



# **GUIA DE PRESENTACION DE INFORMES PERIODICOS DE SEGURIDAD (IPS) PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

**Ministerio de Salud de Costa Rica  
Centro Nacional de Farmacovigilancia  
Setiembre, 2018**

## Contenido

1. INTRODUCCIÓN .....	4
2. OBJETIVO DE LA GUÍA.....	4
3. ASPECTOS GENERALES DEL IPS .....	5
4. ABREVIATURAS.....	6
5. FORMATO Y CONTENIDO DEL INFORME PERIÓDICO DE SEGURIDAD .....	7
5.1 Portada .....	7
5.2 Resumen Ejecutivo .....	7
5.3 Tabla de contenido .....	8
5.4 Introducción .....	9
5.5 Situación mundial de la autorización de comercialización .....	10
5.6 Acciones tomadas por razones de seguridad en el período de reporte .....	10
5.6.1 Acciones relacionadas con su uso en investigación.....	11
5.6.2 Acciones relacionadas con la experiencia como medicamentos comercializados .....	11
5.7 Cambios en la información de seguridad del producto .....	12
5.8 Exposición estimada y patrones de uso.....	12
5.8.1 Exposición estimada acumulada en los ensayos clínicos .....	12
5.8.2 Exposición de pacientes acumulada y en el período que cubre el informe durante la experiencia post-comercialización.....	13
5.9. Presentación tabulada de datos en forma resumida.....	15
5.9.1 Información de referencia.....	15
5.9.2 Presentación tabulada resumida del acumulado de los eventos adversos graves de los ensayos clínicos.....	15
5.9.3 Presentación tabulada resumida del acumulado y en el período del informe proveniente de fuentes de datos post-comercialización.....	16
5.10 Resumen de hallazgos relevantes de los ensayos clínicos durante el intervalo del informe .....	16
5.10.1 <i>Ensayos clínicos terminados:</i> .....	18
5.10.2 <i>Ensayos clínicos en proceso:</i> .....	18
5.10.3 Seguimiento a largo plazo, en particular con medicamentos de terapia avanzada (por ejemplo: terapia génica): .....	18
5.10.4 Otros usos terapéuticos de los medicamentos, en los que se solicita la notificación de RAM mediante protocolo: .....	18
5.10.5 Datos nuevos de seguridad relacionados con terapias de combinación a dosis fijas: .....	18
5.11 Hallazgos de Estudios Observacionales (no intervencionales).....	19
5.12 Información de otros ensayos clínicos y otras fuentes.....	19
5.12.1 Otros Ensayos Clínicos .....	19
5.12.2 Errores de Medicación .....	19
5.13 Datos no Clínicos.....	20
5.14 Literatura.....	20
5.15 Otros informes periódicos .....	20
5.16 Falta de eficacia en ensayos clínicos controlados .....	20
5.17 Información de último momento.....	20
5.18 Revisión de Señales: Nuevas, en curso o cerradas.....	21
5.19 Evaluación de señales y riesgos.....	22

5.19.1 Resumen de los aspectos de seguridad .....	22
5.19.2 Evaluación de Señales.....	22
5.19.3 Evaluación de riesgos y de nueva información .....	23
5.19.4 Caracterización de los riesgos .....	24
5.19.5 Efectividad de la minimización del riesgo (si es aplicable) .....	25
5.20 Evaluación del Beneficio.....	26
5.20.1 Información basal importante de eficacia y efectividad .....	26
5.20.2 Nueva información identificada sobre eficacia y efectividad .....	26
5.20.3 Caracterización de los Beneficios .....	26
5.21 Análisis integrado del beneficio/riesgo para las indicaciones aprobadas...	27
5.21.1 Contexto beneficio/riesgo – Necesidad Médica y alternativas importantes .....	27
5.21.2. Evaluación del análisis beneficio/riesgo .....	27
5.22 Conclusiones y acciones .....	28
5.23 Anexos.....	29
6. PRESENTACIÓN Y CIERRE DE DATOS DE LOS INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD .....	29
6.1. Frecuencia de presentación.....	29
6.2 Intervalo de tiempo entre la fecha de cierre de Datos (DLP) y la presentación del informe periódico de seguridad.....	30
7. GLOSARIO DE CONCEPTOS Y TÉRMINOS UTILIZADOS EN FARMACOVIGILANCIA .....	30
8. BIBLIOGRAFÍA .....	33

## **1. INTRODUCCIÓN**

Cuando un nuevo medicamento es aprobado para su comercialización por la autoridad sanitaria, significa que ha demostrado ser eficaz y que las reacciones adversas detectadas durante los ensayos clínicos realizados para su aprobación fueron aceptables en un grupo definido y controlado de pacientes durante un período de estudio determinado. Sin embargo, esto no implica que la relación beneficio / riesgo sea definitiva, siendo necesario establecer mecanismos para detectar la aparición de reacciones adversas poco frecuentes o de lento desarrollo en la etapa de comercialización.

Uno de los mecanismos existentes para monitorear la relación beneficio / riesgo de los medicamentos es el Informe Periódico de Seguridad (IPS), el cual es un documento preparado por el titular de registro sanitario cuya finalidad es actualizar la información de seguridad del medicamento, que entre otros elementos, contiene información de las sospechas de reacciones adversas de las que haya tenido conocimiento en el período de referencia, así como una evaluación científica del balance beneficio / riesgo del medicamento.

En Costa Rica, a partir de la entrada en vigencia del Decreto Ejecutivo N° 39417-S “Reglamento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” es obligatorio la presentación de los IPS para todos los medicamentos innovadores, medicamentos biológicos incluyendo los biosimilares, así como para los medicamentos que deben demostrar equivalencia terapéutica. El titular de registro sanitario de estos medicamentos es el responsable de su elaboración y presentación ante el Ministerio de Salud. No obstante, todo medicamento para uso humano debe contar con IPS para garantizar que su relación beneficio / riesgo es monitoreada durante toda su etapa de comercialización.

De conformidad con el artículo 12.2 inciso d) del Reglamento mencionado, el Ministerio de Salud pone a disposición la presente guía para la presentación de los IPS por parte de la Industria Farmacéutica.

## **2. OBJETIVO DE LA GUÍA**

Establecer los requisitos técnicos y lineamientos necesarios para armonizar la presentación ante el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) del Ministerio de Salud de Costa Rica los Informes Periódicos de Seguridad de los medicamentos de uso humano que se importan, fabrican, comercializan y utilizan en el país.

### **3. ASPECTOS GENERALES DEL IPS**

Según lo establecido en el artículo 12.8 inciso c) del Decreto Ejecutivo N° 39417-S “Reglamento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”, el titular del registro debe realizar un IPS para cada producto que se encuentre registrado y comercializado en Costa Rica. Además, debe identificar la información de seguridad del producto y la versión utilizada para la clasificación de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) como descritas o no descritas e incluirlo como anexo en el IPS.

El IPS se acepta únicamente en idioma español o inglés. La sección del IPS denominada “resumen ejecutivo” (Ver 4.2) deberá presentarse en idioma español, sin excepciones.

La presentación del IPS deberá realizarse a través de la Plataforma Regístrelo para que conste en el expediente de cada producto. En el caso de los medicamentos que deben demostrar equivalencia terapéutica y los medicamentos de referencia, para los cuales es obligatoria la presentación de los IPS, esta se realizará en forma física a través de la ventanilla de la Dirección de Atención al Cliente del Nivel Central del Ministerio de Salud, hasta tanto dichos productos sean incluidos en la Plataforma Regístrelo.

Cuando la elaboración del informe periódico de seguridad se delega a terceros, el titular de registro sanitario deberá asegurarse que estén sujetos a un sistema de calidad conforme a la legislación vigente. Deben existir procedimientos explícitos y detallados entre el titular de registro sanitario y el tercero. Los acuerdos podrán especificar en detalle la opción de auditar el proceso de preparación del IPS.

En las secciones en las que se requieran realizar tabulaciones o tablas resumen deben ser conforme a lo establecido en la directriz E2C R2 (Periodic Benefit – Risk Evaluation Report -PBRER), establecida por la Conferencia Internacional sobre Armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH, por sus siglas en inglés) de acuerdo al Apéndice B.

