

FIFARMA

Guías ICH*

*Este documento es un resumen de las guías ICH elaboradas por la Conferencia Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano. El contenido de fondo no es autoría de FIFARMA.

Farmacovigilancia



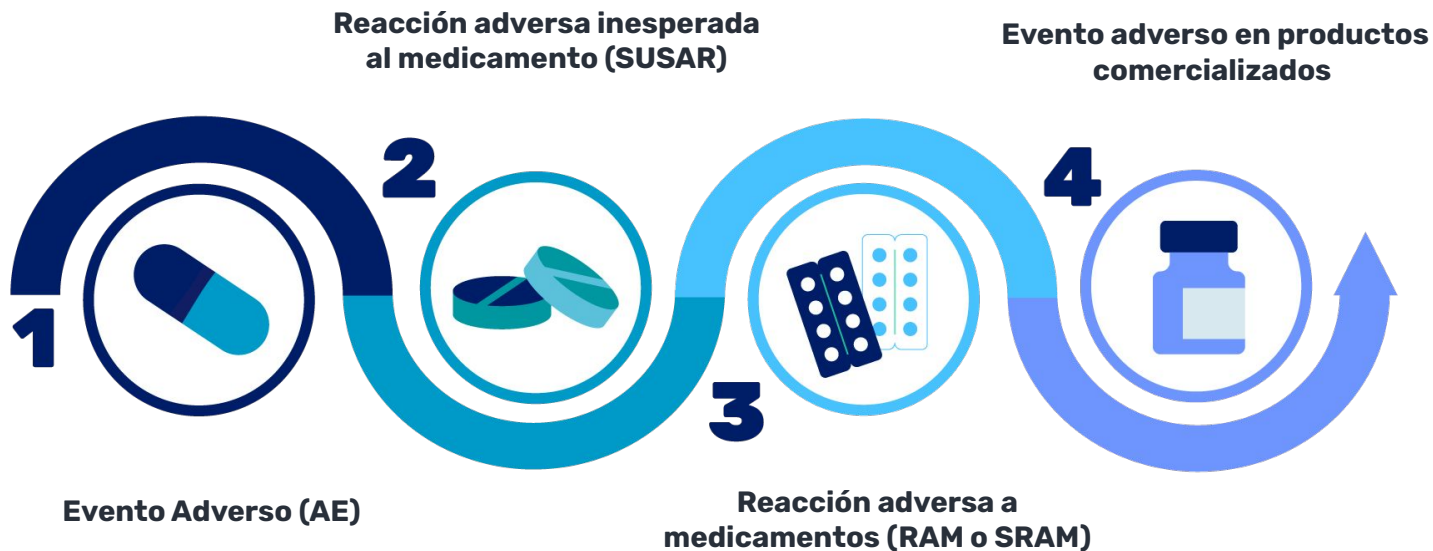
Objetivo

“Realizar recomendaciones para obtener una mayor armonización en la interpretación y la aplicación de las directrices y requisitos técnicos para el **registro de productos**, con el fin de reducir o eludir la necesidad de duplicación de análisis efectuados durante la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos”.



Gestión de datos de Farmacovigilancia:

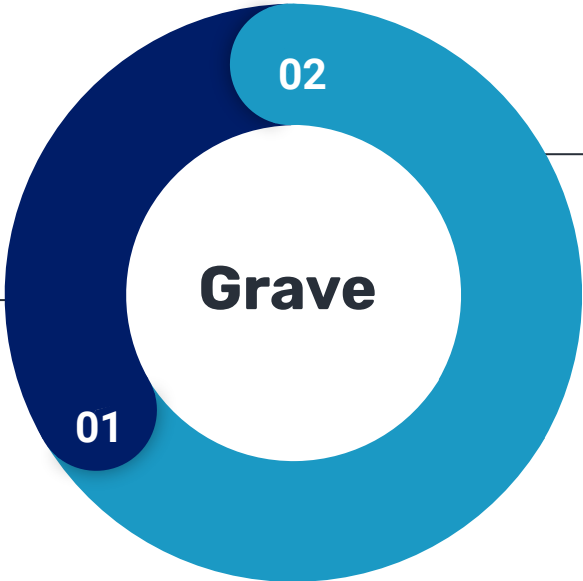
Definiciones y estándares para la notificación acelerados E2A.



