

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	GUIA PARA LA PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE INFORMES DE SEGURIDAD ANUAL EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA			
	Código: ASS-RSA-GU056	Versión: 00	Fecha de Emisión: 01/04/2015	Página 1 de 5

1. OBJETIVO:

Dar a conocer los lineamientos que debe tener en cuenta el usuario para presentar informes de seguridad anuales de protocolos de investigación clínica.

2. ALCANCE:

La presente guía es aplicable para la presentación de informes de seguridad anuales de protocolos de investigación clínica.

3. DEFINICIONES Y ABREVIATURAS

Relación Beneficio/riesgo. Refleja la relación 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 (2).

Denominación Común Internacional (DCI) (International Non proprietary name for pharmaceutical substances INN). Nombre recomendado por OMS para cada medicamento, su finalidad es conseguir una adecuada identificación en el ámbito internacional.

Evento adverso. Cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente o sujeto de una investigación clínica a quien se le administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un evento adverso (EA) puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un producto medicinal (de investigación), esté o no relacionado con éste.

Evento adverso grave. En estudios clínicos, es cualquier situación médica desfavorable que a cualquier dosis causa la muerte, amenaza la vida, causa la hospitalización o la prolonga. Da como resultado incapacidad/discapacidad persistente o significativa. Es una anomalía congénita o defecto de nacimiento o cualquier situación que se clasifique como médicamente significativa. Todos los demás eventos adversos que no cumplen con las anteriores características serán clasificados como no graves.

Evento adverso grave (serio) esperado/listado. Es un evento adverso serio cuya especificidad o severidad es consistente con lo descrito en el Manual del Investigador / información básica de prescripción o etiqueta del producto.

Evento adverso grave (serio) no esperado/no listado. Es un evento adverso serio cuya especificidad o severidad no es consistente con lo descrito en el Manual del Investigador / Información básica de prescripción o etiqueta del producto.

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

Fecha de Nacimiento Internacional del estudio (Development International Birth Date DIBD): fecha de la primera autorización para desarrollar el estudio clínico en cualquier país del mundo.

Ficha técnica (CCDS- COMPANY Core Data Sheet). Material elaborado por el titular de registro sanitario que contiene además de la información de seguridad, literatura sobre indicaciones, dosis, farmacología y otros datos del medicamento. Usualmente esta información va destinada a los profesionales de salud.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	GUIA PARA LA PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE INFORMES DE SEGURIDAD ANUAL EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA			
	Código: ASS-RSA-GU056	Versión: 00	Fecha de Emisión: 01/04/2015	Página 2 de 5

Información Básica de Seguridad del Producto. (CCSI Company core safety information) Es toda la información relativa a la seguridad del producto contenida en la ficha técnica del producto y por la que se determina si una reacción adversa es referenciada o no referenciada.

Inserto (package leaflet). Folleto que contiene información del producto destinada al usuario y que acompaña al empaque del producto.

Diccionario médico para actividades de regulación. (MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities). Es una validación clínica internacional de terminología médica empleada por las autoridades regulatorias y la industria farmacéutica.

Plan de manejo de riesgos. (RMP Risk Management Plan). Descripción detallada del sistema de manejo de riesgos.

Reacción adversa a los medicamentos (RAM). Según la OMS, “reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica”. Nótese que esta definición implica al menos una posibilidad razonable de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción. Una reacción adversa en contraste con el evento adverso implica una sospecha de causalidad

Sistema de manejo de Riesgos (RMS Risk Management System). Conjunto de actividades e intervenciones de farmacovigilancia diseñadas para identificar, caracterizar y minimizar los riesgos relacionados al uso de productos médicos.

Titular de Autorización de Comercialización (TAC) o Titular del registro sanitario (TRS) (Marketing Authorization Holders o MAH). Toda persona física o jurídica que haya recibido la preceptiva autorización sanitaria para la comercialización de un medicamento en forma de especialidad farmacéutica. Este titular, sea o no el fabricante, es el responsable de la seguridad, eficacia, calidad, correcta identificación e información apropiada y actualizada de una especialidad farmacéutica.

Señal. Información comunicada sobre una posible relación causal entre un acontecimiento 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 acontecimiento y de la calidad de la información.