Para la adecuada interpretación y aplicación de la presente guía se deben consultar los siguientes documentos:

- Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Decreto Ejecutivo N° 35244-S, del 13 de abril de 2009, publicado en La Gaceta N° 98 del 22/05/2009.
- Reglamento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Decreto Ejecutivo N° 39417-S, del 29 de julio de 2016, publicado en La Gaceta N° 19 del 28/01/2016.

- Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario. Anexo 1 de la Resolución N° 333-2013 (COMIECO-LXVI), publicado en el Alcance digital N° 20 de La Gaceta N° 103 del 30 de mayo del 2014.
- Reglamento para la autorización, la importación y adquisición de medicamentos no registrados. Decreto Ejecutivo N° 36358-S, del 4 de octubre del 2010, publicado en La Gaceta N° 25 del 04 de febrero del 2011.
- Periodic Benefit – Risk Evaluation Report -PBRER E2C R2. Establecida por la Conferencia Internacional sobre Armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH, por sus siglas en inglés).
- Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos, publicado en La Gaceta N° 59 del 22 de marzo del 2012.

#### 4. ABREVIATURAS

- **CNFV:** Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- **DCI:** Denominación Común Internacional.
- **DDD:** Dosis Diaria Definida.
- **DIBD:** Development International Birth Date (fecha de inicio del ensayo clínico).
- **DLP:** Data Lock Point (Fecha de cierre de Datos).
- **EMA:** European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos).
- **FDA:** Food and Drug Administration (Agencia Reguladora de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América).
- **IBD:** International Birth Date, Día Internacional de Nacimiento o primera autorización mundial de un medicamento con esa sustancia activa
- **ICH:** International Conference on Harmonization (Conferencia Internacional sobre Armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano).
- **IPS:** Informe Periódico de Seguridad.
- **MedDRA:** Medical Dictionary for Regulatory Activities. (Diccionario médico para actividades regulatorias)
- **PT:** Preferred Term (Término Preferido).
- **RAM:** Reacción Adversa a Medicamentos.
- **SMQs:** Standardised MedDRA Queries (Consultas Normalizadas con MedDRA).
- **SOC:** System Organ Class (Clases de Sistemas / Órganos).

## **5. FORMATO Y CONTENIDO DEL INFORME PERIÓDICO DE SEGURIDAD**

El IPS debe contener la información indicada en este apartado, en caso que no se disponga de información para alguna de las secciones, tal situación debe ser declarada en el IPS.

La estructura del IPS es conforme a la directriz E2C R2 (Periodic Benefit – Risk Evaluation Report -PBRER), establecida por la Conferencia Internacional sobre Armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH, por sus siglas en inglés).

### **5.1 Portada**

La portada del documento debe incluir la siguiente información:

- Número del IPS (corresponde a un correlativo interno del titular del registro).
- Nombre comercial y denominación común internacional (DCI) del medicamento.
- Forma Farmacéutica.
- Nombre y dirección física del titular del registro.
- Período que cubre el IPS en formato día / mes / año.
- Fecha Internacional de la primera autorización de comercialización en cualquier país del mundo (IBD, por sus siglas en inglés) en formato día / mes / año.
- Fecha de elaboración del IPS (corresponde a la fecha en que concluye la elaboración del documento) en formato día / mes / año.
- Cualquier declaración sobre la confidencialidad de la información incluida en el IPS.

### **5.2 Resumen Ejecutivo**

Esta sección debe proporcionar un breve resumen de la información más importante contenida en el IPS. Debe ser presentado en idioma español y bajo el siguiente formato:

1. Introducción.
2. Número de reporte y período que cubre el IPS en formato día / mes / año.
3. Breve referencia de las características del medicamento: mecanismo de acción, clase terapéutica, indicaciones terapéuticas aprobadas, dosis, vía de administración y forma farmacéutica (señalar si las indicaciones aprobadas en el país en que se presentará el documento son distintas a las aprobadas por otras agencias reguladoras, por ejemplo: EMA, FDA, Health Canadá).
4. Estimación de la exposición acumulada al medicamento de los sujetos en ensayos clínicos, exposición post-comercialización en el intervalo reportado

- y acumulada desde la IBD y comparación de la exposición en el país durante el período actual reportado con respecto al período anterior.
5. Presentar datos generales de los reportes recibidos (por ejemplo, las reacciones graves y las mortales).
  6. Número de países en los que está autorizado el medicamento.
  7. Breve resumen de las medidas adoptadas o propuestas por razones de seguridad tanto a nivel local como internacional, incluyendo cambios significativos en la información de referencia del producto u otras actividades de minimización de riesgo.
  8. Resumen de la evaluación general de la relación beneficio / riesgo.
  9. Información sobre Planes de Gestión de Riesgo: medidas adoptadas o propuestas por razones de seguridad.
  10. Conclusión, que incluya:
    - Evaluaciones de seguridad detectadas en el período reportado y aquellas que quedan pendientes por revisar.
    - Estado de la implementación de cambios en la información de seguridad del medicamento en el país.
    - Resultado de la evaluación del perfil beneficio / riesgo.
    - Perfil de seguridad en el país (solo en caso que el medicamento presente una característica que haga suponer que pueda tener un comportamiento particular en la población del país).

### **5.3 Tabla de contenido**

Esta sección enuncia los contenidos del informe y sus respectivos números de página dentro del documento:

1. Introducción.
2. Situación mundial de la autorización de comercialización.
3. Acciones tomadas por razones de seguridad en el período de reporte.
- 3.1. Acciones relacionadas con su uso en investigación.
- 3.2. Acciones relacionadas con la experiencia como medicamentos comercializados.
4. Cambios en la información de seguridad del producto.
5. Exposición estimada y patrones de uso.
- 5.1. Exposición estimada acumulada en los ensayos clínicos.
- 5.2. Exposición de pacientes acumulada y en el período que cubre el informe durante la experiencia post-comercialización.
  - a) Exposición general post-comercialización (no en ensayos clínicos).
  - b) Uso post-comercialización en poblaciones especiales.
  - c) Otros usos post-comercialización.
6. Presentación tabulada de datos en forma resumida.
- 6.1. Información de referencia.
- 6.2. Presentación tabulada resumida del acumulado de los eventos adversos graves de los ensayos clínicos.

- 6.3. Presentación tabulada resumida del acumulado y en el período del informe proveniente de fuentes de datos post-comercialización.
7. Resumen de hallazgos relevantes de los ensayos clínicos durante el intervalo del informe.
  - 7.1. Ensayos clínicos terminados.
  - 7.2. Ensayos clínicos en proceso.
  - 7.3. Seguimiento a largo plazo, en particular con medicamentos de terapia avanzada.
  - 7.4. Otros usos terapéuticos de los medicamentos, en los que se solicita la notificación de RAM mediante protocolo.
  - 7.5. Datos nuevos de seguridad relacionados con terapias de combinación a dosis fijas.
8. Hallazgos de Estudios Observacionales (no intervencionales).
9. Información de otros ensayos clínicos y otras fuentes.
  - 9.1. Otros Ensayos Clínicos.
  - 9.2. Errores de medicación.
10. Datos no Clínicos.
11. Literatura.
12. Otros informes periódicos.
13. Falta de eficacia en ensayos clínicos controlados.
14. Información de último momento.
15. Revisión de Señales: Nuevas, en curso o cerradas.
16. Evaluación de señales y riesgos.
  - 16.1. Resumen de los aspectos de seguridad.
  - 16.2. Evaluación de Señales.
  - 16.3. Evaluación de riesgos y de nueva información.
  - 16.4. Caracterización de los riesgos.
  - 16.5. Efectividad de la minimización del riesgo (si es aplicable).
17. Evaluación del Beneficio.
  - 17.1. Información basal importante de eficacia y efectividad.
  - 17.2. Nueva información identificada sobre eficacia y efectividad.
  - 17.3. Caracterización de los Beneficios.
18. Análisis integrado del beneficio / riesgo para las indicaciones aprobadas.
  - 18.1. Contexto beneficio / riesgo – Necesidad Médica y alternativas importantes.
  - 18.2. Evaluación del análisis beneficio/riesgo.
19. Conclusiones y acciones.
20. Anexos.

