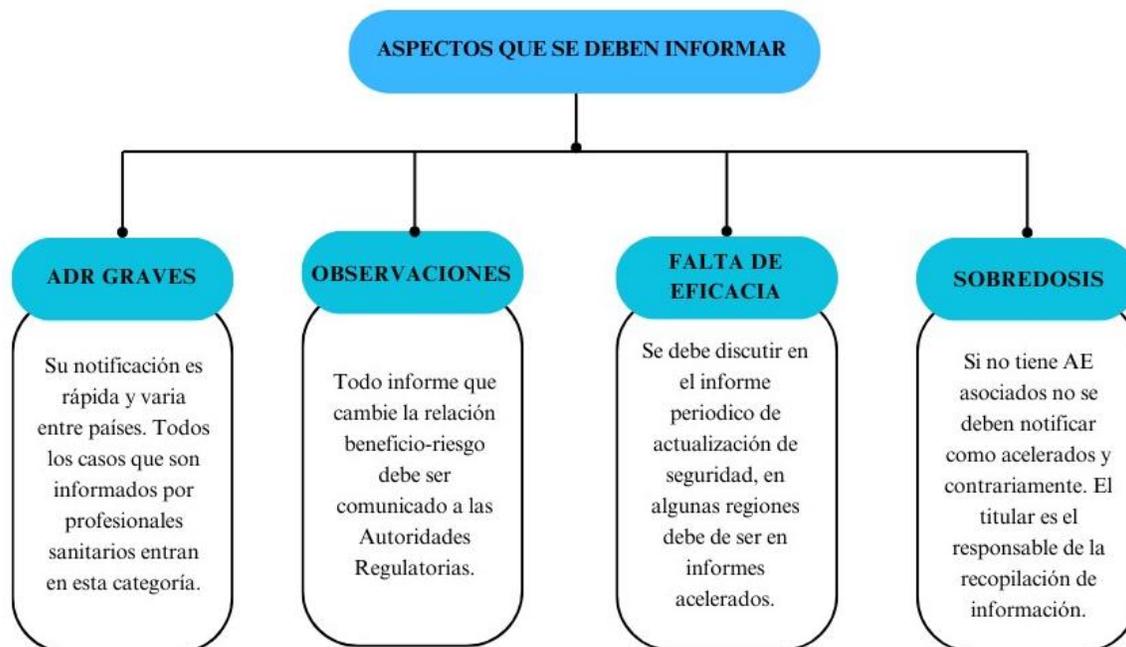
2.3 Fuentes de Autoridad Regulatoria

Es responsabilidad del titular la presentación de los informes individuales de ADR a las autoridades regulatorias extranjeras.

3. Normas para informes Acelerados

3.1 Dentro de los RAM que se deben informar se encuentran aspecto delimitados en la figura 7.

Figura 7. Aspectos importantes que se deben informar en los informes acelerados.



Fuente: elaborado por Alexia Morales Marín, 2023⁹.

3.2 Criterios mínimos para la presentación de informes

En el momento del informe inicial un se recomienda recopilar toda la información posible. Sin embargo, para la notificación de RAMs los elementos de datos mínimos son cuatro:

- Reportero identificable.
- Paciente Identificable.
- Reacción Adversa.
- Producto Sospechoso⁹.

La falta de cualquiera de estos elementos hace que el caso sea inválido, se espera que el titular del medicamento recopile la información faltante.

3.3 Plazos para la presentación de informes

Los RAMs graves e inesperadas se deben de notificar lo antes posible, tienen 15 días naturales desde que el titular recibe la información para notificar a las autoridades regulatorias⁹. La fecha

empieza desde que cualquier miembro del titular recibe el informe (día 0), que cumpla con los criterios mínimos para ser válido y ser un informe acelerado. Cuando se le da seguimiento al caso y se recibe nueva información el tiempo empieza a contar para la presentación del informe de seguimiento.

3.4 RAM no Graves.

Estos casos no se consideran notificables de manera acelerada, se deben incluir en el informe periódico de seguridad⁹.

4. Buenas prácticas de gestión de Casos

La información se debe ser presentada de manera precisa, completa y auténtica para que el titular y las autoridades regulatorias evalúen los informes ADR.

4.1 Evaluación de identificación del paciente y el reportero.

El paciente y el reportero deben de ser identificables para evitar casos duplicados, se consideran identificables cuando presentan (edad, sexo, iniciales, fecha de nacimiento, nombre, ID), todas las partes que brinden información del caso deben ser identificables⁹.

4.2 Narrativas

La narrativa tiene el objetivo de resumir toda la información importante del caso, incluida la información que respalde o refute una ADR. Debe ser una historia médica, se debe de presentar con una secuencia lógica de acuerdo con las experiencias del paciente.

