

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA DE FARMACIA**



**TITULO DEL PROYECTO**

**Elaboración de materiales educativos de farmacovigilancia mediante la revisión de guías ICH (International Conference on Harmonization) para uso por diversos grupos de trabajo de Farmacovigilancia de Latinoamérica, con un énfasis en los PBRER (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report).**

**Nombre del estudiante:**

**Valeria Vargas Rodríguez**

**Tutor profesional:**

**Dra. Estella Zamora Calero.**

**Año:**

**2024**

**Modalidad de internado en Farmacia Industrial para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia.**

## **I. Agradecimientos**

Primeramente, quiero agradecerle a mi mamá, Susana Rodríguez Vindas y a mi papá William Vargas Solano, quienes siempre han estado para mí y me han apoyado en cada momento de mi carrera, han sido mi sustento y mi motivación, no estaría aquí si no fuera por ellos.

También quiero agradecerle a mi hermana Vanessa Vargas Rodríguez, porque estuvo en mis momentos tristes y alegres durante la carrera, siempre creyendo en mí y recordándome de lo que soy capaz.

Quiero agradecerles a mis amigas y colegas: María Paula Rosales Jiménez, Nicole Delgado Mora, Maryangel Solano Oviedo y Rachell Vargas Mora, por hacer más llevadera la carrera, el apoyo y el cariño que entre todas nos tuvimos, las estudiadas y los momentos juntas en el comedor o en la fotocopiadora, nunca los olvidaré.

Quiero también agradecerles a mis mejores amigas de la carrera: Hillary Mendoza Rivera y Catalina Salas Olivares, fueron mi apoyo e inspiración. Gracias al tiempo que estudié con ellas y la confianza que tienen en mí y yo en ellas, es el motivo por el que hoy estoy aquí, gracias por nunca dejarme caer y siempre ayudarme a salir adelante.

También agradecerle a Andrea Rojas Bravo, ella me recibió en su lugar de trabajo y me hizo parte de él, así surgió una de las amistades más hermosas que me dejó la universidad. Gracias por celebrar mis logros y regañarme cuando ha sido necesario, gracias por escucharme y aconsejarme siempre.

Quiero agradecerle a Adriana Luengo Frabotta, por haber hecho de la pasantía un lindo recuerdo, por los días en el que estuvimos juntas en la oficina, comiendo, hablando, y obviamente trabajando, gracias por resolver las dudas que me surgían mientras trabajábamos y aún más importante, gracias por haberme brindado tu amistad.

Gracias a mi mejor amiga Génesis Reyes McLean, quien ha sido mi ayuda y soporte desde que estoy en el colegio, por siempre creer en mí y estar en mis buenos y malos momentos, me has ayudado a salir de esos malos momentos y salir adelante, gracias por todo.

Gracias a K. por apoyarme en todo momento, recordarme de lo que soy capaz, gracias por siempre confiar en mí, incluso cuando yo no lo hacía y por brindarme tu ayuda siempre.

Gracias a Bernal Espinoza por haberme dado su apoyo y su ayuda en la elaboración del trabajo, por las reuniones en las que estuvimos para el desarrollo de un mejor trabajo de investigación.

Gracias a Jossette de los Ángeles Solís, por haber sido mi mamá en el trabajo y resolver mis dudas y explicarme las veces que sean necesarias y por brindarme tu amistad y cariño, definitivamente una de las mejores cosas que me ha dejado la empresa es ser tu aprendiz.

Gracias a Pablo Tames, por haberme brindado las capacitaciones y ayudarme cuando lo necesité, por los consejos brindados y la amistad tan linda que me ha dejado.

Agradecer a Estella Zamora, por haberme aceptado en la empresa, por la ayuda y consejos que me ha brindado a lo largo del internado, ha sido un honor ser su interna y aprender de una excelente profesional como ella.

## **II. Dedicatoria**

Quiero dedicarle, este trabajo, a mis papás, ellos son mi mayor inspiración y gracias a ellos y al apoyo que me han brindado, hoy esto es posible. También quiero dedicársela a mi hermana menor para que sepa que uno es capaz de cumplir todo lo que se propone.