Eventos graves o reacciones adversas medicamentosas:

Seguimiento en casos graves que ponen en riesgo la vida de los pacientes.

Basado en los resultados de un evento que representa una amenaza para la vida del paciente.



Intensidad de un efecto en específico, que podría tener un significado médico menor.

Criterio de gravedad: cualquier evento adverso en cualquier dosis que resulta en la muerte, potencialmente mortal, requiere hospitalización, resulta en discapacidad, incapacidad y anomalía congénita.

E2A Previsibilidad de una reacción adversa en un medicamento:

Notificaciones aceleradas entes reguladores, investigadores y consumidores.

Efectos esperados:

- Medicamentos que no han sido aprobados para su comercialización en el país.
- Informes de información significativa sobre la especificidad o gravedad.

Estándares para la notificación acelerada:

- Fuentes espontáneas.
- Investigación clínica o epidemiológica.
- Casos que no se informen al patrocinador o fabricante.

Plazo de presentación de informes:

- **RAM inesperadas mortales o potencialmente mortales: 7 días** calendario después del reporte, seguido de un informe dentro de **8 días** naturales.
- **Reacciones adversas graves e inesperadas (ADR):** Se debe notificar todas, antes de **15 días** calendario.

Criterios mínimos para la notificación:

- 1 Paciente identificable
- 2 Medicamento sospechoso
- 3 Reportero identificable
- 4 Evento identificado como grave e inesperado



CIOMS: Notificación acelerada de reacciones adversas.

Manejo de casos de "Terapia a Ciegas":

Estudio Doble Ciego Se rompe

Cuestiones misceláneas:

- **Reacciones asociadas con el comprador activo o el tratamiento con placebo:** Patrocinador se responsabiliza de la notificación de reacciones adversas y placebo no cumple con criterios.
- **Productos con más de una presentación o uso:** 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 clínica.
- **Eventos posteriores al estudio:** Evaluación de causalidad y se tomar una decisión si se requiere o no el informe acelerado.

E2B

Transmisión electrónica de informes de seguridad de casos individuales.

ICSR

FIFARMA

- Importante 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 importante.**
- Métodos de notificación de AE.

Intercambio de información por medios electrónicos (E2B)

E2B



ICSR

Instituciones colaboradoras de los Centros Internacionales de Monitorización de Medicamentos

01

Autoridades
Regulatorias

02

Comités Éticos

03

Compañías
Farmacéuticas

04

OMS (Organización
Mundial de la Salud)

05

Investigadores
Clínicos

Notificación de efectos adversos:

CONFIDENCIAL
FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA MEDICAMENTOS AUTORIZADOS		N° de notificación del Laboratorio: <small>(Comóno si esta reacción adversa ha sido comunicada por otro vía) <input type="checkbox"/> SI (indicar) <input type="checkbox"/> Tarjeta amarilla <input type="checkbox"/> publicación</small>	
I. Información sobre la reacción adversa			
Nombre del Paciente	País	Fecha de nacimiento	Edad
		Sexo	Peso
		Talla	Fecha inicio RAM
		Fecha final RAM	Fecha final RAM
Tipo de notificación: Reacción Adversa <input type="checkbox"/> Falta Terapéutica <input type="checkbox"/>		Criterio de gravedad	
Reacción Adversa: _____		Desarrollo: _____	
Descripción detallada de la reacción adversa <small>(Incluir resultados de exploración o de laboratorio y la fecha de finalización, si procede)</small>			
II. Información del medicamento sospechoso de laboratorio			
Medicamento sospechoso	N° de lote	Dosis diaria	Vía de administración
Nombre comercial	Principio activo	Fecha de inicio	Fecha de final
1) La reacción mejoró al suspender el medicamento: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Desconocido		3) Se presentó de nuevo la reacción tras reanudar: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Desconocido	
2) Hubo reanegación al medicamento: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Desconocido		4) Requirió ingreso hospitalario: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Desconocido	
III. Medicamentos concomitantes e Historia la Clínica			
Medicamentos concomitantes	Dosis diaria	Vía de adm.	Fecha de inicio
			Fecha de final
Datos importantes de la historia clínica			