4.3 Evaluación de Caso Clínico

Se prefiere que la información de los casos de reacciones adversas se notifique por un profesional de la salud, el destinatario debe de revisar cuidadosamente el informe para comprobar la calidad y la integridad de la información⁹. Los términos de los RAM deben de usarse de acuerdo con estándares recomendados, se debe de notificar tal y como lo describió el reportero. Cuando son los consumidores que reportan se debe conservar la descripción, también se debe buscar información adicional de parte del profesional de salud tratante.

4.4 Información de seguimiento

Cuando se reciben casos ADR, la información por lo general es incompleta, por lo que se debe buscar más información, se debe priorizar los informes según su importancia:

- Graves y esperados.
- Graves e inesperados.
- No graves e inesperados⁹.

La información de seguimiento se puede obtener de varias maneras por medio de llamadas, visitas y cartas, la empresa debe proporcionar preguntas específicas. La solicitud de seguimiento puede ser rechazada por parte de los consumidores o profesionales de la salud, en estos casos la autoridad regulatoria puede ayudar a obtener más información⁹. Se recomienda el uso de cuestionarios específicos para cada seguimiento de acuerdo con el caso, la duración del seguimiento es a criterio. En el informe inicial se debe recopilar toda la información posible para permitir investigaciones futuras tanto del paciente como del profesional de salud.

4.4.1 Exposición durante el embarazo

En casos de embarazos en los que el embrión o feto pudiesen estar expuestos a medicamentos el seguimiento se debe hacer con los profesionales de salud o consumidores, en caso de que algunos de los principios activos (PA) o metabolitos tengan vida media larga se debe tomar en cuenta para definir si el feto estuvo expuesto⁹.

4.5 Como se debe informar

Hay varias maneras de hacerlo, uno de los más usados es el formulario CIOMS para los ADRs, sin embargo, no hay una manera estándar para hacerlo, lo que se procura es que se cumpla con los elementos básicos para que el informe sea válido en caso de realizar un informe acelerado ya sea por medio de una presentación tabular o narrativa⁹. Se recomienda el uso del vocabulario médico (MedDRA) para la codificación de la información médica, implementando estándares de los Informes de seguridad de casos individuales (ICSR).

Plan de Farmacovigilancia (E2E)

Esta guía ICH se enfoca en la planificación de un plan de Farmacovigilancia post-comercialización de medicamentos, enfocándose en la para ser presentado ante las autoridades regulatorias para la solicitud de la licencia de un fármaco, aplica para cualquier región, brinda enfoque en elementos de seguridad y un plan de farmacovigilancia en el documento técnico común (CTD) ¹⁰. Pretende resumir los riesgos importantes, potenciales y la información faltante de un medicamento, incluyendo poblaciones en riesgo y situaciones en las que se usan fármacos que no se han estudiado en una población.

La aprobación de un medicamento se da cuando presenta todas requisitos en su etiqueta, el perfil de seguridad del fármaco puede cambiar según las características del paciente y el número de pacientes expuestos, durante el periodo inicial post-comercialización, al usarse en entornos distintos a los ensayos clínicos y más población expuesta en tiempos cortos ¹⁰. Al comercializarse un producto se da el surgimiento de nueva información que puede impactar en el beneficio-riesgo de un producto, por lo que se debe evaluar para garantizar un uso seguro, para que el balance beneficio- beneficio riesgo mejore y reduzca el riesgo para los pacientes, a través de la FV.

La aplicación de esta guía es de utilidad para entidades químicas, productos derivados de biotecnología y vacunas, además de los cambios significativos en los productos, productos que se van a usar en nuevas poblaciones, nuevas indicaciones o donde ha surgido una preocupación de seguridad relevante ¹⁰. Consta de tres secciones:

1. Especificaciones de seguridad.
2. Elementos de la Especificación.
3. Plan de Farmacovigilancia.

Se recomienda que al desarrollar un nuevo medicamento el departamento de Farmacovigilancia se involucre desde el principio, la planificación y el dialogo con los entes reguladores se debe de dar antes de la solicitud de la licencia ¹⁰. Para productos que están el mercado también se puede desarrollar un plan de FV y una especificación de seguridad. Para productos con alto riesgo de seguridad el plan debe de incluir acciones adicionales para abordar las preocupaciones

Los principales puntos de seguimiento de la guía se centran en 4:

- Planificación de las actividades de farmacovigilancia a lo largo del ciclo de vida de los productos.
- Enfoque basado en ciencia para documentar los riesgos.
- Efectiva colaboración de los entes reguladores y la industria.
- Aplicación de la Farmacovigilancia en las tres regiones de la ICH.

1. Especificaciones de Seguridad

Se resumen los riesgos importantes, potenciales, la información faltante de un fármaco, poblaciones en riesgo. El Documento Técnico común (CTD) abarca secciones de seguridad clínica, los patrocinadores deben respaldar los problemas de seguridad con el CTD. La especificación de seguridad puede ser presentado como un documento distinto junto con el plan de FV¹⁰.