Señal cerrada (closed signal). Señal cuya evaluación fue cerrada durante el periodo de reporte del PBRER.

Señal en curso (ongoing signal). Señal que continúa en evaluación durante el periodo de reporte del PBRER.

4. LINEAMIENTOS PARA LA PRESENTACIÓN DE INFORMES DE SEGURIDAD ANUALES DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DILIGENCIADO POR EL PATROCINADOR/CRO DEL PROTOCOLO.

El patrocinador tendrá la responsabilidad de bajar y diligenciar el “Formato de Presentación y Evaluación del Informe de Seguridad Anual en Investigación Clínica” código [ASS-RSA-FM089](#) que se encuentra en la página Web del INVIMA en el vínculo: Buenas Prácticas Clínicas / Formatos para la Presentación de Documentación de Protocolos de Investigación - Ensayos Clínicos/ Formatos para trámites ante el grupo Buenas Prácticas Clínicas - Ensayos clínicos / Documentos relacionados con Eventos Adversos / Informe de Seguridad anual/ Formato Informe de Seguridad anual. Este formato se diligenciará en idioma español, redactado en forma clara y concisa.

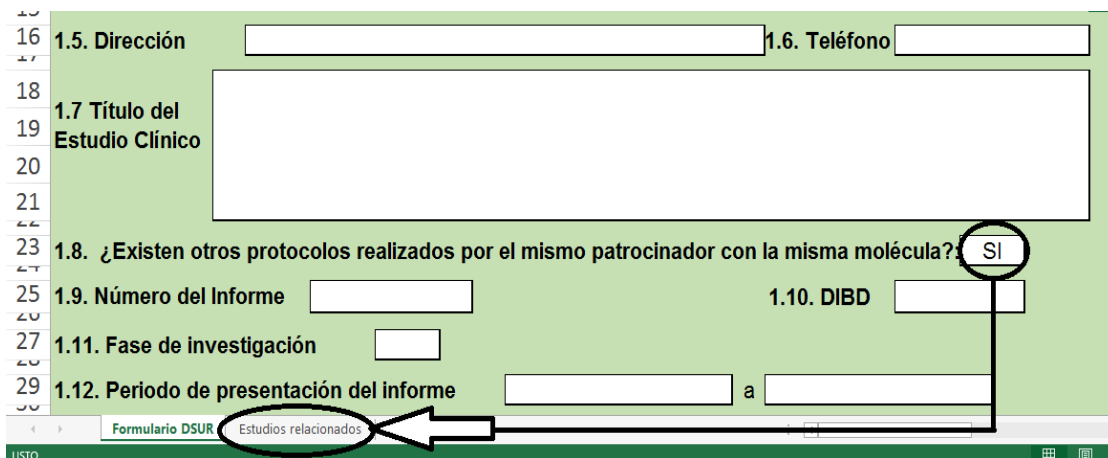
Se podrá realizar el envío de un DSUR para varios ensayos clínicos con el mismo patrocinador y medicamento en investigación, será necesario diligenciar la pestaña “Estudios relacionados” con la información general de los otros estudios autorizados por INVIMA.

Este informe se debe presentar en medio magnético (CD) y realizar el trámite respectivo ante el INVIMA.

No se deben diligenciar las casillas que corresponden al uso exclusivo por el INVIMA.

El número de radicado y fecha de radicado corresponden respectivamente al número consecutivo que es asignado por el INVIMA y la fecha cuando se presenta la solicitud, esta información es diligenciada por el funcionario de la institución encargado de evaluar el trámite.

1. Información General: corresponden a los datos generales del protocolo.
 - 1.1. Código del protocolo: número de identificación del protocolo asignado por el patrocinador.
 - 1.2. Código INVIMA: Número de identificación del protocolo asignado por INVIMA.
 - 1.3. Patrocinador: Razón social o nombre del responsable del protocolo.
 - 1.4. Nombre de contacto: Nombre de la persona responsable en la empresa (representante legal en el país).
 - 1.5. Dirección: dirección del patrocinador en Colombia a donde se le pueda enviar la correspondencia
 - 1.6. Teléfono: Número telefónico de contacto del patrocinador
 - 1.7. Título de protocolo: Nombre del estudio que fue presentado ante el INVIMA
 - 1.8. ¿Existen otros protocolos realizados por el mismo patrocinador con la misma molécula?: se debe especificar (SI o NO) sobre la existencia de otros protocolos realizados por el mismo patrocinador con la misma molécula, a continuación debe diligenciar en la pestaña “Estudios relacionados” la información de todos los protocolos ligados a la molécula que se estén realizando en Colombia.