SISTEMA NACIONAL FARMACOVIGILANCIA
REPORTE DE SUSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS
FALTA TERAPÉUTICA/ERRORES DE MEDICACIÓN
HOSPITAL MUNICIPAL GUAYAQUIL BICENTENARIO

N° NOTIFICACIÓN:

1. INFORMACIÓN DEL PACIENTE:		SEXO: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F		RAZA: <input type="checkbox"/> BLANCA <input type="checkbox"/> NEGRO <input type="checkbox"/> OTRO		EDAD: <input type="checkbox"/> 0-10 <input type="checkbox"/> 11-20 <input type="checkbox"/> 21-30 <input type="checkbox"/> 31-40 <input type="checkbox"/> 41-50 <input type="checkbox"/> 51-60 <input type="checkbox"/> 61-70 <input type="checkbox"/> 71-80 <input type="checkbox"/> 81-90 <input type="checkbox"/> 90+	
2. INFORMACIÓN SOBRE SOSPECHA DE:		RAM: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		OTRO: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN:		TIPO DE REACCIÓN: <input type="checkbox"/> FALTA TERAPÉUTICA <input type="checkbox"/> ERRORES DE MEDICACIÓN		TIPO DE REACCIÓN: <input type="checkbox"/> FALTA TERAPÉUTICA <input type="checkbox"/> ERRORES DE MEDICACIÓN			
3. MEDICAMENTO(S) SUSPECHADO(S):		NOMBRE COMERCIAL		NOMBRE GENÉRICO		DOSIS	
4. RESULTADO DEL EVENTO ADVERSO:		SEVERIDAD:		SEVERIDAD:			
5. TRATAMIENTO:		PACIENTE RECIBIÓ TRATAMIENTO PARA TRATAR EL EVENTO: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> DESCONOCIDO		DESCRIBIR:			
6. INFORMACIÓN DEL NOTIFICADOR:		PROVENIENCIA:		TELÉFONO:		E-MAIL:	
7. INFORMACIÓN DEL PACIENTE:		DIRECCIÓN:		TELÉFONO:		E-MAIL:	

Consumer Voluntary Reporting (FORM FDA 3500B)

(How? For more purposes of "submitting your" please use 24007 fax, 24008 month abbreviation, and 44007 year; for example, 01-Jan-1990)

Section A - About the Problem	
1. What kind of problem was it? (Check all that apply)	2. Did any of the following happen? (Check all that apply)
<input type="checkbox"/> Were hurt or had a bad side effect (including new or worsening symptoms)	<input type="checkbox"/> Hospitalization - admitted or stayed longer
<input type="checkbox"/> Used a product incorrectly which could have led to a problem	<input type="checkbox"/> Required help to prevent permanent harm
<input type="checkbox"/> Had a problem with the quality of the product	<input type="checkbox"/> Disability or health problem
<input type="checkbox"/> Had problems after switching from one product maker to another maker	<input type="checkbox"/> Birth defect
<input type="checkbox"/> Did not see what happened, how it happened or why it happened (Include as many details as possible. FDA may reach out to you for any additional documents/information)	<input type="checkbox"/> Life threatening
	<input type="checkbox"/> Death (include date) (ex. 01-Jan-1990)
	<input type="checkbox"/> Other non-serious/unexpected medical incident