#### **5.4 Introducción**

Establece las bases y otorga un contexto haciendo referencia a reportes previos, de forma que facilite la comprensión del informe. Debe incluir al menos la siguiente información:

- IBD (International Birth Date, Día Internacional de Nacimiento o primera autorización mundial de un medicamento con esa sustancia activa).

- Número del IPS y período que cubre el informe en formato día / mes / año.
- Características del medicamento: mecanismo de acción, clase terapéutica, dosis, vía de administración y forma farmacéutica.
- Una breve descripción de la indicación aprobada y de la población tratada.
- Una breve descripción y explicación de cualquier información que no haya sido incluida en este informe.

### **5.5 Situación mundial de la autorización de comercialización**

Esta sección debe contener información acumulativa y una breve revisión que incluya:

- Fecha de primera autorización de comercialización a nivel mundial y sus renovaciones en cada país.
- Indicación aprobada en cada país.
- Dosis aprobadas en cada país.
- Países donde ha sido aprobado.

Los datos se deben presentar en orden cronológico en una tabla que indique el país, fecha de autorización de comercialización, nombre(s) comercial(es) y los comentarios correspondientes.

### **5.6 Acciones tomadas por razones de seguridad en el período de reporte**

Esta sección debe incluir una descripción de las acciones tomadas por el titular de registro sanitario, patrocinador de un ensayo clínico, autoridades reguladoras o por los comités de ética, en relación con la seguridad del medicamento durante el período cubierto por el informe, en relación con cualquiera de los usos en investigación o experiencia post-comercialización, incluyendo:

- Cambios significativos en la relación beneficio / riesgo del medicamento aprobado.
- Si se presenta un impacto importante en la conducción de un ensayo clínico específico.

Las razones de seguridad que dirigen estas decisiones deberán ser descritas y documentadas anexando los documentos cuando sea apropiado.

Entre los ejemplos de medidas significativas adoptadas por razones de seguridad se incluyen:

#### **5.6.1 Acciones relacionadas con su uso en investigación**

- Denegación de la autorización de un ensayo clínico por razones éticas o de seguridad.
- Suspensión parcial o completa de un ensayo clínico o finalización precoz de un ensayo clínico en curso debido a hallazgos de seguridad o falta de eficacia.
- Retiro del fármaco, ya sea este el objeto de investigación o el fármaco comparador.
- Denegación para obtener una autorización de comercialización para una indicación ya estudiada, incluyendo el retiro voluntario de una solicitud de autorización de comercialización.
- Actividades de gestión de riesgo, incluyendo:
  - Modificaciones al protocolo por motivo de seguridad o eficacia (por ejemplo, cambio de dosis, cambios en los criterios de inclusión / exclusión del estudio, intensificación de monitoreo al sujeto, limitación en la duración del ensayo).
  - Restricción en la población de estudio o en las indicaciones.
  - Cambios en el documento de consentimiento informado en relación con los problemas de seguridad.
  - Cambios de formulación.
  - Requisito especial de informes relacionados con la seguridad, solicitado por la agencia reguladora.
  - Emisión de una comunicación a los investigadores o profesionales de la salud.
  - Planes de nuevos estudios dirigidos a problemas de seguridad.

#### **5.6.2 Acciones relacionadas con la experiencia como medicamentos comercializados**

- Denegación de autorización de comercialización, ya sea general o para una indicación específica, incluyendo los casos de desistimiento voluntario de la solicitud por parte del titular, señalando las razones.
- Denegación de la renovación de la autorización sanitaria (especificando la(s) causa(s)).
- Acciones tomadas por motivos de defectos en el producto o problemas de calidad.
- Suspensión de la autorización de comercialización o retiro del mercado.
- Suspensión del suministro del medicamento por el titular de registro sanitario.
- Actividades de gestión del riesgo, incluyendo:
  - Restricciones significativas en la distribución o introducción de alguna medida de minimización de riesgo.

- Cambios significativos relacionados con la seguridad en las indicaciones terapéuticas o en las poblaciones a las cuales está dirigido el medicamento.
- Comunicaciones enviadas a los profesionales de la salud.
- Nuevos requisitos de estudios post-comercialización solicitados por las agencias reguladoras.

## **5.7 Cambios en la información de seguridad del producto**

Esta sección debe describir claramente los cambios realizados en la información de seguridad de referencia durante el período del reporte. Tales cambios podrían incluir información de nuevas contraindicaciones, precauciones, advertencias, reacciones adversas, interacciones, sobredosis, hallazgos importantes de estudios clínicos en curso y terminados y los hallazgos no clínicos significativos (por ejemplo estudios de carcinogenicidad).

## **5.8 Exposición estimada y patrones de uso**

Se deberá proporcionar una estimación del tamaño y naturaleza de la población expuesta al medicamento a nivel mundial en el período que cubre el IPS, incluyendo el volumen de ventas y el volumen de prescripciones, acompañado de un análisis cualitativo y cuantitativo del uso real. Adicionalmente, se deberá proporcionar información sobre la exposición acumulada en los ensayos clínicos y los datos de exposición acumulada en el período del informe, relacionada con el uso post-comercialización incluyendo los resultados de estudios de utilización o de estudios observacionales.

Deberá contener una breve descripción del método utilizado para estimar los sujetos / pacientes expuestos, así como las limitaciones del mismo. Se deben utilizar métodos consistentes para calcular la exposición de pacientes en todos los IPS de un mismo producto. Si se considera apropiado un cambio en el método, ambos métodos y cálculos deben ser proporcionados en el IPS en el cual se introduce el cambio.

### **5.8.1 Exposición estimada acumulada en los ensayos clínicos**

Debe incluir la siguiente información, cuando aplique, en formato de tablas:

- Número acumulado de los sujetos expuestos al producto de investigación, placebo y/o comparador activo en los ensayos clínicos en curso y terminados, desde la fecha de inicio del ensayo clínico (DIBD, por sus siglas en inglés). Se reconoce que para productos más antiguos los datos precisos pueden no estar disponibles.
- El número de sujetos expuestos debe detallarse por subgrupo de edad, sexo y grupo racial étnico, cuando esté disponible.

- Las diferencias importantes entre los ensayos en cuanto a dosis, vías de administración o poblaciones de pacientes, pueden ser destacadas mediante tablas, cuando aplique, o en tablas separadas.
- Si los ensayos clínicos han sido o están siendo realizados en poblaciones especiales (por ejemplo: mujeres embarazadas, pacientes con insuficiencia renal, hepática o insuficiencia cardíaca o pacientes con polimorfismo genéticos relevantes) se debe proporcionar el número de pacientes expuestos, según el caso.
- Cuando hay diferencias sustanciales en el tiempo de exposición de los sujetos asignados al azar al producto en investigación o comparador, o diferencias en la duración de la exposición entre ensayos clínicos, puede ser útil expresar la exposición en términos de sujeto-tiempo (sujeto-día, - mes o - año).
- La exposición del fármaco en investigaciones en voluntarios sanos puede ser menos relevante para el perfil de seguridad global, según el tipo de reacción adversa, en particular cuando los sujetos se exponen a una dosis única. Estos datos se pueden presentar de forma separada con la explicación, si se considera adecuado.
- Si los eventos adversos graves de los ensayos clínicos se presentan por indicación en las tablas de resumen, la exposición del paciente también debe presentarse por indicación, cuando esté disponible.
- Se deben expresar las características demográficas en forma de tablas separadas para los ensayos clínicos desarrollados con interés particular.

### **5.8.2 Exposición de pacientes acumulada y en el período que cubre el informe durante la experiencia post-comercialización**

Se deben presentar las estimaciones en forma separada, especificando la exposición al fármaco durante el intervalo del informe (si no es el primero, considerar desde el DLP del IPS anterior) y, cuando sea posible, la exposición acumulada (desde la IBD).