A mis amigas de la universidad, que fueron parte de este proceso de cuatro años, en el cual, todas crecimos y aprendimos juntas y hoy en día somos todas unas profesionales.

A mis abuelas y mi abuelo que siempre han celebrado mis logros como propios, por haberme dado los recursos necesarios cuando en algún momento ellos no tuvieron esta oportunidad, por orar por mí y por esta, la carrera de mis sueños.

Quiero dedicarle este trabajo a todos aquellos estudiantes de la salud, que lleguen o no a leer este trabajo, recordarles que una mala nota no es el fin del mundo, eso no define como serás como profesional, lo importante es seguir adelante, el tiempo se va volando y en algún momento, al igual que yo estoy haciendo esta dedicatoria, llegará el momento en que ustedes la hagan.

Por último, quiero dedicarles este trabajo a mis personas especiales que ahora se encuentran en el cielo, que cuando estuvieron en vida, siempre me motivaron a seguir adelante, y que sé que, ahora desde el cielo, celebran mis logros y están orgullosos de la persona y profesional que soy, en la actualidad.

### III. Tabla de contenidos.

I. Agradecimientos .....	2
II. Dedicatoria.....	4
III. Tabla de contenidos.....	5
IV. Lista de Tablas y Figuras.....	9
V. Abreviaturas.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
CAPITULO I- INTRODUCCIÓN .....	12
1.1 Introducción.....	13
1.2 Justificación.....	15
1.3 Objetivos .....	17
1.3.1 Objetivo general:.....	17
1.3.2 Objetivos específicos: .....	18
CAPITULO II- MARCO REFERENCIAL.....	19
2. Marco referencial.....	20
2.1 Farmacovigilancia.....	20
2.2 Reacciones Adversas a Medicamentos .....	20
2.3 Autoridad reguladora.....	21
2.4 ICH (International Conference on Harmonization).....	21
2.5 PBRER (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report) .....	22
CAPITULO III- MARCO METODOLÓGICO .....	23
3. Metodología.....	24
3.1 Especificación operacional de las actividades y tareas a realizar .....	24
3.2 Métodos y Técnicas para utilizar .....	25
3.2.1 Tipos de estudio .....	25
3.2.1.1 Según propósito .....	25
3.2.1.2 Según el método de investigación .....	25
3.2.1.3 Según la técnica de investigación .....	25
3.2.1.4 Según el lugar de la investigación .....	26
3.2.1.5 Según la relación al tiempo.....	26
3.2.1.6 Según la secuencia del estudio .....	26