FORM FDA 3500B (3/2022) Month/Year Consumer Voluntary Reporting Page 1 of 5

Informes CIOMS

Tarjeta Amarilla

Formularios de Medwatch

Ventajas de los ICSR

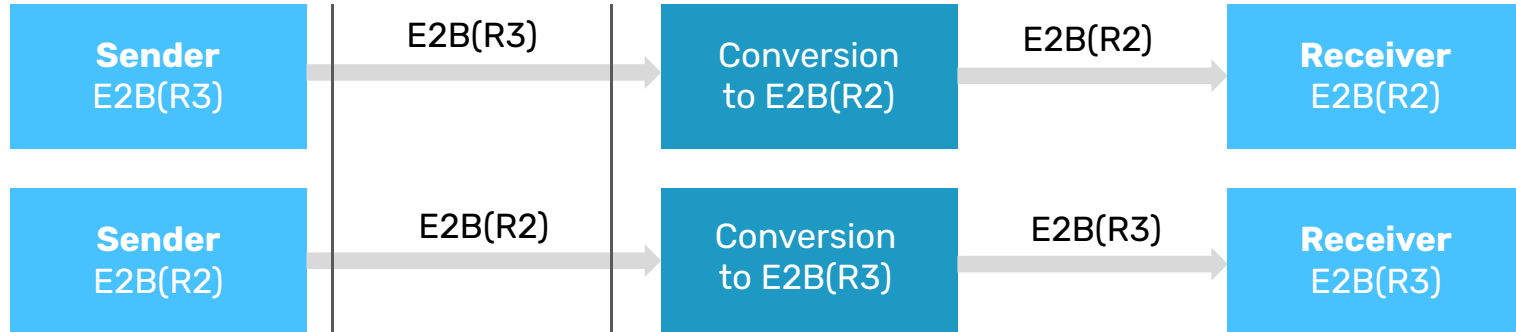
- Procesamiento de información de **diferentes documentos** (casos de reacciones adversas).
- **Incremento de la recolección y análisis** de reportes de farmacovigilancia.
- **Rápida evidencia** de los reportes de reacciones adversas.
- Identificación y evaluación de los **problemas serios**.
- Diseminación de la información de seguridad.
- **Reducción de costos**.
- Mejora la **Farmacovigilancia Global**.

E2B



XML es un formato basado en el texto, portátil, no patentado y usado en diferentes plataformas de farmacovigilancia alrededor del mundo.

Conversión de E2B(R2) a E2B(R3)



Recomendaciones de los cambios de casos de E2B

Formato de fecha (con dos campos separados), mapeos de códigos, eliminación, adición, longitud del campo, enmascaramiento y estructura.

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

- Seguridad y eficacia.
- Se evaluación beneficio-riesgo de productos comercializados.

Principios Generales

PBRER en diferentes presentaciones:

- Sustancia Activa.
- Productos Combinados.
- Productos fabricados y/o comercializados para una empresa.