En esta sección, el número estimado de pacientes expuestos debe proporcionarse cuando sea posible, junto con el método utilizado para dicho cálculo, si no es posible realizar la estimación del número de pacientes expuestos, se considerarán apropiadas otras medidas alternativas de exposición como días-paciente o número de prescripciones. Deberá describirse el método utilizado para su estimación.

En caso de que las medidas anteriores no estén disponibles, se podrán utilizar estimaciones de la cantidad del producto total vendido (tonelaje o unidades de

dosificación). El concepto de “Dosis Diaria Definida” (DDD) también puede ser utilizado para estimar la exposición de paciente.

Los datos deben presentarse de acuerdo a las siguientes categorías:

**a) Exposición general post-comercialización (no en ensayos clínicos)**

Se debe proporcionar una estimación total de pacientes expuestos. Los datos deben presentarse por indicación, sexo, edad, dosis, forma farmacéutica y región, cuando aplique, además se puede incluir dependiendo del producto, otras variables, tales como el número de vacunas, vías de administración y la duración del tratamiento.

Cuando hay patrones en los reportes que indican una posible señal de seguridad, se deben presentar los datos de exposición de los subgrupos correspondientes.

**b) Uso post-comercialización en poblaciones especiales**

Cuando se haya usado el medicamento en poblaciones especiales, la información disponible sobre el número acumulado de pacientes expuestos y el método para calcularlo, deben ser proporcionados. Las fuentes para tales datos pueden incluir estudios no intervencionales que hayan sido diseñados para obtener estos datos, incluyendo registros.

Las poblaciones a considerar incluyen, pero no se limitan a:

- Población pediátrica.
- Pacientes de edad avanzada.
- Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.
- Pacientes con comorbilidades relevantes.
- Pacientes cuya severidad de la enfermedad sea diferente a la estudiada en los ensayos clínicos.
- Subpoblaciones con polimorfismos genéticos relevantes.
- Pacientes de diferentes orígenes raciales y/o étnicos.

**c) Otros usos post-comercialización**

Si el titular de registro sanitario tiene conocimiento de patrones de uso del medicamento, considerando que es relevante para la interpretación de los datos de seguridad, se hará una breve descripción de estos usos. Algunos ejemplos de patrones de uso pueden incluir: sobredosis, abuso, mal uso y usos fuera de las indicaciones aprobadas. El titular de registro sanitario puede comentar si el uso por fuera de las indicaciones aprobadas está basado en guías clínicas, evidencia de ensayos clínicos o ausencia de alternativas terapéuticas autorizadas

disponibles para esta indicación. Si la información cuantitativa de su uso está disponible, ésta debe ser proporcionada.

## **5.9. Presentación tabulada de datos en forma resumida**

En esta sección se debe presentar el resumen del acumulado de eventos adversos graves de los ensayos clínicos y de los eventos adversos graves presentados en la etapa post-comercialización, que han sido reportados al titular de registro sanitario desde la DIBD. En esta sección, además, se pueden incluir gráficos para ilustrar aspectos específicos de los datos para facilitar la comprensión.

### **5.9.1 Información de referencia**

Se debe especificar la versión del diccionario de codificación usado para la presentación y el análisis de las reacciones adversas.

### **5.9.2 Presentación tabulada resumida del acumulado de los eventos adversos graves de los ensayos clínicos**

En esta sección se debe presentar en forma acumulada los eventos adversos graves provenientes de los ensayos clínicos desde la DIBD hasta la DLP del informe actual. El titular debe explicar cualquier omisión de los datos (por ejemplo, los datos de los ensayos clínicos pueden estar no disponibles para los productos comercializados desde hace varios años).

Los datos se deben presentar considerando las categorías de la Clasificación de Órganos y Sistemas (SOC) del diccionario para las RAM, tanto para el medicamento en investigación, así como para el comparador (comparador activo, placebo). Alternativamente, cuando sea factible, las tabulaciones de los eventos adversos graves se pueden presentar por ensayo, indicación, vía de administración u otras variables.

Los datos presentados de los eventos adversos graves de los ensayos clínicos, deben considerar las siguientes características:

- Generalmente el análisis de la causalidad es útil para la evaluación de las RAM individuales raras o infrecuentes. La evaluación de la causalidad de casos individuales tiene menos valor en el análisis de datos agregados, cuando son posibles tasas de grupos de comparación. Por lo tanto, las tablas resumen deben incluir todos los eventos adversos graves para el fármaco en investigación, los comparadores y el placebo. Puede ser útil dar las tasas por dosis.
- Solo deben señalarse los eventos adversos graves, de acuerdo a lo establecido en la definición de casos de eventos como graves y no graves.

- Se deberá utilizar un diccionario médico para la codificación de las reacciones adversas, WHO-ART (WHO-Adverse Reactions Terminology) o el diccionario MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), con independencia del diccionario utilizado se deberán especificar el término preferido (PT) y el nivel de la Clase de Órganos y Sistemas (SOC) correspondientes.
- Las tablas deben incluir información de los ensayos clínicos ciegos y no ciegos. El patrocinador / titular de registro sanitario no deben desenmascarar los datos con la finalidad específica de preparación del informe periódico de seguridad.
- Ciertos eventos adversos pueden excluirse de la tabla resumen de los ensayos clínicos, pero deben explicarse en el IPS tales exclusiones.

### **5.9.3 Presentación tabulada resumida del acumulado y en el período del informe proveniente de fuentes de datos post-comercialización**

Se debe proporcionar las reacciones adversas desde la IBD hasta la DLP del período cubierto por el informe. Es importante considerar:

- Reacciones adversas graves y no graves reportadas espontáneamente, incluyendo los reportes de los profesionales de la salud, consumidores, literatura científica y autoridades reguladoras (mundiales).
- Reacciones adversas graves de estudios observacionales.
- Reacciones que han tenido resultado de muerte.

La información debe ser incluida en una sola tabla comparativa de los datos acumulados y del intervalo del informe, organizado por PT y agrupada por la SOC, en el orden establecido a nivel mundial. Para informar situaciones específicas o especiales, se pueden presentar tablas adicionales de reacciones adversas por indicación, vía de administración u otras variables.

Para los casos notificados espontáneamente, se considera que ya implica al menos la sospecha del notificador de la relación causal fármaco-RAM.

### **5.10 Resumen de hallazgos relevantes de los ensayos clínicos durante el intervalo del informe**

Esta sección debe proporcionar un breve resumen de la información relevante que surja de los ensayos clínicos patrocinados por el titular de registro que hayan sido realizados durante el período del informe, sobre nuevos hallazgos en materia de eficacia / efectividad y seguridad. Las señales de seguridad derivadas de los ensayos clínicos deben ser abordadas en la sección “Revisión de Señales” y la

evaluación de las señales (clasificadas o no como señales refutadas o potencial o riesgos identificados) que se cerraron durante el intervalo de presentación de informes, debe ser presentada en la sección “Evaluación de Señales”.

La información nueva relacionada a cualquier riesgo potencial o identificado anteriormente conocido y que no se considere que constituya una señal nuevamente identificada deberá evaluarse y caracterizarse en las secciones “Evaluación de riesgos y nueva información” y “Caracterización de riesgos”, respectivamente. Los resultados de ensayos clínicos no patrocinados por el titular de registro sanitario deben ser descritos en las secciones pertinentes del IPS.

Cuando sea pertinente para la evaluación beneficio / riesgo, se debe incluir en esta sección información sobre la falta de eficacia en ensayos clínicos para tratamientos de enfermedades que no comprometen la vida en indicaciones aprobadas. La información sobre la falta de eficacia de los ensayos clínicos con productos destinados a tratar o prevenir enfermedades graves o potencialmente mortales debe resumirse en la sección “Falta de Eficacia en ensayos clínicos controlados”.

Cuando sea posible y relevante, la información puede ser categorizada por sexo y edad (particularmente niños vs adultos), indicación, dosis y región.