3.2.1.7 Según la relación con el problema.....	27
3.2.1.8 Criterios para la selección del tipo de estudio.....	27
3.2 Universo y Muestra.....	29
3.2.1 Definición y características del universo y la muestra.....	29
3.2.2 Tipos de muestreo.....	29
3.2.2.1 Muestreo no probabilístico.....	29
3.3 Determinación de los plazos o calendario de actividades (Cronograma).....	30
3.4 Determinación de los recursos necesarios.....	33
3.5 Estructura organizativa y de gestión de proyectos y prácticas.....	33
3.6 Factores externos condicionantes o prerrequisitos para el logro de los efectos e impacto del proyecto o práctica.....	35
CAPITULO IV- LOGROS Y RECOMENDACIONES.....	36
4.1 Logros.....	37
4.1.1 Identificar las secciones que debe contener los reportes de seguridad PBRRER a partir de la revisión de la guía ICH para la elaboración del material educativo.....	37
4.1.1.1 Clasificación de reacciones adversas.....	37
4.1.1.2 E1 SEGURIDAD CLÍNICA DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN TRATAMIENTO A LARGO PLAZO.....	41
4.1.1.3 E2A: GESTIÓN DE DATOS DE SEGURIDAD CLÍNICA: DEFINICIONES Y ESTÁNDARES PARA INFORMES ACELERADOS.....	42
4.1.1.4 E2B (R3): GESTIÓN DE DATOS DE SEGURIDAD CLÍNICA: ELEMENTOS DE DATOS PARA LA TRANSMISIÓN DE INFORMES DE SEGURIDAD DE CASOS INDIVIDUALES (ICSR).....	43
4.1.1.5 E2C (R2) INFORME PERIÓDICO DE EVALUACIÓN BENEFICIO-RIESGO.....	44
4.1.1.6 E2D GESTIÓN DE DATOS DE SEGURIDAD POSTERIORES A LA APROBACIÓN: DEFINICIONES Y ESTÁNDARES PARA INFORMES ACELERADOS.....	45
4.1.1.7 E2E PLANIFICACIÓN DE FARMACOVIGILANCIA.....	46
4.1.1.8 E2F INFORME DE ACTUALIZACIÓN DE SEGURIDAD DEL DESARROLLO.....	47
4.1.1.9 E3 INFORMES DE ESTUDIOS CLÍNICOS.....	47
4.1.1.10 E4 ESTUDIOS DOSIS-RESPUESTA.....	48
4.1.1.11 E5 FACTORES ÉTNICOS.....	48
4.1.1.12 E6 BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS.....	49
4.1.1.13 E7 ENSAYOS CLÍNICOS EN POBLACIÓN GERIÁTRICA.....	50
4.1.1.14 E8 CONSIDERACIONES GENERALES PARA ESTUDIOS CLÍNICOS.....	50
4.1.1.15 E9 PRINCIPIOS ESTADÍSTICOS PARA ENSAYOS CLÍNICOS.....	51
4.1.1.16 E10 ELECCIÓN DEL GRUPO DE CONTROL EN ENSAYOS CLÍNICOS.....	51

4.1.1.17 E11 ENSAYOS CLÍNICOS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA.....	51
4.1.1.18 E12 EVALUACIÓN CLÍNICA POR CATEGORÍA TERAPÉUTICA.....	52
4.1.1.19 E14 EVALUACIÓN CLÍNICA DEL QT .....	52
4.1.1.20 E15 DEFINICIONES DE FARMACOGENÉTICA/ FARMACOGENÓMICA.....	53
4.1.1.21 E16 CALIFICACIÓN DE BIOMARCADORES GENÓMICOS.....	53
4.1.1.22 E17 ENSAYOS CLÍNICOS MULTIREGIONALES.....	54
4.1.1.23 E18 MUESTREO GENÓMICO .....	54
4.1.1.24 E19 RECOPIACIÓN DE DATOS DE SEGURIDAD.....	55
4.1.1.25 E20 ENSAYOS CLÍNICOS ADAPTATIVOS.....	55
4.1.1.26 E21 INCLUSIÓN DE PERSONAS EMBARAZADAS Y EN PERIODO DE LACTANCIA EN CENTROS CLÍNICOS.....	56
4.1.2 Confeccionar un procedimiento a partir de la guía ICH sobre reportes de seguridad PBRER para la elaboración de material educativo. ....	56
4.1.2.1 PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT (PBRER) .....	57
4.1.2.2 Objetivos de los PBRER .....	58
4.1.2.3 PRINCIPIOS GENERALES .....	59
4.1.2.3.1 PBRER único para una sustancia activa.....	59
4.1.2.3.2 PBRER para productos combinados de dosis fija.....	60
4.1.2.3.3 Productos fabricados y/o comercializados por más de una empresa .....	60
4.1.2.4 Información de referencia .....	60
4.1.2.5 Nivel de detalle dentro de PBRER.....	61
4.1.2.6 Eficacia/ Efectividad .....	62
4.1.2.7 Evaluación beneficio-riesgo .....	62
4.1.2.8 FORMATO Y PRESENTACIÓN DE LOS PBRER .....	63
4.1.2.8.1 Formato.....	63
4.1.2.8.2 Presentación .....	63
4.1.2.8.2.1 ORIENTACIÓN SOBRE CONTENIDOS DEL PBRER.....	66
4.1.2.8.2.2 RESUMEN EJECUTIVO .....	66
4.1.2.8.2.3 Introducción.....	67
4.1.2.8.2.4 Estado de aprobación de marketing mundial.....	67
4.1.2.8.2.5 Acciones tomadas en el intervalo de informes por razones de seguridad .....	68
4.1.2.8.2.6 Cambios en la información de seguridad de referencia .....	68
4.1.2.8.2.7 Patrones estimados de exposición y uso .....	69
4.1.2.8.2.8 Datos en tabulaciones resumidas.....	69