Ámbito de aplicación del PBRER

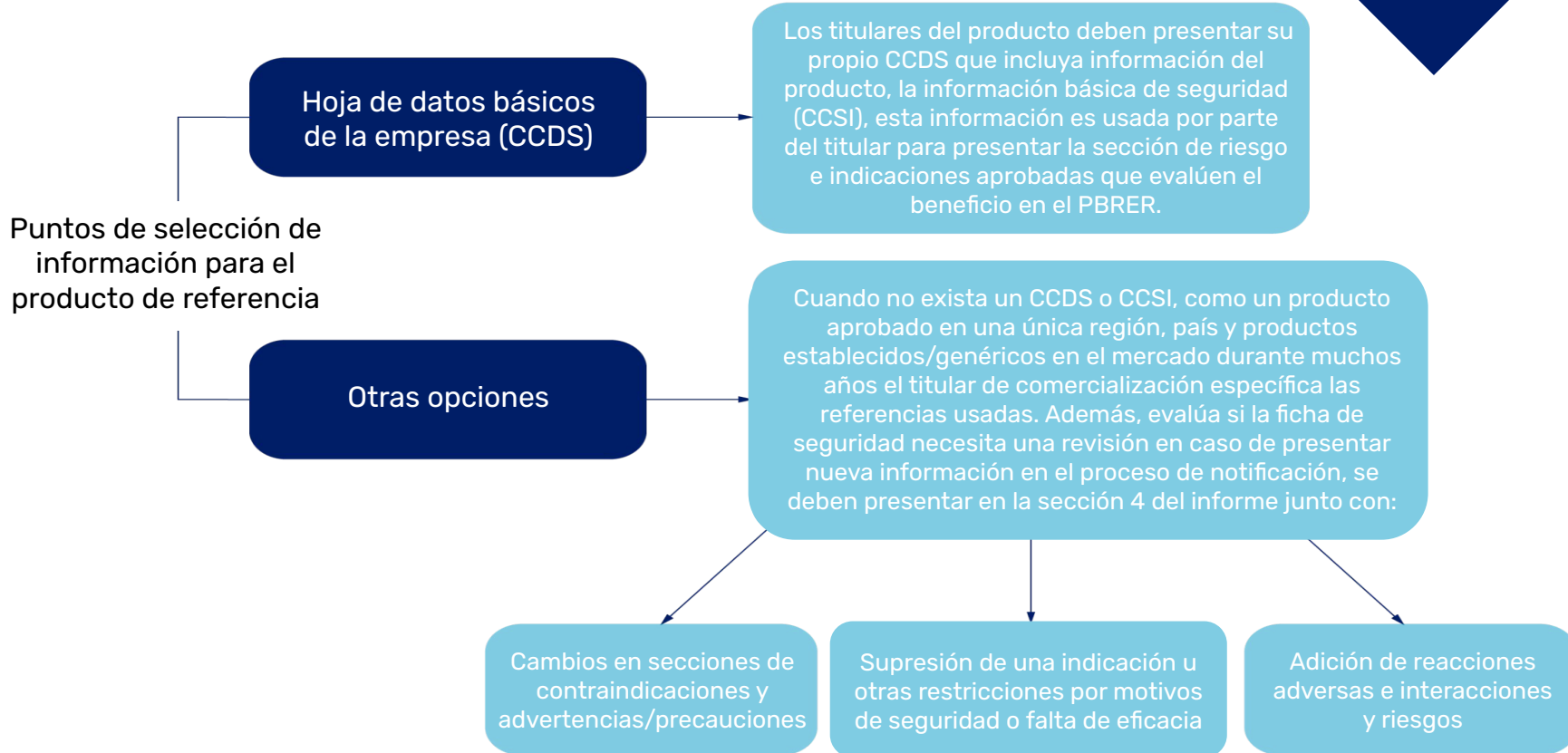
Eficacia/efectividad desde fechas como:

- Internacional de Nacimiento (IBD).
- Internacional de Desarrollo (DIBD).

Relación del PBRER con otros documentos de la ICH

PSUR --- DSUR

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

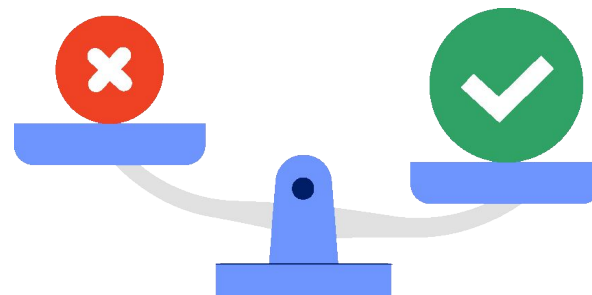


Eficacia y efectividad

- **Eficacia:** Evidencia de beneficios en ensayos clínicos controlados.
- **Efectividad:** Práctica médica diaria.

Evaluación beneficio -riesgo

Se espera que el beneficio sea mayor que el riesgo.



Periodo y puntos de bloqueo de datos

- **Fecha de nacimiento internacional y punto de bloqueo de datos:** Fecha de la primera autorización de comercialización (IBD).
- **Frecuencias de presentación de PBRER:** Informes periódicos de **6 meses o más**.