2. Elementos de la Especificación

Según la naturaleza del producto y su programa de desarrollo se pueden incluir nuevos elementos, por lo contrario, para productos que ya están el mercado con problemas de seguridad nuevos solo ciertos elementos son relevantes. Elementos que se deben considerar:

2.2.1 No clínico

Se incluyen hallazgos de seguridad no clínicos que han sido abordados de manera correcta por datos clínicos como toxicidad, farmacología en general e interacciones con drogas¹⁰.

Si el producto está destinado para uso en poblaciones especiales, hay que considerar si existe la necesidad de datos no clínicos.

2.1.2 Clínica

a. Limitaciones de la base de datos de seguridad humana.

Se consideran las limitaciones (tamaño de la población en estudio, criterio de inclusión y exclusión) y se discuten las limitaciones en seguridad del producto en el mercado¹⁰. La experiencia

a nivel mundial se discute incluyendo el alcance de la exposición, problemas de seguridad nuevos o diferentes y cualquier acción regulatoria relacionada con la seguridad.

b. Poblaciones estudiadas en la fase de pre-aprobación.

Todas las poblaciones no estudiadas en la fase previa a la aprobación deben de discutirse y sus implicaciones respecto a la seguridad del producto.

c. Eventos adversos (AE) y las Reacciones adversas medicamentosas (RAMs).

Enumera los eventos riesgos importantes y potenciales que requieren mayor evaluación, además de factores de riesgo, mecanismos implicados basados en la información de la CTD (no clínica y clínica), etiquetas de fármacos, literaturas científicas y experiencias posteriores a la comercialización. Se deben incluir:

- Riesgos identificados que requieren una evaluación adicional: Los graves y frecuentes, que tienen impacto en el balance beneficio-riesgo, incluyendo evidencia de relación causal, gravedad, frecuencia, reversibilidad y grupos de riesgo.
- Riesgos potenciales que requieren una evaluación adicional: Se presentan las pruebas que llevaron a la conclusión¹⁰

d. Interacciones identificadas y potenciales, comida-drogas y drogas-interacciones.

Se discuten interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, la evidencia de respaldo de la interacción, posible mecanismo y los riesgos potenciales.

e. Epidemiología.

Incluye la incidencia, prevalencia, mortalidad y la comorbilidad relevante, de ser posible la clasificación por sexo, origen racial o étnico.

f. Efectos de clase Farmacológica

Se deben identificar los riesgos comunes por la clase farmacológica.

2.2 Resumen

Se debe proporcionar un resumen de seguridad con la identificación de los distintos tipos de riesgos.

3. Plan de Farmacovigilancia.

Al inicio se debe resumir los diferentes riesgos (identificados, potenciales y la información faltante)¹⁰.

3.1 Prácticas rutinarias de Farmacovigilancia

Debe de hacerse para todos los medicamentos incluyendo; sistemas y procesos que aseguren que la información de sospechas de AE notificadas se recopila, preparación de informes por autoridades regulatorias (acelerados de reacciones adversas a medicamentos (ADR) y periódicos de actualización de seguridad (PSUR), supervisión continua del perfil de seguridad de productos aprobados.

3.2 Plan de acción de seguridad

Se debe preparar y justificar a manera de objetivo de acción propuesta, acción, justificación, supervisión por el patrocinador del problema de seguridad y las acciones propuestas, hitos de la evaluación¹⁰.

3.3 Resumen de las acciones a realizar, incluidos los hitos

Se presenta un plan de acción de FV que reúna todos los problemas de seguridad individuales en términos de acciones a realizar e hitos, a razón que, al proponer una acción, está podría abordar más e uno de los problemas de seguridad identificados¹⁰. Los hitos se pueden alinear con hitos regulatorios y usarse para la revisión del Plan de Farmacovigilancia.

3.4 Métodos de Farmacovigilancia.

El método varía según el producto, indicación, población y problema a tratar, además puede variar según el tipo de riesgo, al elegir un método los patrocinadores deben de emplear el diseño más apropiado.

3.4.1 Vigilancia pasiva

3.4.1.1 Informes espontáneos

Es una comunicación no solicitada por profesionales de salud o consumidores de la empresa, autoridad u otra organización que describe reacciones adversas ocasionadas a pacientes a los cuales se les administra uno o varios medicamentos¹⁰. Son importantes en la identificación de señales de seguridad después de la comercialización, al poder detectar eventos raros que no se detectan en estudios clínicos, en el momento de evaluación hay que ser cuidadosos en la comparación con fármacos, a menudo los datos están incompletos.

Algunos métodos sistemáticos para la evaluación de los estudios espontáneos incluyen; el cálculo del índice de notificación, técnicas bayesianas, detección de señales y minería de para la examinación de interacciones farmacológicas¹⁰. Las señales deben de evaluarse sabiendo que pueden reportar falsos positivos y la ausencia de señal no dice que no exista un problema.