4.1.2.8.2.9 Resúmenes de hallazgos de seguridad importantes de ensayos clínicos durante la presentación de informes .....	70
4.1.2.8.2.9.1 Ensayos clínicos completados.....	71
4.1.2.8.2.9.2 Ensayos clínicos en curso .....	71
4.1.2.8.2.9.3 Seguimiento a largo plazo.....	71
4.1.2.8.2.9.4 Otros usos terapéuticos del medicamento.....	72
4.1.2.8.2.9.5 Nuevos datos de seguridad relacionados con terapias combinadas fijas .....	72
4.1.2.8.2.10 Hallazgos de estudios no intervencionistas .....	73
4.1.2.8.2.11 Información de otros ensayos clínicos y fuentes.....	74
4.1.2.8.2.12 Errores de medicación .....	74
4.1.2.8.2.13 Datos no clínicos .....	75
4.1.2.8.2.14 Literatura .....	75
4.1.2.8.2.15 Otros informes periódicos .....	75
4.1.2.8.2.16 Falta de eficacia en ensayos clínicos controlados.....	76
4.1.2.8.2.17 Información de última hora .....	76
4.1.2.8.2.18 Descripción general de las señales .....	77
4.1.2.8.2.19 Evaluación de señales y riesgos .....	78
4.1.2.8.2.19.1 Resumen de preocupaciones de seguridad .....	78
4.1.2.8.2.19.2 Evaluación de señal.....	79
4.1.2.8.2.19.3 Evaluación de Riesgos y Nueva Información .....	79
4.1.2.8.2.19.4 Caracterización de Riesgos .....	80
4.1.2.8.2.19.5 Efectividad de la Minimización de Riesgos (si corresponde).....	80
4.1.2.8.2.19.6 Evaluación de beneficios.....	81
4.1.2.8.2.19.7 Caracterización de Beneficios .....	82
4.1.2.8.2.20 Análisis integrado de beneficios y riesgos para indicaciones aprobadas .....	82
4.1.2.8.2.21 Conclusiones y Acciones .....	84
4.1.3 Elaborar material visual explicativo con la información recopilada de los reportes de seguridad PBRER para su uso en actividades educativas por distintos grupos de farmacovigilancia en Latinoamérica. ....	85
4.2 Recomendaciones .....	94
CAPITULO V – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	96
5.1 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	97
CAPITULO VI- ANEXOS .....	103
6.1 Anexos.....	104

6.1.1 Anexo 1. Bitácora crónica semanal.....	104
--	-----

#### **IV. Lista de Tablas.**

Tabla 1. Cronograma de actividades para el desarrollo del trabajo final.....	29
Tabla 2. Situaciones que requieren comunicación rápida a las autoridades.....	40
Tabla 3. Procedimiento de la elaboración del reporte de seguridad.....	58
Tabla 4. Bitácora crónica semanal.....	83

## V. Lista de figuras

Figura 1. Diagrama del proceso investigativo sobre la temática de los PBRER.....	26
Figura 2. Estructura organizativa.....	32
Figura 3. Plantilla de Farmacovigilancia .....	73
Figura 4. Presentación de un reporte de seguridad.....	78
Figura 5. Presentación de un reporte de seguridad parte 2.....	79
Figura 6. Presentación de un reporte de seguridad parte 3.....	79
Figura 7. Presentación de un reporte de seguridad parte 4.....	80
Figura 8. Orientación sobre contenidos del PBRER.....	82
Figura 9. Información requerida en el resumen ejecutivo.....	82
Figura 10. Información requerida en la introducción.....	83
Figura 11. Información requerida en datos de tabulaciones resumidas.....	84