Informes ad hoc (por causa)

Informes que quedan fuera de información rutinaria.

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

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

Formato y presentación del PBRER

Portada

Resumen del Índice

- Introducción
- Autorización de comercialización en todo el mundo
- Medidas del intervalo de notificación por seguridad
- Cambios en la información de seguridad de referencia
- Exposición estimada y patrones de uso
- Datos de los cuadros recapitulativos
- Resúmenes de hallazgos de seguridad de ensayos clínicos durante el intervalo de notificación
- Resultados de estudios no intervencionales
- Información de otros ensayos clínicos y fuente
- Datos no clínicos
- Literatura
- Otros informes periódico
- Falta de eficacia en ensayos clínicos controlados
- Información de última hora
- Resumen de señales: nuevas, en curso o cerradas

Formato y presentación del PBRER

- Evaluación de señales y riesgos
- Evaluación de las presentaciones
- Análisis integrado de beneficios y riesgos para indicaciones aprobadas
- Conclusiones y acciones
- Resumen de los problemas de seguridad



Fuentes de informes de seguridad en casos individuales:

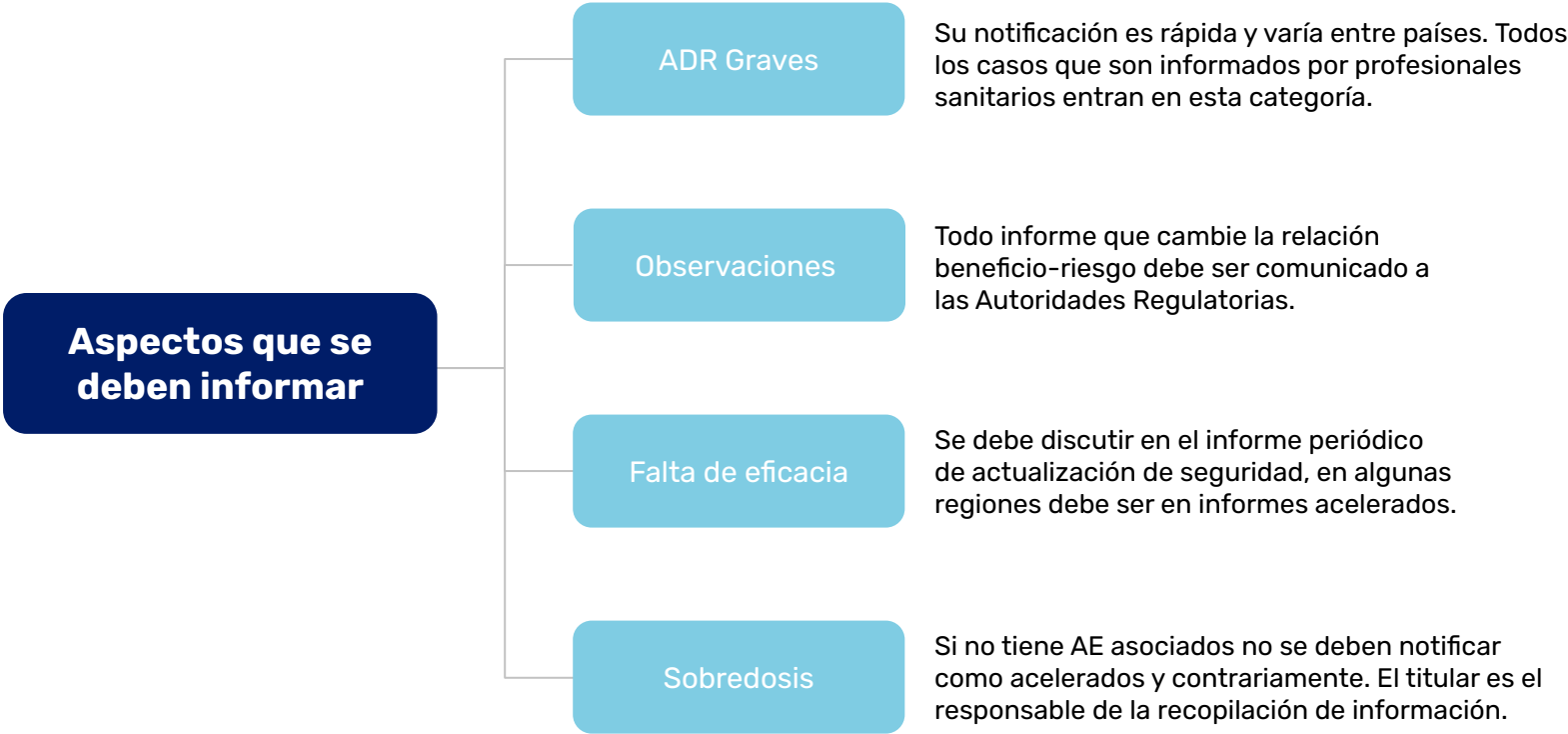
Fuentes no solicitadas:

- Informes espontáneos
- Literatura
- Internet
- Otras fuentes

Fuentes solicitadas

- Acuerdos Contractuales
- Fuentes de Autoridad Regulatoria

Normas para informes acelerados



Criterios mínimos para la presentación de informes

- **Plazos para la presentación de informes:** Los RAMs graves e inesperadas se deben de notificar lo antes posible, en **15 días** naturales.
- **RAM no Graves:** Se deben incluir en el informe periódico de seguridad.
- **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.
- **Evaluación de identificación del paciente y el reportero:** Identificables cuando presentan; edad, sexo, iniciales, fecha de nacimiento, nombre, ID.
- **Narrativa:** Resumen toda la información importante del caso, con las experiencias del paciente.
- **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 información.

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 inesperados

Exposición durante el embarazo: El embrión o feto expuestos a medicamentos.

¿Como se debe informar? No hay manera estándar, el más usado es el formulario CIOMS.

Consta de tres secciones:

- 01. Especificaciones de seguridad:** Se resumen los riesgos importantes, potenciales, la información faltante de un fármaco, poblaciones en riesgo.
- 02. Elementos de la Especificación:** No Clínico y Clínico (Limitaciones de bases de datos, población estudiado en fase de pre-aprobación, AE y RAMs, interacciones identificadas y potenciales, epidemiología y efectos de la clase farmacológica.
- 03. Plan de Farmacovigilancia.**

Plan de Farmacovigilancia → **Resume los diferentes riesgos (identificados, potenciales y la información faltante)**

Prácticas rutinarias de Farmacovigilancia

- Plan de acción de seguridad
- Resumen de las acciones a realizar, incluidos los hitos
- Métodos de Farmacovigilancia

Se dividen en dos:

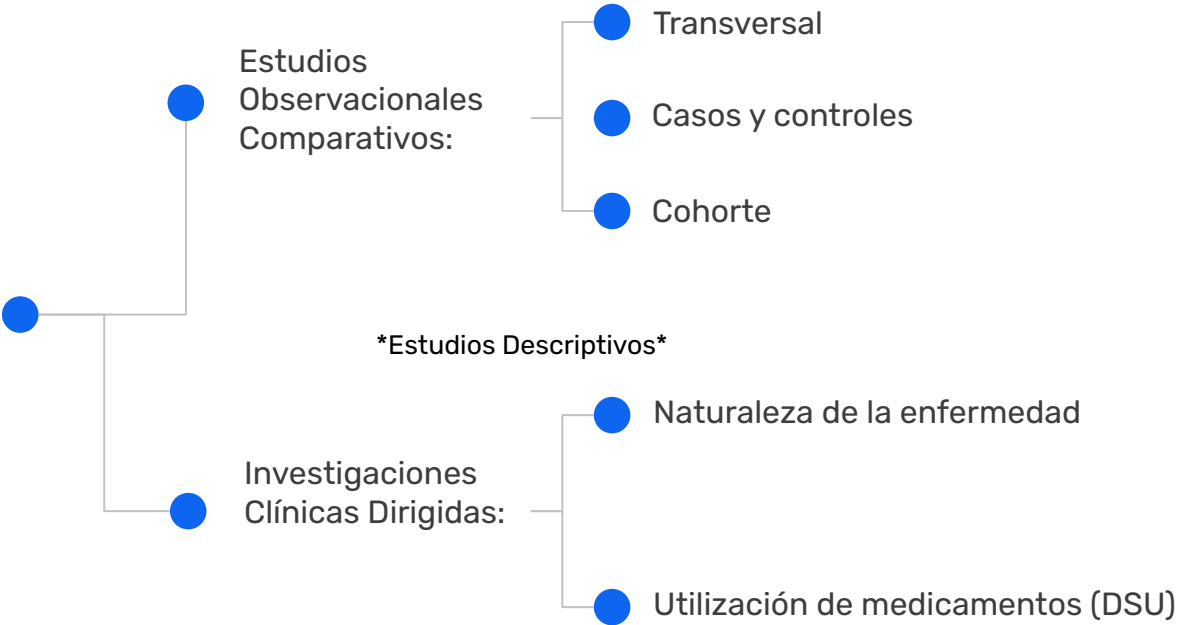
Vigilancia pasiva:

- Informes espontáneos
- Series de Casos
- Informes estimulados

Vigilancia Activa:

- Sitios Centinela
- Monitoreo de eventos de drogas
- Registros

Diseño y realización de estudios observacionales



Informe de actualización sobre seguridad en el desarrollo (DSUR)

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.

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, además de toda información relevante de estudios post-comercialización.

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



Los DSUR se pueden solapar con los PSUR

Beneficios del DSUR - Informe anual

Principios Generales

- **DSUR único para una sustancia activa:** Un informe único para todas las indicaciones y poblaciones de pacientes en estudio con el fármaco en investigación.
- **Periodicidad y punto de bloqueo de datos DSUR:** 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 período de notificación de un año, se prefiere que sea el último día del mes anterior al mes del DIBD.
- **Duración de la presentación de DSUR:** Según lo exijan las autoridades.
- **DSUR para terapias combinadas:** Patrocinador tiene toma el criterio según características del fármaco justificándose en el informe, se debe preparar un único informe DSUR.
- **Información de seguridad de referencia:** Se usa el Brochure del investigador (IB).

Contenido DSUR

- Portada
- Resumen Ejecutivo
- Índice
- Introducción
- Autorización de Comercialización
- Medidas adoptadas en el periodo de referencia
- Cambios en la información de seguridad de referencia
- Intervalo de ensayos clínicos en uso y finalizados durante el periodo de referencia
- Exposición acumulada estimada
- Datos en listado de línea y tabulaciones recapituladas
- Resultados significativos de los ensayos clínicos durante el periodo del informe
- Resultados de seguridad de estudios no intervencionistas
- Otra información sobre la seguridad de ensayos/estudios clínicos
- Conclusiones de seguridad
- Datos no clínicos
- Literatura
- Otros DSUR
- Falta de eficacia
- Información específica de la región
- Información de última hora
- Evaluación Global de la seguridad
- Resumen de riesgos importantes
- Conclusiones

Referencias

- 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](#)
- 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](#)
- Dr. Andrew Marr. The re-development of the individual case safety reports (ICSR) (ICH E2B (R3)) and the development of standards 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 \(live.com\)](#)
- ICH. M2: Electronic Standards 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 \(ich.org\)](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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 website: ICH](#)
- 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 \(ich.org\)](#)
- 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
- ICH. Pharmacovigilance Planning E2B [Internet], ICH, 2004. [18 de agosto del 2023] 4 (1) 1-20 Disponible en: [ICH E10](#)
- ICH. Development Safety Update Report E2F, [Internet], ICH, 2010. [22 de agosto del 2023] 4 (1) 1-35 Disponible en [DRAFT \(ich.org\)](#)