3.4.1.2 Series de Casos

Evidencia la asociación de un fármaco y un evento adverso, son útiles para genera hipótesis de asociación entre la exposición de un fármaco y el resultado¹⁰. Hay eventos que son asociados frecuentemente con eventos adversos como; anafilaxia, anemia aplásica, necrólisis epidémica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, cuando son informados de manera espontánea los patrocinadores deben de darles seguimiento detallado y rápido.

3.4.2 Informes estimulados

Para productos nuevos o periodos de tiempos limitados se han usado métodos para facilitar la notificación por profesionales de salud en situaciones específicas, como la hospitalización, se aplica la notificación en línea, mejorando la notificación, sin embargo, no se limitan a vigilancia pasiva en específico la notificación selectiva y la información incompleta¹⁰. En la post-comercialización inicial las empresas brindan información de seguridad a los profesionales de salud y se les ensaña la cultura de notificación. Antes de lanzar un producto se puede desarrollar un plan de FV, la notificación usando estos medios se considera espontanea por lo que los datos obtenidos no pueden ser usados para tasas de incidencia precisas.

3.4.3 Vigilancia Activa

Busca conocer todos los eventos adversos a través de un proceso continuo reorganizado (seguimiento de pacientes que toman un fármaco a través de un programa de gestión de riesgo), se les solicita a los pacientes llenar una encuesta con formularios y se le pregunta si quieren ser contactado p no para darles seguimiento, es más factible la vigilancia activa que la pasiva.

- **Sitios Centinela:** La vigilancia activa se logra mediante la revisión de registros médicos o entrevistando a pacientes y médicos en muestras de sitios centinela para garantizar datos completos y precisos sobre eventos adversos, sitios es eficiente para medicamentos usados a nivel hospitalario, hogares de ancianos, centros de hemodiálisis, etc¹⁰. Algunas debilidades de estos sitios son los problemas de sesgo en la selección, número reducido de pacientes y el aumento de los costos. La detección automática de valores de laboratorio anormales e informes computarizados proporcionan un sistema de vigilancia activa eficiente, el monitoreo en estos sitios centinela son útiles para la identificación de riesgos entre pacientes que toman medicamentos huérfanos.
- **Monitoreo de eventos de drogas:** El seguimiento de eventos farmacológicos es un tipo de FV activa, los pacientes pueden ser identificados por medio de datos de recetas electrónicas o reclamos de seguros de salud automatizados, además se le puede enviar un cuestionario de seguimiento a cada médico o paciente que prescriben¹⁰. El cuestionario incluye datos demográficos del paciente, indicación del tratamiento, duración de la terapia (fecha de inicio), dosis, eventos clínicos y motivos de interrupción, además se debe mantener la confidencialidad del paciente.
 - **Registros:** Es una lista de pacientes que presentan las mismas características (enfermedad, exposición), la información se recoge mediante cuestionarios estandarizados. Los registros de exposición son dirigidos a población expuesta a fármacos de interés para determinar el impacto en un grupo espacial de pacientes, los pacientes pueden requerir seguimiento a lo largo del tiempo o incluidos en estudios de cohorte individuales para medir la incidencia, es valioso al examinar la seguridad de un medicamento huérfano para una condición en específico¹⁰.

3.4.4 Estudios Observacionales Comparativos

Los métodos epidemiológicos son importantes para evaluar eventos adversos, los métodos usados para los estudios observacionales se pueden usar para evaluar señales de informes espontáneos o serie de casos¹⁰. Dentro de los principales tipos se encuentran; transversal, estudios de casos, y controles y los estudios de cohorte (retrospectivos y prospectivos).

Tabla 4. Tipos de estudios observacionales comparativos.

Estudios Observacionales	Características
Transversal	Se usan para recopilar datos de encuestas o análisis ecológicos, su inconveniente es que la relación entre la exposición y el resultado no se aborda directamente. Se usan para determinar la prevalencia de la enfermedad en un punto de tiempo o examinar sus tendencias a lo largo del tiempo.
Casos y Controles	Se identifica la enfermedad (eventos), los controles den ser seleccionados de tal manera que presenten la prevalencia de la exposición en la población de origen. Se compara el estado de exposición de dos grupos usando probabilidades (estimación del riesgo relativo de le enfermedad). Son útiles para la identificación la asociación de un medicamento con un evento adverso raro y sus factores de riesgo proporciona la tasa de incidencia absoluta del evento si se obtienen los datos de interés y se conoce la fracción de controles de la población de origen.
Cohorte	Se realiza un seguimiento a lo largo del tiempo de una población en riesgo que padece una enfermedad o evento y determinar su

	ocurrencia, al conocer la exposición del paciente al fármaco durante el seguimiento se puede determinar la incidencia. Se puede investigar múltiples eventos adversos usando la misma fuente de datos y se pueden usar para examinar problemas de seguridad en poblaciones especiales.
--	--

Fuente: elaborado por Alexia Morales Marín, 2023¹⁰.