Se deberá incluir al informe un anexo que incluya el listado de los ensayos clínicos terminados o en curso patrocinados por el titular de registro en la etapa post-comercialización, diseñados con el objetivo principal de identificar, caracterizar o cuantificar un problema de seguridad o confirmar el perfil de seguridad del medicamento. El listado debe incluir la siguiente información para cada ensayo:

- Identificación del estudio (por ejemplo el número del protocolo u otro identificador).
- Título del estudio (título del estudio abreviado, si aplica).
- Tipo de estudio (por ejemplo: ensayo clínico aleatorizado, estudio de cohortes, estudio de casos y controles).
- Población estudiada (incluyendo el país y otros descriptores de población relevantes, como por ejemplo: población pediátrica o sujetos con insuficiencia renal).
- Fecha de inicio del estudio y fechas de finalización previstas (definidas por el titular de registro).
- Estado:
  - ✓ En curso (el ensayo clínico ha sido iniciado).
  - ✓ Terminado (cuando el reporte del estudio clínico ha sido finalizado).

Se deben señalar las evidencias de nuevas señales de seguridad provenientes de ensayos clínicos terminados, en proceso y del seguimiento a largo plazo de sujetos en los ensayos clínicos. Para otros usos terapéuticos del producto,

también se debe aportar la información relevante de seguridad que proviene de estudios específicos (por ejemplo: uso compasivo, uso específico en pacientes).

En esta sección también se debe incluir la información relativa al uso del fármaco en terapias combinadas a dosis fijas, si el mismo también se ha aprobado para este uso o en régimen multidosis, si es necesario se puede incluir información relevante de seguridad para los componentes individuales de la combinación.

La información a considerar en este punto puede venir de:

5.10.1 Ensayos clínicos terminados: Se debe proporcionar un breve resumen de los hallazgos emergentes clínicamente importantes de eficacia y seguridad obtenidos de los ensayos clínicos realizados durante el intervalo de los informes. Esta información puede presentarse en forma narrativa o como sinopsis. Puede incluir información que respalda o refuta preocupaciones de seguridad previamente identificadas, así como pruebas de nuevas señales de seguridad.

5.10.2 Ensayos clínicos en proceso: Si el titular de registro está al tanto de la información clínicamente importante que ha surgido de los ensayos clínicos en curso (por ejemplo: aprendida a través de análisis provisionales de seguridad o como resultado del desenmascaramiento de los sujetos con eventos adversos) debería resumir brevemente las preocupaciones. Puede incluir información que apoye o refute preocupaciones de seguridad previamente identificadas, así como pruebas de nuevas señales de seguridad.

5.10.3 Seguimiento a largo plazo, en particular con medicamentos de terapia avanzada (por ejemplo: terapia génica): Cuando aplique, esta sección debe proporcionar información del seguimiento a largo plazo de los sujetos de los ensayos clínicos de medicamentos en investigación, en particular los productos de terapia avanzada.

5.10.4 Otros usos terapéuticos de los medicamentos, en los que se solicita la notificación de RAM mediante protocolo: Debe incluir información de seguridad clínicamente importante de otros programas llevados a cabo por el titular de registro y que sigan un protocolo específico, con la notificación solicitada de conformidad con la directriz E2D de la ICH (por ejemplo: programas ampliados de acceso, programas de uso compasivo y otros procesos de recolección organizada de datos).

5.10.5 Datos nuevos de seguridad relacionados con terapias de combinación a dosis fijas: A menos que se especifique lo contrario por los requisitos reglamentarios nacionales o regionales, las siguientes opciones pueden utilizarse para presentar datos de las terapias combinadas:

- Si el producto que es objeto de un IPS también está aprobado o está en desarrollo como un componente de un producto de combinación fija o un

régimen multifármaco, esta sección debe resumir los hallazgos de seguridad importantes del uso de la terapia de combinación.

- Si este IPS es para un producto de combinación a dosis fija, esta sección debe resumir información de seguridad importante que surja de los componentes individuales.

La información específica de la combinación puede incorporarse en una sección separada del IPS para uno o todos los componentes individuales de la combinación.

### **5.11 Hallazgos de Estudios Observacionales (no intervencionales)**

Esta sección debe incluir información relevante de seguridad con impacto potencial en la evaluación beneficio / riesgo, proveniente de estudios observacionales patrocinados por el titular de registro (por ejemplo: estudios epidemiológicos, registros, programas de vigilancia activa y estudios de utilización de medicamentos) realizados durante el período del IPS.

Se deberá incluir al informe un anexo que incluya el listado de los estudios observacionales post-comercialización patrocinados por el titular de registro y diseñados con el objetivo principal de identificar, caracterizar o cuantificar un riesgo en particular o determinar la efectividad de las medidas de gestión del riesgo que se hayan realizado o estén en curso durante el período del informe.

### **5.12 Información de otros ensayos clínicos y otras fuentes**

#### **5.12.1 Otros Ensayos Clínicos**

Se debe resumir la información proveniente de cualquier otra fuente de estudios / ensayos clínicos, incluyendo los resultados de análisis combinados o meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados.

#### **5.12.2 Errores de Medicación**

Se debe suministrar información relevante sobre los patrones de errores de medicación y potenciales errores de medicación, incluso cuando no se asocian con eventos adversos. Un error de medicación potencial, es el reconocimiento de las circunstancias que pueden dar lugar a un error de medicación y puede o no implicar al paciente. Dicha información puede ser relevante para la interpretación de los datos de seguridad o la evaluación global del perfil beneficio / riesgo del medicamento.

Un error de medicación puede surgir en cualquier etapa del proceso de utilización de un medicamento y puede involucrar pacientes, consumidores o profesionales de la salud.

Las señales o los riesgos identificados a partir de cualquier fuente de información deben ser presentados y evaluados en las secciones correspondientes del informe.

### **5.13 Datos no Clínicos**

Se deben incluir los principales hallazgos de seguridad provenientes de estudios no clínicos in vivo e in vitro en desarrollo o terminados durante el intervalo del reporte (por ejemplo: estudios de carcinogenicidad, de reproducción o estudios de inmunogenicidad).

### **5.14 Literatura**

El titular de registro puede incluir los nuevos e importantes hallazgos de seguridad, publicados en la literatura científica o puestos a disposición como manuscritos inéditos, de los que tenga conocimiento durante el intervalo del reporte.

Si es aplicable y está disponible, se debe aportar información de otras sustancias activas de la misma clase.

### **5.15 Otros informes periódicos**

Si el titular de registro de acuerdo con las autoridades reguladoras elabora múltiples informes para una sola sustancia activa (por ejemplo: cubriendo diferentes indicaciones o formulaciones), en esta sección se deben resumir los hallazgos significativos de estos informes. En general, el titular de registro debe preparar un IPS para cada producto que esté registrado y/o comercializado en Costa Rica.

### **5.16 Falta de eficacia en ensayos clínicos controlados**

Los datos de los ensayos clínicos que indiquen falta de eficacia de los productos destinados a tratar o prevenir enfermedades graves o potencialmente mortales y que puedan reflejar un riesgo significativo para la población tratada, se deben resumir en esta sección (por ejemplo: un exceso de eventos cardiovasculares adversos en un ensayo clínico de un nuevo antiagregante plaquetario para síndromes coronarios agudos).

### **5.17 Información de último momento**

Se debe incluir información importante sobre seguridad, eficacia y efectividad potencialmente importante que se haya presentado después de la DLP, pero durante el período de preparación del IPS (por ejemplo: publicaciones nuevas de relevancia clínica, información importante de seguimiento, hallazgos toxicológicos clínicamente relevantes y cualquier acción que el titular de registro o que una autoridad reguladora haya tomado por razones de seguridad).

Reportes de casos individuales nuevos no deben ser incluidos a menos que se considere que constituyen información importante, una señal de seguridad

importante o que puedan aportar información para la evaluación de preocupaciones de seguridad que ya se han presentado en el IPS (por ejemplo: reporte de un caso bien documentado de anemia aplásica en un medicamento asociado con eventos adversos en médula ósea).

También se debe informar cualquier cambio significativo en la información de referencia del producto después de la DLP del informe pero antes de la presentación del mismo, por ejemplo: contraindicaciones, advertencias, precauciones o nueva(s) reacción(es) adversa(s).