## **VI. Abreviaturas**

**OMS:** Organización mundial de la salud

**OPS:** Organización Panamericana de la Salud

**FIFARMA:** Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica

**ICH:** International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano).

**RAM:** Reacción Adversa Medicamentosa

**ICSR:** Individual Case Safety Reports (Informes de Seguridad de Casos Individuales)

**PBRER:** Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (Informe periódico de evaluaciones de riesgo-beneficio).

**IBD:** International Birth Date (Fecha Internacional de la Primera Comercialización).

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

**UE:** Unión Europea

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

**TAC:** Titular de Autorización de Comercialización

**DCT:** Documento Técnico Común

**DSUR:** Development Safety Update Report

**E:** Efficacy

## **CAPITULO I- INTRODUCCIÓN**

## 1.1 Introducción

La Farmacovigilancia es una de las prácticas farmacéuticas que se ejecuta, con el objetivo de mejorar la atención farmacéutica y seguridad de los pacientes, en relación directa con el uso de los medicamentos, se debe tratar con las autoridades regulatorias y la industria farmacéutica<sup>1</sup>. Se destina para asegurar que la relación beneficio-riesgo, a lo largo de todo el ciclo y vida útil del medicamento, cumpla con el fin al que fue destinado. Promueve el uso racional de los medicamentos, realizando análisis de riesgo contra beneficio y en la decisión sobre cómo proceder con el fármaco<sup>1</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define a la Farmacovigilancia como: “La ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión, y la prevención de efectos adversos o cualquier otro problema relacionado a los medicamentos”<sup>3</sup>. Sin embargo, para poder realizar dicha acción se requiere que los pacientes o los profesionales de salud (tales como médicos, farmacéuticos, enfermeras), reporten los efectos indeseados y en cómo, estos mismos, afectaron la calidad de vida de cada paciente, siendo algunas más críticas y causando la muerte o la hospitalización, o más leves como algún efecto que desapareció sin necesidad de aplicar tratamiento para dicha reacción adversa.

Es importante tener claro la definición de Farmacovigilancia y cómo esta se puede implementar, la importancia de realizar un seguimiento farmacológico con el paciente, no sólo en la búsqueda de efectos secundarios, sino también en darle la atención farmacéutica al paciente sobre el correcto uso de los fármacos, así como evitar contraindicaciones, interacciones medicamentosas, entre otro tipo de problemas relacionados.

Según la OPS (Organización Panamericana de la Salud), la farmacovigilancia busca asegurar que la relación beneficio-riesgo se mantenga favorable a largo de todo el ciclo de vida

del medicamento, es decir, desde que se autoriza, hasta que se retira del mercado o se interrumpe su producción. La farmacovigilancia comprende diversas actividades de salud pública de análisis y gestión del riesgo que contribuyen al uso racional de los medicamentos. Así, la identificación, cuantificación y evaluación de los riesgos asociados con el uso de los medicamentos, pueden evitar o minimizar el daño a los pacientes y adoptar las medidas necesarias, poniendo en marcha, si fuese preciso, medidas reguladoras<sup>1</sup>.

La farmacovigilancia no sólo trata de identificar las reacciones adversas, existe toda una documentación que debe ser presentada periódicamente, de informes que se realizan, mientras el medicamento está en desarrollo, o cuando se están realizando estudios clínicos, así como cuando el fármaco ya se encuentra comercializado.

La Red puntos focales en farmacovigilancia, en las Américas, promueve el intercambio de información, recursos y experiencias entre las autoridades regulatorias nacionales, para fortalecer la vigilancia de la seguridad de los medicamentos en la Región. Lleva a cabo sesiones de discusión periódicas sobre información emergente, realiza actividades y conforma grupos de trabajo para fortalecer las capacidades de vigilancia de seguridad de los medicamentos y estimula la colaboración entre autoridades regulatorias nacionales para fortalecer la vigilancia de la seguridad de los medicamentos en la Región<sup>1</sup>.