The screenshot shows a portion of the DSUR form with the following fields and values:

- 1.5. Dirección: [Empty text box]
- 1.6. Teléfono: [Empty text box]
- 1.7. Título del Estudio Clínico: [Empty text box]
- 1.8. ¿Existen otros protocolos realizados por el mismo patrocinador con la misma molécula?: **SI** (circled)
- 1.9. Número del Informe: [Empty text box]
- 1.10. DIBD: [Empty text box]
- 1.11. Fase de investigación: [Empty dropdown menu]
- 1.12. Periodo de presentación del informe: [Empty text box] a [Empty text box]

At the bottom, the 'Estudios relacionados' tab is highlighted with a red circle and an arrow pointing to it from the circled 'SI' in field 1.8.

- 1.9. Número del informe: número consecutivo del informe presentado según su DIBD.
- 1.10. DIBD: Fecha de Nacimiento Internacional del estudio (Development International Birth Date DIBD: se debe anotar la fecha de la primera autorización para desarrollar el estudio clínico en cualquier país del mundo. (dd/mm/aaaa)
- 1.11. Fase de investigación: se debe elegir de la lista desplegable del I a IV según corresponda.
- 1.12. Periodo de presentación del informe: Periodo que se está reportando, ejemplo: dd/mm/aaaa - dd/mm/aaaa.

2. Datos sobre el medicamento en investigación
 - 2.1. Molécula: nombre asignado a la molécula en investigación.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	GUIA PARA LA PRESENTACION Y EVALUACION DE INFORMES DE SEGURIDAD ANUAL EN INVESTIGACION CLINICA			
	Código: ASS-RSA-GU056	Versión: 00	Fecha de Emisión: 01/04/2015	Página 4 de 5

- 2.2. Mecanismo de acción: ¿Cómo funciona este medicamento/acción(es)?
- 2.3. Clase terapéutica: se debe elegir de la lista desplegable si el producto es vacuna, producto biológico o producto de síntesis química.
- 2.4. Código ATC: es un índice de sustancias farmacológicas y medicamentos, organizados según grupos terapéuticos.
- 2.5. Indicaciones: se debe describir la indicación del producto del protocolo.
- 2.6. Población del estudio: población diana o población blanco y viene delimitada por características demográficas, sociales, hábitos de vida, problemas de salud, etc.
- 2.7. Dosis: cantidad de principio activo de un medicamento, expresado en unidades de volumen o peso por unidad de toma en función de la presentación.
- 2.8. Posología: se debe describir la dosis y la periodicidad.
- 2.9. Vía(s) de administración: se debe elegir de la lista desplegable.

3. Información de seguridad.
 - 3.1. Acciones tomadas por razones de seguridad durante el periodo del informe.
 - 3.1.1. ¿Se presentó una negativa de autorización de ensayos clínicos por razones éticas o de seguridad?: se debe elegir SI o NO según sea el caso, si la respuesta es afirmativa se debe indicar el número de folio donde se describe la información y en la casilla se debe hacer un corto resumen de la información.
 - 3.1.2. ¿Se presentó suspensión parcial o total de la investigación en curso debido a hallazgos de seguridad o falta de eficacia?: se debe elegir SI o NO según sea el caso, si la respuesta es afirmativa se debe indicar el número de folio donde se describe la información y en la casilla se debe hacer un corto resumen de la información.
 - 3.1.3. ¿Se presentó suspensión de la investigación por retiro del producto de la intervención o del comparador?: se debe elegir SI o NO según sea el caso, si la respuesta es afirmativa se debe indicar el número de folio donde se describe la información y en la casilla se debe hacer un corto resumen de la información.
 - 3.1.4. ¿Negación de una indicación solicitada para la comercialización?: se debe elegir SI o NO según sea el caso, si la respuesta es afirmativa se debe indicar el número de folio donde se describe la información y en la casilla se debe hacer un corto resumen de la información.
 - 3.1.5. Actividades de gestión del riesgo: se debe elegir al frente de cada ítem SI o NO y el número de folio donde se describe las razones de la modificación, además se debe realizar una corta descripción de la modificación. Los ítems son los siguientes:
 - 3.1.5.1. ¿Modificación de dosificación?
 - 3.1.5.2. ¿Modificación en los criterios de inclusión/exclusión?
 - 3.1.5.3. ¿Modificación en la duración del ensayo?
 - 3.1.5.4. ¿Existió restricciones en la población del estudio?
 - 3.1.5.5. ¿Cambios en el consentimiento informado?