### **5.18 Revisión de Señales: Nuevas, en curso o cerradas**

Se debe incluir información de señales de seguridad que se han cerrado (es decir, que se completó la evaluación) durante el intervalo del informe, así como también de las señales que se encuentran en curso y en las que el titular de registro ya ha adelantado un proceso de revisión y/o evaluación.

Cabe destacar que una señal puede provenir de procesos cualitativos (por ejemplo: reporte de casos individuales y series de casos) o procesos cuantitativos (por ejemplo: una puntuación de desproporcionalidad, hallazgos en ensayos clínicos o estudios epidemiológicos). La nueva información de importancia clínica de una señal ya cerrada, derivada durante el período de presentación del informe, también constituye una nueva señal, otros ejemplos incluyen:

- Cambios clínicamente significativos en la severidad o frecuencia del riesgo.
- Aumento en la frecuencia del riesgo identificado en una determinada subpoblación.
- Riesgo potencial, que si se confirma, podría justificar una nueva advertencia, precaución o restricción en la indicación o en la población u otras actividades de minimización de riesgos.

Se deben tabular todas las señales en curso o cerradas hasta la DLP del informe. Esta tabla debe incluir la siguiente información: una breve descripción de la señal, fecha de conocimiento de la señal por parte del titular de registro, estado de la señal (cerrada o en proceso hasta la DLP), fecha de cierre de la señal (si aplica), fuente de la señal, resumen de la información importante de la señal, planes para la evaluación adicional y acciones tomadas o planificadas.

Si alguna Agencia Reguladora ha solicitado al titular investigar para obtener información sobre un tema específico (no considerado una señal), la información se puede aportar en esta sección. Si el tema específico se convierte en una señal, se debe incluir en la tabulación respectiva y discutir en la sección “Evaluación de Señales”.

## **5.19 Evaluación de señales y riesgos**

En esta sección el titular de registro debe suministrar información acerca de:

- Los riesgos identificados y potenciales.
- La evaluación de todas las señales cerradas durante el intervalo del informe.
- La evaluación de la nueva información respecto a la conocida previamente de los riesgos identificados o potenciales.
- Una caracterización actualizada de los riesgos potenciales e identificados.
- Un resumen de la efectividad de las actividades de minimización de riesgos.

### **5.19.1 Resumen de los aspectos de seguridad**

Se debe proveer información en forma resumida acerca de los aspectos de seguridad del fármaco al inicio del intervalo del informe sobre los que sea necesario llevar a cabo una nueva evaluación, la cual comprende: riesgos identificados importantes, riesgos potenciales importantes e información importante faltante.

Los siguientes factores deben ser considerados cuando se determina si un riesgo es importante o no: gravedad médica del riesgo, incluido el impacto sobre los pacientes individuales; su frecuencia, previsibilidad, evitabilidad y reversibilidad; el impacto potencial en la salud pública (frecuencia y magnitud de la población tratada) y la percepción del público sobre el riesgo que pueda impactar en la salud pública (por ejemplo evitando las vacunas).

Para los productos sin especificaciones de seguridad ya existentes, esta sección debe proporcionar información asociada con el uso del producto, basada en las experiencias pre- y post-autorización.

Los riesgos importantes identificados o potenciales pueden incluir: reacciones adversas importantes, interacciones con otros medicamentos, interacciones con alimentos u otras sustancias, errores de medicación, efectos de la exposición ocupacional y efectos de clase farmacológica.

### **5.19.2 Evaluación de Señales**

Esta sección debe incorporar un resumen de los resultados de las evaluaciones de todas las señales de seguridad (clasificadas o no como importantes) cerradas durante el período del informe. Una señal de seguridad se puede cerrar porque

esta fue refutada o porque se determinó después de la evaluación que era un riesgo potencial o identificado. Por lo tanto, se pueden definir dos tipos de señales:

- Las consideradas “falsas” después de la evaluación sobre la base de un criterio médico y una evaluación científica de la información disponible actualmente.
- Aquellas señales que han sido categorizadas como un riesgo potencial o identificado, éstas incluyen la falta de eficacia.

Se debe proporcionar una descripción de la evaluación de las evidencias disponibles y las premisas sobre las cuales se basaron para llegar a los resultados obtenidos, respecto a si la señal fue refutada o si es considerada un riesgo potencial o identificado por el titular de registro.

Cuando varias evaluaciones se puedan incluir en las dos categorías de señales, la información se puede presentar en el siguiente orden:

- Señales refutadas y cerradas.
- Señales cerradas clasificadas como riesgos potenciales importantes.
- Señales cerradas clasificadas como riesgos identificados importantes.
- Señales cerradas clasificadas como riesgos potenciales no importantes.
- Señales cerradas clasificadas como riesgos identificados no importantes.

Si fuese necesario, la evaluación de las señales cerradas se puede presentar por indicación o población expuesta.

Cada evaluación de la señal debe incluir la siguiente información según corresponda: fuente de la señal, antecedentes relevantes para la evaluación del caso, métodos de evaluación, incluidas las fuentes de datos, los criterios de búsqueda (términos específicos de MedDRA o las Consultas Normalizadas con MedDRA (SMQs, por sus siglas en inglés) que se revisaron) y una discusión analítica; resultados, debe incluir el análisis crítico de los datos considerados en la evaluación de la señal; discusión y conclusiones.

### **5.19.3 Evaluación de riesgos y de nueva información**

Esta sección debe incluir una evaluación crítica de la información relevante sobre nuevos riesgos que no estén considerados en las secciones anteriores. La información nueva, que constituye una señal sobre un riesgo previamente reconocido o refutado, debe ser presentada en la sección “Evaluación de Señales.”

La nueva información que surja en el período del informe, sobre un riesgo reconocido que no constituya una señal, se deberá tratar en esta sección (por ejemplo: información que confirme un riesgo potencial como un riesgo identificado o información que permita una caracterización adicional de un riesgo ya conocido).

La nueva información se puede organizar de la siguiente forma:

- Nueva información sobre los riesgos potenciales considerados importantes.
- Nueva información sobre riesgos identificados considerados importantes.
- Nueva información sobre otros riesgos potenciales considerados no importantes.
- Nueva información sobre otros riesgos identificados considerados no importantes.
- Actualización de la información faltante importante.

El enfoque de la evaluación es la nueva información que ha surgido durante el intervalo del informe, esta debe ser concisa e interpretar el impacto, si lo hay, en la comprensión y caracterización del riesgo.

Las evaluaciones pueden incluir la siguiente información: fuentes de la nueva información, antecedentes relevantes para la evaluación, método de evaluación (incluyendo las fuentes de datos, criterios de búsqueda y enfoque analítico), resultados (análisis crítico de los datos considerados en la evaluación del riesgo), discusión y conclusiones.

Cualquier nueva información sobre poblaciones expuestas o datos generados para estudiar la información anteriormente faltante debe ser evaluada críticamente en esta sección. Las preocupaciones sin resolver o incertidumbres deben ser reconocidas.

#### **5.19.4 Caracterización de los riesgos**

Los riesgos importantes potenciales e identificados se caracterizan basándose en los datos acumulados del medicamento (por ejemplo: no se limita al intervalo de referencia del informe) y describe información faltante importante. La caracterización de los riesgos puede incluir la siguiente información:

- Frecuencia.
- Número de casos (numerador), precisión de la estimación, teniendo en cuenta el origen de los datos.
- Grado de uso (denominador), expresado en número de pacientes o pacientes-tiempo y precisión de la estimación.
- Estimación del riesgo relativo (precisión de la estimación).

- Estimación del riesgo absoluto (precisión de la estimación).
- Impacto en el paciente (efectos de los síntomas, calidad y cantidad de vida).
- Impacto en la salud pública.
- Características de los pacientes relacionados con el riesgo (edad, embarazo / lactancia, insuficiencia hepática / renal, comorbilidades, polimorfismos genéticos, severidad de la enfermedad, etc.).
- Dosis, vía de administración.
- Duración del tratamiento, período de riesgo.
- Prevención del riesgo (grado de predicción, posibilidad para controlar una reacción adversa o parámetro de laboratorio centinela).
- Reversibilidad.
- Mecanismo potencial.
- Solidez de la evidencia y su incertidumbre, incluyendo el análisis de conflicto de evidencia, si aplica.