Es importante tener en cuenta la existencia de Red de puntos focales, ya que es una manera de identificar algunos otros problemas relacionados a los fármacos, que suceden en otras regiones que pueden ayudar a la solución de otros problemas similares, así como la discusión de reportes entre las autoridades reguladoras.

Por otro lado, la farmacovigilancia tiene un papel importante en la educación y la comunicación. Al proporcionar información actualizada y precisa sobre los riesgos de los medicamentos, ayuda a médicos y pacientes a tomar decisiones informadas. Esto es central en un

mundo donde la información (y a veces la desinformación) está al alcance de la mano, asegurando que las decisiones de salud se basen en datos confiables y no en rumores o miedos infundados<sup>2</sup>.

## **1.2 Justificación**

El presente trabajo de investigación tiene relevancia en el sector de la salud, debido a que la mayoría de la población no tiene conocimiento sobre qué es farmacovigilancia o decide pasarlo por alto, sin saber el gran beneficio que sería, que todos los profesionales de la salud, reportaran los efectos secundarios de los distintos medicamentos que estos mismos prescriben, de igual manera informar a los pacientes sobre la relevancia de la farmacovigilancia y como esta ayudaría a mejorar la calidad de vida de los pacientes ya que, con base en esto, se desarrollarían estudios para la disminución de los efectos adversos.

Se menciona qué una reacción adversa a un medicamento (RAM), es toda aquella respuesta nociva, no deseada y no intencionada, que se produce tras la administración de un fármaco, dosis utilizadas habitualmente en la especie humana para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad y las derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de los medicamentos (utilización fuera de los términos de la autorización de comercialización y errores de medicación)<sup>4</sup>.

Conviene diferenciar RAM, de evento adverso, ya que no todos los casos son lo mismo. En el caso de la RAM existe la sospecha de que el evento indeseable que ha tenido lugar, ha sido causado por el medicamento (hipoglucemia tras la administración de insulina), mientras que en el evento adverso no es necesario que haya una relación causal con los medicamentos administrados (por ejemplo, traumatismo por caída brusca de una persona que estaba tomando antihipertensivos)<sup>4</sup>.

El Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH) es único, al reunir a las autoridades reguladoras y la industria farmacéutica para discutir aspectos científicos y técnicos de los productos farmacéuticos y desarrollar directrices ICH. Desde su creación en 1990, la ICH ha evolucionado gradualmente para responder a desarrollos cada vez más globales en el sector farmacéutico y estas directrices de la ICH son aplicadas por un número, cada vez mayor, de autoridades reguladoras. La misión de ICH es lograr una mayor armonización en todo el mundo para garantizar que se desarrollen, registren y mantengan medicamentos seguros, eficaces y de alta calidad de la manera más eficiente, en cuanto a recursos y cumpliendo con altos estándares<sup>5</sup>.

A pesar del rol central de la farmacovigilancia en la salud pública, los errores en la medicación son una realidad preocupante, con consecuencias que pueden variar, desde leves hasta potencialmente mortales. Los errores más comunes incluyen la prescripción incorrecta de medicamentos, que puede ocurrir por diversas razones, como la falta de conocimiento sobre interacciones medicamentosas o la confusión causada por nombres de medicamentos similares. Estos errores pueden llevar a reacciones adversas graves, afectando la recuperación del paciente y, en algunos casos, provocando complicaciones adicionales<sup>2</sup>.

Además, los errores en el diagnóstico pueden tener consecuencias devastadoras, llevando a tratamientos inadecuados y retrasando la recuperación. De igual forma, los errores durante procedimientos quirúrgicos, aunque menos frecuentes, pueden ser particularmente graves, incluyendo complicaciones postoperatorias que podrían haberse evitado con una planificación y ejecución más cuidadosas<sup>2</sup>.