4. Información sobre Eventos Adversos Serios.
 - 4.1. Se debe describir la metodología para la clasificación y análisis de causalidad de los eventos y reacciones adversas durante el periodo.
 - 4.2. Lista de los Eventos Adversos Serios durante el periodo del informe: en la tabla se debe anotar el número de eventos por sistema.
 - 4.3. Descripción y Conclusiones de los Eventos Adversos Serios relevantes durante el periodo del informe: se debe hacer un resumen (casos clínicos relevantes) de los Eventos Adversos Serios relevantes.

5. Estado comercial del producto de la investigación: si la molécula en investigación se está comercializando se debe diligenciar este punto, en caso contrario debe pasar al punto 10 del formato.
 - 5.1. ¿La molécula de investigación se comercializa actualmente?: debe responder SI o NO según sea el caso, si la respuesta es negativa pase al punto 6.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	GUIA PARA LA PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE INFORMES DE SEGURIDAD ANUAL EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA			
	Código: ASS-RSA-GU056	Versión: 00	Fecha de Emisión: 01/04/2015	Página 5 de 5

5.2. ¿Tiene autorización de comercialización en otro país?: se debe elegir de la lista desplegable SI o NO, en caso de ser afirmativa la respuesta, en la casilla siguiente debe anotar el número de los países en los que el producto tiene autorización y en el cuadro inferior debe proporcionar un breve resumen narrativo incluyendo: país, fecha de la primera aprobación, indicaciones, dosis.

6. Otra información pertinente a la seguridad del producto en investigación

6.1. ¿Se han realizado otros estudios observacionales o epidemiológicos?: se debe elegir SI o NO según sea el caso, si la respuesta es afirmativa se debe indicar el número de la página del DSUR donde se describe la información y en la casilla inferior se debe hacer un resumen ejecutivo de la información relacionada.

6.2. Estudios recientemente publicados en la literatura: si se han publicado información relacionada con la molécula de investigación se debe elegir SI o NO según sea el caso, si la respuesta es afirmativa se debe indicar el número de la página del DSUR donde se describe la información y en la casilla inferior se debe hacer un resumen ejecutivo de la información relacionada.

6.3. Ensayos clínicos con resultados que indican falta de eficacia que podría tener un impacto directo sobre la seguridad (por ejemplo, empeoramiento de la condición subyacente si la indicación es grave o -mortal): se debe elegir SI o NO según sea el caso, si la respuesta es afirmativa se debe indicar el número de la página del DSUR donde se describe la información y en la casilla inferior se debe hacer un resumen ejecutivo de la información relacionada.

7. Evaluación global de seguridad

7.1. Evaluación de Riesgo: se realizan 5 preguntas y frente a cada una de ellas debe elegir SI o NO según sea el caso, si la respuesta es afirmativa se debe indicar el número de la página del DSUR donde se describe la información y en la casilla inferior se debe hacer un resumen ejecutivo de la información relacionada.

7.2. Evaluación Beneficio / Riesgo: se debe elegir de la lista desplegable si la relación es favorable o desfavorable, en el cuadro inferior debe hacer un análisis que justifique la elección.

8. Conclusiones del DSUR: Se debe hacer un resumen ejecutivo de la evaluación global del estudio durante el período presentado, indicando si es viable continuar con la investigación y posibles ajustes al protocolo.

9. Observaciones del Evaluador del PSUR: Uso exclusivo INVIMA.

5. REFERENCIAS

- Red Panamericana para la Armonización Farmacéutica (PARF). Informe Periódico de Seguridad para las Américas. Documento en borrador. Fecha de consulta: 19/08/2014. Disponible en http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc
- ICH guideline E2F on development safety update report Step 5, septiembre de 2011. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500097061.pdf