Cuando la información que falte podría constituir un riesgo importante, debe ser incluida como una preocupación de seguridad. Las limitaciones de la base de datos de seguridad (en términos de número de pacientes estudiados, la exposición acumulada o el uso a largo plazo, etc.) deben ser discutidos.

Para el caso de los IPS realizados para un medicamento que tiene varias indicaciones, formulación o vías de administración, en los que existen diferencias significativas en los riesgos potenciales e identificados, se puede presentar la información por indicación, formulación o vía de administración teniendo en cuenta las siguientes consideraciones: riesgos relativos con la sustancia activa, riesgos relacionados a una formulación específica o vía de administración (incluir la exposición ocupacional), riesgos relativos a una población específica y los riesgos asociados con el uso sin prescripción (para fármacos disponibles con prescripción o sin prescripción).

#### **5.19.5 Efectividad de la minimización del riesgo (si es aplicable)**

En esta sección se debe resumir la información relevante de la efectividad y/o las limitaciones de las medidas de minimización de riesgos para los riesgos importantes identificados.

Son de interés particular aquellas percepciones sobre efectividad de las actividades de minimización de riesgo en cualquier país o región que puedan ser de utilidad en otros países o regiones. Si es relevante dicha información, se puede resumir por regiones.

## **5.20 Evaluación del Beneficio**

Comprende la información de base y la nueva información identificada sobre los beneficios del medicamento, que apoya la evaluación de la relación beneficio / riesgo.

### **5.20.1 Información basal importante de eficacia y efectividad**

En esta sección se debe presentar la información sobre la eficacia y efectividad del medicamento conocida al inicio del intervalo del informe, sobre la cual se fundamenta la evaluación del beneficio. Esta información se debe relacionar con la indicación aprobada del medicamento. Si el medicamento presenta varias indicaciones, poblaciones y/o vías de administración, la información se debe caracterizar por separado por estos factores, cuando sea relevante.

### **5.20.2 Nueva información identificada sobre eficacia y efectividad**

En esta sección se debe incluir la nueva información sobre eficacia y efectividad de las indicaciones aprobadas que esté disponible durante el intervalo del informe. No se debe incluir nueva información sobre la eficacia / efectividad en usos distintos de la (s) indicación(es) aprobada(s), a menos que sea pertinente para la evaluación beneficio / riesgo en la indicación aprobada. También debe incluirse en esta sección la información sobre las indicaciones aprobadas durante el intervalo de notificación. Se debe prestar especial atención en esta subsección a las vacunas, los agentes anti-infecciosos u otros medicamentos en los que si hay cambios en el entorno terapéutico, pueden impactar en la eficacia y efectividad.

### **5.20.3 Caracterización de los Beneficios**

Esta sección debe proporcionar una integración de la información de referencia sobre los beneficios del medicamento y cualquier información nueva relevante disponible en el intervalo del informe, para las indicaciones aprobadas. Se deberá realizar una evaluación crítica tanto de los aspectos que apoyan la evidencia como de las limitaciones de las mismas sobre la eficacia/efectividad, considerando lo siguiente:

- Breve descripción de la fuerza o nivel de la evidencia del beneficio, teniendo en cuenta el comparador, el tamaño del efecto, el rigor estadístico, deficiencias y solidez de la metodología y consistencia de los resultados entre los estudios / ensayos.

- Nueva información que cuestiona la validez de una variable alternativa o subrogada (si se utiliza).
- Importancia clínica del tamaño del efecto.
- Grado en el que la respuesta al tratamiento se puede generalizar entre las poblaciones de pacientes para los cuales el medicamento está indicado.
- Caracterización de la relación dosis-respuesta.
- Duración del efecto.
- Eficacia comparativa.
- Determinación de la medida en que los resultados de la eficacia de los ensayos clínicos, son generalizables a las poblaciones de pacientes tratados en la práctica clínica.

## **5.21 Análisis integrado del beneficio / riesgo para las indicaciones aprobadas**

En esta sección se integran y analizan críticamente los aspectos más relevantes de la información aportada en las secciones anteriores sobre los beneficios y riesgos del fármaco y no debe simplemente duplicar las caracterizaciones de los beneficios y riesgos presentadas en esas secciones.

### **5.21.1 Contexto beneficio / riesgo – Necesidad Médica y alternativas importantes**

Debe proporcionar una breve descripción de la necesidad médica del producto en las indicaciones aprobadas, incluyendo un resumen de las alternativas al tratamiento (médico, quirúrgico, otros, incluyendo el no-tratamiento).

### **5.21.2. Evaluación del análisis beneficio / riesgo**

Generalmente, el perfil beneficio / riesgo es específico para una indicación terapéutica y una población determinada (adultos, niños, etc.) Para los productos aprobados para más de una indicación, el perfil beneficio / riesgo debe ser evaluado y presentado en forma individual para cada indicación, si existen diferencias importantes entre poblaciones en una misma indicación, de ser posible la evaluación debe ser presentada por poblaciones.

La evaluación debe ser presentada y discutida de manera que facilite la comparación de los beneficios y los riesgos tomando en cuenta los siguientes elementos:

- La información relevante sobre los riesgos y beneficios. Puede que no todos los riesgos y beneficios presentados en las secciones anteriores contribuyan de manera importante para la evaluación general del perfil beneficio / riesgo, por lo tanto se deben especificar los riesgos y beneficios relevantes tomados en cuenta para esa evaluación.
- El contexto de uso del medicamento (condición a ser tratada, prevenida o diagnosticada, su intensidad, gravedad y población a ser tratada).
- Con respecto al beneficio, se debe tener en cuenta su naturaleza, importancia clínica, duración y grado de generalización, así como la evidencia de la eficacia en los pacientes que no responden a otras terapias o tratamientos alternativos. Se debe considerar el tamaño del beneficio, tomando en cuenta todos los elementos individuales del beneficio (por ejemplo en medicamentos para artritis: reducción de los síntomas e inhibición de progresión radiográfica del daño en la articulación).
- Con respecto al riesgo, se debe considerar su importancia clínica, por ejemplo: naturaleza de la toxicidad, gravedad, frecuencia, grado en el que se puede prevenir, grado en el que se puede predecir, reversibilidad, impacto en los pacientes, usos fuera de las indicaciones aprobadas, nuevo uso o mal uso.
- La fuerza, debilidad e incertidumbre de la evidencia debe ser considerada en la evaluación beneficio / riesgo (describir cómo impacta la incertidumbre en la evaluación de los beneficios y riesgos). Se debe discutir las limitaciones de la evaluación.

Se debe realizar un análisis detallado de la relación beneficio / riesgo, cuando se incluya nueva información o se ha solicitado un IPS *ad hoc*. Por otro lado, en caso de que se disponga de poca información nueva o la misma no sea muy relevante durante el período del informe, se debe realizar una evaluación beneficio / riesgo, enfatizando la información de seguridad actualizada en el intervalo del reporte.

Las consideraciones económicas (por ejemplo: costo - efectividad) no deben ser incluidas en la evaluación beneficio / riesgo.

## **5.22 Conclusiones y acciones**

Esta sección deberá presentar una conclusión acerca de las implicaciones de cualquier nueva información que surja durante el intervalo del informe, en término de la evaluación general beneficio / riesgo, para cada indicación aprobada así como para cada sub-grupo, si es relevante.

El titular de registro sanitario deberá evaluar la necesidad de proponer nuevos cambios en la información de referencia del producto, basada en las evaluaciones del perfil beneficio / riesgo.

Adicionalmente, se pueden incluir propuestas preliminares para optimizar y evaluar más a fondo la relación beneficio / riesgo, esto puede incluir propuestas adicionales de actividades de minimización del riesgo; esta información también debe ser considerada para incorporarla dentro del Plan de Gestión de Riesgos.

Si es requerido, el titular de registro sanitario deberá proporcionar, en un anexo, la información sobre los cambios finales, en curso o propuestos a la información nacional o local del producto autorizado.