3.4.5 Investigaciones clínicas dirigidas.

Al identificar riesgos de fármacos en estudios clínicos previos a su aprobación, es probable que se requieran más estudios clínicos para evaluar el mecanismo implicado en la reacción adversa, como lo son los estudios farmacodinámicos, farmacocinéticos y pruebas genéticas para identificar si una dosificación en específico pone en riesgo a los pacientes y presentar eventos adversos¹⁰. Además de estudiar las interacciones de fármacos con alimentos y fármacos, incluyen estudios de farmacocinética poblacional, seguimiento de concentraciones en pacientes y voluntarios. Los ensayos simplificados son útiles para determinar la relación beneficio-riesgo y cuantificar el evento adverso. Una de sus limitaciones es que la medida de resultados puede ser muy simplificada y podría tener un impacto en la calidad del ensayo y requerir muchos recursos.

3.4.6 Estudios Descriptivos

Son importantes en la FV para obtener la tasa de fondo de eventos de resultados y o establecer la prevalencia del uso de drogas en las poblaciones específicas. Se requieren dos puntos importantes:

- **Historial natural de la enfermedad:** Características de los pacientes enfermos y distribución de la enfermedad en poblaciones seleccionadas, estimación de la incidencia de los riesgos de AE, ayudan con la perspectiva de los estudios espontáneos¹⁰.
- **Estudios de utilización de medicamentos (DUS):** Proporcionan datos de poblaciones especiales estratificados por edad, sexo, medicación concomitante, etc. A partir de los DUS se pueden determinar las tasas de prevalencia de los Aes de medicamentos, se han usado para describir efectos de medidas reglamentarias, atención a medios sobre el uso de fármacos y estimaciones de cargas económicas del costo de los fármacos. Describen si un

medicamento es potencial para su abuso al examinar si los pacientes toman dosis mayores y evidencia de prescripción repetida inapropiada¹⁰. Dentro de sus limitaciones se encuentra falta de datos de resultados de estudios clínicos de la indicación del uso de fármaco.

3.5 Diseño y realización de estudios observacionales.

Los estudios farmacoepidemiológicos observacionales son importantes en la farmacovigilancia, antes de empezar el estudio observacional (investigador observa y evalúa los resultados de la atención médica) se debe finalizar el protocolo, se recomienda discutir el protocolo con las autoridades antes de que comience el estudio¹⁰. Los protocolos deben de incluir los fines y objetivos del estudio, métodos usados y el plan de análisis.

Informe de actualización sobre seguridad en el desarrollo (DSU)(E2F)

Es una norma aplicada para la presentación periódica de informes sobre medicamentos en desarrollo, entre regiones ICH, define el contenido y el formato de un DSUR¹¹. En el transcurso de desarrollo de un medicamento en investigación, el análisis periódico de la información de seguridad es importante para la evaluación de riesgo entre la población de ensayo, por lo que se debe informar los resultados y la evaluación de seguridad a las autoridades regulatorias.

El objetivo principal de los DSUR es presentar una revisión y evaluación anual amplia y reflexiva de la información de seguridad recopilada durante el periodo de notificación, comercializado o no, estos informes deben de ser concisos y proporcionar la suficiente información para asegurar que los patrocinadores estén monitoreando y evaluando el perfil de seguridad.

1. Ámbito de aplicación de la DSUR

Se centra en la presentación de datos y resultados de ensayos clínicos de intervención de fármacos y productos biológicos en la fase de investigación tengan o no la aprobación para ser comercializados, toda información relevante de estudios post-comercialización se debe suministrar, se debe concentrar en el medicamento en investigación, información de seguridad de todos los ensayos clínicos en curso y estudios que el patrocinador haya realizado.

2. Relación del DSUR con el informe periódico de actualización en materia de seguridad (PSUR)

Los informes PSUR son documentos que se deben presentar antes los entes reguladores para cumplir con los requisitos de seguridad de productos aprobados. Los DSUR se pueden solapar con los PSUR¹¹. Todos los resultados de seguridad de ensayos clínicos de medicamentos comercializados deben ser presentados en el DSUR, para la seguridad posterior a la comercialización se notifican en el PSUR.

3. Beneficios del DSUR

Es un informe anual, en caso de que las autoridades exijan comités de ética y revisión institucional, podría realizarse un resumen ejecutivo del DSUR.

4. Principios Generales

4.1 DSUR único para una sustancia activa

Se debe de preparar un informe único para todas las indicaciones y poblaciones de pacientes en estudio con el fármaco en investigación, e caso de no ser posible se debe justificar en la introducción del documento DSUR. Si en el desarrollo se involucran más de un patrocinados se presenta en el DSUR¹¹.

4.2 Periodicidad y punto de bloqueo de datos DSUR

La fecha Internacional de Desarrollo (DIBD) es útil para determinar el periodo anual del DSUR, en caso de que el primer informe sea realizado en un país sin proceso formal de autorización, el patrocinador de asignar una fecha vinculada al inicio del primer ensayo clínico. El inicio del periodo anual para el DSUR es el mes y la fecha de la DIBD, el punto de bloqueo de datos del DSUR es el último día del periodo de notificación de un año, se prefiere que sea el último día del mes anterior al mes del DIBD. Se debe preparara el DSUR y PSUR (basado en el IBD del PSUR, para sincronizarlos) cuando el desarrollo de un fármaco continua tras aprobar su comercialización¹¹. Al sincronizar ambos informes el periodo cubierto por el siguiente DSUR no debe ser más de un año, el DSUR se debe preparar a 60 días naturales después del punto de bloqueo.

2.3 Duración de la presentación de DSUR

Se debe de presentar según lo exijan las autoridades, cuando ya no sea exigido anualmente en un país o región, el patrocinador debe de indicar que el DSUR final sirve como último informe anual para el medicamento en investigación e indica si los ensayos clínicos continua¹¹.

2.3.1 Responsabilidades para preparar y presentar un DSUR

Responsabilidades del patrocinador preparara el contenido y presentar el DSUR (delega la preparación de un tercero), en caso de no tener acceso a la información requerida para el informe (cuestiones de fabricación, datos no clínicos, etc.) debe indicarse en el DSUR¹¹.

2.3.2 Responsabilidades de varias partes

En caso de haber más de un patrocinador en ensayos clínicos o un programa de desarrollo de un medicamento, las partes organizan el desarrollo del DSUR, debe de hacerse por medio de acuerdo por escrito en donde se describan las responsabilidades de cada parte y como se va a ser el intercambio de información.

2.4 DSUR para terapias combinadas

Al ser un tema complejo, el patrocinador tiene toma el criterio según características del fármaco justificándose en el informe, se debe preparar un único informe DSUR¹¹. Cuando se realizan en sayos con terapias multifarmacologicas el patrocinador puede preparar: DSUR para la terapia multimedamentosa y uno o más de los componentes individuales, se podría incluir el ensayo de la terapia multimedamentosa.

2.5 Información de seguridad de referencia

Se utiliza el Brochure del Investigador (IB) vigente al inicio del periodo de notificación, para determinar si la información es coherente con el perfil de seguridad, e caso de exigir el uso del IB se debe especificar la seguridad en la etiqueta del producto. En caso de presentar el IB previamente, el patrocinador debe proporcionar una copia actual como anexo en el DSUR.

3.Orientaciones sore el contenido del DSUR

Debe de cumplir con todas, en caso de no disponer de información se debe indicar:

3.1 Portada

Número del DSUR, fármaco en investigación, periodo cubierto, fecha del informe, nombre y dirección del patrocinador, declaraciones de confidencialidad y la advertencia de información no cegada.

3.2 Resumen Ejecutivo

Se proporciona un resumen de la información importante, puede ser un documento independiente junto con la portada para ser entregado a los comités de ética cuando se ¹¹. Algunas de las partes incluidas son: Introducción, información del fármaco en investigación, exposición, autorización de comercialización, resumen de la evaluación global de seguridad y riesgos importantes, medidas tomadas y conclusiones.

3.3 Índice

Debe incluir las siguientes secciones con la información requerida en cada una de ellas:

3.3.1 Introducción

Breve descripción de información requerida para el informe.

3.3.2 Autorización de comercialización

Incluida fecha de primera aprobación, indicación, dosis y lugar de aprobación.

3.3.3 Medidas adoptadas en el periodo de referencia

Aquellas acciones de seguridad tomadas (riesgo y medicamentos comercializados), razón, actualizaciones y solicitud de importación de autoridades regulatorias.

3.3.4 Cambios en la información de seguridad de referencia

Se deben enumerar los cambios en el IB u otra información relevante en el periodo de notificación.

3.3.5 Intervalo de ensayos clínicos en uso y finalizados durante el periodo de referencia

Se resumen los ensayos clínicos en proceso y finalizados por medio de una tabla (ID del estudio, fases, estado (curso ó completado), además de información similar a otros usos

terapéuticos de un medicamento en investigación y países y regiones donde exista un centro de investigación para el protocolo (incluyendo información del estudio)¹¹.

3.3.6 Exposición acumulada estimada

Se debe incluir en formato tabular el número acumulado y explosión temática acumulada en el programa de desarrollo incluyendo: sujeto de ensayos clínico en curso, finalizados, pacientes expuestos al fármaco en investigación (acumulado, por edad, sexo y raza), características demográficas y exposición de pacientes gracias a la experiencia de marketing (basada en la información del PSUR reciente con la explicación del método usado para calcular la estimación).