### **5.23 Anexos**

El informe periódico de seguridad debe ir acompañado de los siguientes anexos:

- Información de referencia del producto.
- Tabulación resumida del acumulado de los eventos adversos graves en los ensayos clínicos.
- Tabulaciones resumidas del acumulado y en el período del informe de los eventos adversos graves post-comercialización.
- Resumen tabulado de las señales de seguridad (si no están incluidas en el cuerpo del documento).
- Lista de los estudios intervencionales y no intervencionales desarrollados por el titular de registro sanitario con el objetivo principal de monitorear la seguridad post-comercialización.
- Lista de las fuentes de información utilizadas para la preparación del IPS.

En esta sección el titular de registro puede incluir los anexos con la información nacional o local, si se requiere.

## **6. PRESENTACIÓN Y CIERRE DE DATOS DE LOS INFORMES PERIODICOS DE SEGURIDAD**

### **6.1. Frecuencia de presentación**

De acuerdo al artículo 12.8.2 del Decreto Ejecutivo N°39417-S “Reglamento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”, la frecuencia de presentación de los IPS, debe estar basada en la IBD y es la siguiente:

Años transcurridos (contados a partir del IBD)	Frecuencia
Primero	Cada 6 meses
Segundo	Cada 6 meses
Tercero	Cada año
Cuarto	Cada año
Quinto	Cada año
Sexto y posteriores	Cada 5 años

No obstante el CNFV puede solicitar un IPS fuera de estos períodos cuando por cuestiones de riesgo, se determine la necesidad de su presentación.

## 6.2 Intervalo de tiempo entre la fecha de cierre de Datos (DLP) y la presentación del informe periódico de seguridad

De acuerdo al artículo 12.8.3 del Decreto Ejecutivo N°39417-S “Reglamento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”, el plazo para la entrega de los IPS contado desde la fecha de cierre de datos (DLP, por sus siglas en inglés) y la presentación del informe al CNFV, es el siguiente:

Intervalo de tiempo cubierto por el IPS	Plazo
6 ó 12 meses	70 días naturales
Más de 12 meses	90 días naturales

El día de DLP es el día 0 del intervalo de 70 o 90 días naturales entre la DLP y la presentación del informe.

## 7. GLOSARIO DE CONCEPTOS Y TÉRMINOS UTILIZADOS EN FARMACOVIGILANCIA

**Alerta.** Información comunicada sobre una posible relación causal entre un evento adverso y un medicamento, cuando previamente se desconocía esta relación o estaba documentada en forma incompleta.

**Combinación a dosis fija.** Producto farmacéutico que contiene dos o más principios activos en cantidades determinadas y tecnología farmacéutica adecuada (2).

**Confidencialidad.** Respeto del secreto de la identidad de la persona para la que se ha notificado una sospecha de reacción adversa y que se extiende a toda la información de carácter personal o clínico. De forma similar, se resguardará la confidencialidad de la información personal relativa a los profesionales notificadores.

**Dosis diaria definida (DDD):** Unidad técnica de medida arbitrariamente asignada a un medicamento para fines de estudios comparativos de utilización. La unidad representa la cantidad promedio utilizada por día para la indicación principal del medicamento. Por ejemplo, la dosis diaria definida (DDD) para la ampicilina es 2g. De ninguna manera la DDD debe ser considerada como equivalente a la dosis recomendada por el fabricante de dicho medicamento. Esta unidad es establecida por el WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology, Centro Colaborador en la Organización Mundial de la Salud en Metodología de Estadísticas sobre Medicamentos. Se expresa como DDD/100 días-cama en los estudios hospitalarios (2).

**Efectividad.** Grado en que una determinada intervención origina un resultado beneficioso en las condiciones de la práctica habitual, sobre una población determinada (2).

**Eficacia.** Aptitud de un medicamento para producir los efectos propuestos.

**Error de medicación.** Incidente que puede evitarse y que es causado por la utilización inadecuada de un medicamento. Puede producir lesión a un paciente, mientras la medicación está bajo control del personal sanitario, del paciente o del consumidor (2).

**Falla terapéutica.** Toda aquella situación en que no se logre el efecto terapéutico esperado en el paciente, bajo dosificaciones adecuadas según la prescripción utilizada con fines profilácticos, diagnósticos, terapéuticos o para modificar una función fisiológica.

**Falta de eficacia.** Falla inesperada de un medicamento en producir el efecto previsto, como lo determinó previamente una investigación científica (2).

**Fecha de Cierre de datos (DLP: Data Lock Point):** Fecha designada como punto de corte para los datos que se incluirán en el informe periódico de seguridad (1).

**Fecha Internacional de Nacimiento del fármaco (IBD: International Birth Date):** Fecha de la primera autorización de comercialización de productos farmacéuticos que contengan el principio activo, representados por alguna compañía en cualquier país del mundo (1).

**Fecha Internacional de Nacimiento del fármaco en Investigación (DIBD: Development International Birth Date):** Fecha de la primera autorización para la realización de un ensayo clínico con el medicamento a nivel internacional (1).

**Indicación no incluida en la rotulación (*off-label*):** En los Estados Unidos y en algunos otros países, cualquier uso no aprobado por la FDA, pero reconocido en la opinión autorizada de ciertos grupos de alto prestigio profesional que se da a un producto medicamentoso y que, por tanto, no se ha incluido en la rotulación aprobada. Son recomendaciones fundamentadas en los patrones y normas de

prescripción que se consideran razonables y modernas, y que se basan en el conocimiento del medicamento, en la bibliografía pertinente y en prácticas actualizadas de prescripción y utilización a las cuales los médicos deben estar en posición de responder (2).

**Medicamento de uso compasivo.** El término “uso compasivo” se refiere al tratamiento de un paciente gravemente enfermo con un nuevo medicamento aún no aprobado (fármaco en investigación), cuando no hay otros tratamientos disponibles (2).

**Reacción adversa grave.** Cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasionen una discapacidad o una invalidez significativa o persistente u origine anomalía congénita o defecto del nacimiento. A efectos de su notificación, se tratan también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores.

**Reacción adversa inesperada.** Cualquier reacción adversa cuya naturaleza, gravedad o consecuencia no sean conocidos con la información oficial descrita en el registro del medicamento.

**Relación beneficio/riesgo.** Refleja la correlación entre el beneficio y el riesgo que presenta el uso de un medicamento. Sirve para expresar un juicio sobre la función del medicamento en la práctica médica, basado en datos sobre su eficacia y seguridad y en consideraciones sobre su posible uso indebido, la gravedad y el pronóstico de la enfermedad, etcétera. El concepto puede aplicarse a un solo medicamento o a las comparaciones entre dos o más medicamentos empleados para una misma indicación.

**Riesgo importante identificado o potencial:** Riesgo que puede generar un impacto sobre el perfil beneficio/riesgo del producto o que tiene implicaciones para la salud pública. La consideración de un riesgo como importante, dependerá del impacto del mismo a nivel individual, de la gravedad y el impacto en la salud pública. En forma general, un riesgo que deba ser incluido en las contraindicaciones, advertencias o precauciones de la ficha técnica del producto, se considera importante (2).

**Seguridad del medicamento.** Característica de un medicamento que puede usarse con una probabilidad muy pequeña de causar efectos tóxicos injustificables. La seguridad es función tanto del medicamento como las condiciones de uso.

**Señal:** Posible relación causal entre un evento adverso y un medicamento cuando previamente se desconocía esta relación o estaba documentada en forma incompleta. Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una

señal, dependiendo de la gravedad del evento adverso y de la calidad de la información.

**Titular de registro sanitario (TRS) o Titular del medicamento:** Persona física o jurídica propietaria del medicamento.

**WHO-ART** (The WHO Adverse reaction terminology). Diccionario de reacciones adversas de la Organización Mundial de la Salud que contiene la terminología para codificar la información clínica relacionada con los medicamentos.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline E2C (R2), Periodic Benefit – Risk Evaluation Report (PBRER), Current Step 4 version, 2012.
2. Red PARF Documento Técnico No. 5 Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas Washington, DC. Diciembre del 2010.