3.3.7 Datos en listado de línea y tabulaciones recapituladas

Listado de líneas de intervalo de los RAS notificadas por el patrocinador en el periodo cubierto por el DSUR y tabulaciones resumidas acumulativas de eventos adversos graves (ADRs) que se notificaron al promotor desde la DIBD, incluyendo términos usados para definirlo como grave¹¹. Deben incluir datos de ciego y no ciego del ensayo clínico, información de referencia, lista de reacciones adversas graves durante el periodo de notificación y tabulaciones sumarias acumuladas de acontecimientos adversos graves.

3.3.8 Resultados significativos de los ensayos clínicos durante el periodo del informe

Aborda los temas de ensayos clínicos finalizados (hallazgos de eficacia y seguridad en narrativa o sinopsis), ensayos clínicos en curso (resume información importante), cegamiento a largo plazo (en particular terapia avanzada), otros usos terapéuticos del fármaco en investigación y nuevos datos de seguridad relacionados con terapias combinadas¹¹.

3.3.9 Resultados de seguridad de estudios no intervencionistas

Información relevante proporcionada por el patrocinador.

3.3.10 Otra información sobre la seguridad de ensayos/estudios clínicos

Resume toda la información relevante de cualquier otro estudio/ensayo clínico disponible por el patrocinador durante el periodo de investigación¹¹.

3.3.11 Conclusiones de seguridad derivadas de la experiencia comercial

Se incluye información de seguridad surgidos durante la comercialización relacionados con la aprobación, uso fuera de indicación y administración a poblaciones especiales.

3.3.12 Datos no clínicos

Incluye los principales resultados de seguridad de los estudios no clínicos *in vivo* e *in vitro*, en curso o finalizados durante el periodo de notificación.

3.3.13 Literatura

Todos los hallazgos nuevos y significativos de seguridad, de estudios clínicos y no clínicos e información relevante de fármacos de la misma clase resumir nueva información de seguridad.

3.3.14 Otros DSUR

Se debe preparar un único DSUR par un medicamento en investigación, en caso de preparar múltiples de deben reunir la información en esta sección.

3.3.15 Falta de eficacia

Cuando exista falta de eficacia relacionada con la terapia establecida con el medicamento en investigación, podría ser un riesgo significativo para los pacientes en estudio por lo que se debe describir en este apartado¹¹.

3.3.16 Información específica de la región

Se brinda la información para cumplimiento de requisitos nacionales o regionales, el patrocinador es el responsable de proporcionarla, dentro de ella: Tabulaciones sumarias acumulativas de todos los RAS, lista de sujetos fallecidos durante el periodo de referencia, lista de sujetos que abandonaron el ensayo clínico por un acontecimiento adverso durante el periodo de notificación, modificaciones significativas del protocolo de la fase 1, cambios significativos en la fabricación, descripción del plan general de investigación para el año próximo y registro de operaciones pendientes en relación con el IND estadounidense.

3.3.17 Información de última hora

Todos los hallazgos importantes de seguridad potencialmente importantes que surjan después del punto de bloqueo mientras se preparan el DSUR.

3.3.18 Evaluación Global de la seguridad

Debe ser una evaluación concisa de toda la información clínica, no clínica y epidemiológica obtenida en el periodo de informe previo del medicamento en investigación (experiencia acumulativa, nueva información en el periodo cubierto por el DSUR, medicamentos en investigación con aprobación de comercialización y datos post-comercialización significativos), incluyendo la evaluación de los riesgos (cambios en AE, síntomas, signos y pruebas de laboratorio de toxicidades nuevas, muertes, interrupciones del fármaco, problemas de seguridad, falta de eficacia, exposición durante embarazo y lactancia, falta de cumplimiento de la farmacoterapia, etc) y las consideraciones beneficio riesgo¹¹.

3.3.19 Resumen de riesgos importantes

Se deben proporcionar por medio de una lista los riesgos importantes que podrían dar lugar advertencias (nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, síncope y pancreatitis), precauciones o contraindicaciones en el etiquetado, se debe evaluar anualmente el riesgo, el nivel de detalle depende de la fase de desarrollo del fármaco.

3.3.20 Conclusiones

Se debe describir cualquier cambio sobre eficacia y seguridad, se deben escribir las medidas que se han tomado o se tomarán para abordar los problemas de seguridad surgidos en el programa de desarrollo clínico¹¹.

ANEXOS

Tabla 5. Elementos de datos claves para informes acelerados de reacciones adversas a medicamentos graves incluidos en el CIOMS-I (Centro Internacional de Vigilancia de Medicamentos de la OMS), formularios y directrices de las autoridades reguladoras.

Información Requerida	Puntos para considerar
<p>Información mínima requerida para notificación acelerada.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Paciente identificable. • Nombre del medicamento sospechoso. • Reportero identificable. • Evento adverso identificado como grave e inesperado y que en casos de investigación clínica no sea causa de sospecha razonable.
<p>Detalles del paciente</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciales. • Otro identificado relevante (número de investigación clínica). • Género. • Edad y/o fecha de nacimiento. • Peso. • Altura.

<p>Producto (s) Sospechoso (s)</p>	<ul style="list-style-type: none">• Nombre de la marca informada.• Denominación común internacional (DCI).• Número de Lote.• Indicaciones para las que se prescribió o analizó el medicamento sospechoso.• Formas de dosificación y fuerza.• Dosis diaria y regímenes.• Ruta de Administración.• Fecha de inicio y hora del día.• Fecha y hora de finalización o duración del tratamiento.
<p>Otros (s) tratamientos (s)</p>	<ul style="list-style-type: none">• Para medicamentos concomitantes (incluidos OTC), terapias con productos no medicinales, se requiere la misma información que los productos sospechosos¹.

<p style="text-align: center;">Detalles de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos</p>	<p>Descripción completa de las reacciones, incluido lugar corporal y gravedad, criterios de gravedad, descripción de los signos y síntomas informados, se busca un diagnóstico específico para la reacción.</p> <p>Incluyendo:</p> <ul style="list-style-type: none">• Fecha y hora del inicio de la reacción.• Fecha y hora de finalización o duración de la reacción.• Información sobre la retirada y la repetición de la prueba.• Entorno (Hospital, clínica ambulatoria, hogar, hogar de ancianos).• Resultado: Toda información relacionada al efecto adverso, recuperación, secuelas, pruebas, tratamientos y resultados, causa de muertes y comentarios de sospecha de la posible reacción. Autopsia, hallazgos post-mortem (informe médico forense), alergias, abuso de drogas o alcohol, historia familiar y resultados de investigaciones especiales.
<p style="text-align: center;">Detalles sobre el informante del evento (sospecha de ADR).</p>	<ul style="list-style-type: none">• Nombre.• Dirección.• Número de Teléfono.• Profesión (especialidad).

Detalles administrativos y del patrocinador /empresa

- Fuente del informe (espontaneo de una investigación clínica literatura, otros.
- Fecha en el que el patrocinador /fabricante recibió por primera vez el informe del evento.
- País en el que ocurrió el evento.
- Tipo de denuncia presentada a las autoridades: inicial o de seguimiento.
- Nombre y dirección del patrocinador /fabricante/empresa.
- Nombre, dirección número de teléfono, fax de la persona de contacto de la empresa o institución informante.
- Identificación del código o número reglamentario para el expediente de autorización de comercialización o el proceso de investigación clínica del producto sospechoso.
- Número de identificación del patrocinador /fabricante del caso (debe ser el mismo para el informe inicial y de seguimiento¹).

Fuente: elaborado por Alexia Morales Marín, 2023¹.

REFERENCIAS

1. ICH, Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A [Internet]. ICH org. 1994 [citado el 18 agosto del 2023] Disponible en: ICH TOPIC E2A
2. Comité de Dirección, ICH E2B(R3) IWG Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports, Final Concept Paper, ICH [Internet], 2013 [20 de septiembre del 2023] 1(1):1-3. Disponible en: ICH
3. Dr. Andrew Marr. The re-development of the individual case safety reports (ICSR) (ICH E2B (R3)) and the development of standars for the identification of medical products (MPID)(ICH M5, ICH [Internet], 2013 [20 de septiembre del 2023]1(1) (1-24). Disponible en: E2B(R3)_EWG_IWG_Presentation_SDOs_0.ppt (live.com)
4. ICH. M2: Electronic Standars for the Transfer of Regulatory Information [Internet], ICH 1994 [20 de septiembre del 2023]1(1) (1-3). Disponible en: M2_EWG_Concept_Paper.pdf (ich.org)
5. ICH M2. Terminology List Management Processes. [Internet], ICH ,2022 [19 de septiembre del 2023]1.1(1) (1-21). Disponible en: ICH M2 Terminology List Management Processes v1_1.pdf
6. Dr. Takashi Misu, Electronic Transmission of individual case safety reports, [Internet], ICH, 2013, [21 de septiembre del 2023] Disponible en: database.ich.org/sites/default/files/E2B Module I Final -1080- 2023_0123.mp4
7. ICH, To the Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports [Internet], ICH, 2022, [20 de septiembre del 2023] Disponible en: ICH Official web site: ICH

8. ICH. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) E2C(R2), [Internet], ICH, 2012. [21 de septiembre del 2023] 4 (1) 1-41 Disponible en: PBRER Draft Guideline (ich.org)
9. ICH, Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2B, [Internet], ICH, 2003 [22 de septiembre del 2023] 4(1):1-15. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/E2D_Guideline.pdf
10. ICH. Pharmacovigilance Planning E2B [Internet], ICH, 2004. [18 de agosto del 2023] 4 (1) 1-20 Disponible en: ICH E10
11. ICH. Development Safety Update Report E2F, [Internet], ICH, 2010. [22 de agosto del 2023] 4 (1) 1-35 Disponible en DRAFT (ich.org)