Con la información clasificada, se realizará material educativo sobre los reportes de seguridad PBRER para que este sea utilizado por distintos grupos de trabajo de farmacovigilancia, que sea de fácil comprensión, esto con el objetivo de lograr comprender las secciones que deben llevar dichos reportes de seguridad, así como el procedimiento para realizar el reporte.

La búsqueda de información se hará aplicando todos los conocimientos obtenidos durante el transcurso del internado en el Departamento de Safety, el cual se encarga de la Farmacovigilancia de la industria farmacéutica Pfizer, procurando llevar un control sobre los medicamentos que son parte de la empresa y las reacciones adversas que estos presentan, además se brindó información, por parte del personal, para tener los documentos necesarios relacionados con los reportes de seguridad.

La importancia de la investigación se centra en la búsqueda de información relevante sobre los reportes de seguridad PBRER, para que los profesionales de salud tengan conocimiento sobre las situaciones esta índole y los informes que deben ser desarrollado, por lo cual se realizará material visual en donde se detalle todo, con el objetivo al que fue realizado, que consiste en que la población comprenda el proceso para realizar un reporte de seguridad, así como las secciones que este mismo debe presentar.

Se pondrán en práctica los aprendizajes recibidos durante todo el transcurso de la carrera de Licenciatura en Farmacia, junto con lo nuevo aprendido en la industria de Pfizer para la realización del trabajo final de graduación. A nivel académico se pretende que este trabajo sirva como guía y aumente el conocimiento sobre la importancia de realizar un reporte de seguridad PBRER y en la correcta toma de decisiones que esta conlleva.

### **1.3 Objetivos**

#### **1.3.1 Objetivo general:**

**1.3.1.1** Generar materiales educativos de farmacovigilancia, mediante la revisión de guías ICH (International Conference on Harmonization), para uso de diversos grupos de trabajo de Farmacovigilancia de Latinoamérica.

### **1.3.2 Objetivos específicos:**

**1.3.2.1** Identificar las secciones que deben contener los reportes de seguridad PBRER, a partir de la revisión de la guía ICH, para la elaboración del material educativo.

**1.3.2.2** Confeccionar un procedimiento, a partir de la guía ICH sobre reportes de seguridad PBRER, para la elaboración de material educativo.

**1.3.2.3** Elaborar material visual explicativo con la información recopilada de los reportes de seguridad PBRER, para su uso en actividades educativas, por distintos grupos de farmacovigilancia en Latinoamérica.

## **CAPITULO II- MARCO REFERENCIAL**

## **2. Marco referencial**

### **2.1 Farmacovigilancia**

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define a la Farmacovigilancia como “la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud, relacionado con ellos”<sup>6</sup>. Durante los ensayos clínicos para el desarrollo de un nuevo medicamento y antes de su comercialización, este es administrado a un número muy limitado de pacientes, durante un período de tiempo corto y de manera muy controlada. Sin embargo, una vez comercializados, se utilizan en grupos poblacionales mucho más amplios como: ancianos, niños, embarazadas, pacientes con otras patologías y otros tratamientos, en los que pueden aparecer contraindicaciones y/o reacciones adversas, a veces graves, que no se descubrieron en las fases anteriores a la comercialización por su baja frecuencia de aparición, porque estos grupos de pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos<sup>6</sup>.

### **2.2 Reacciones Adversas a Medicamentos**

Una reacción adversa a un medicamento (RAM), es toda aquella respuesta nociva, no deseada y no intencionada que se produce tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad y las derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de los medicamentos (utilización fuera de los términos de la autorización de comercialización y errores de medicación). Las RAM pueden ser leves, graves o incluso mortales, así como estar relacionadas o no, con la dosis del medicamento. Además, según la frecuencia de aparición, pueden ser muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos conocidos)<sup>4</sup>.

### **2.3 Autoridad reguladora**

Una Autoridad Regulatoria es la encargada de establecer y mantener las reglas, leyes y políticas necesarias para asegurar que los medicamentos sean seguros, eficaces y cumplan con las especificaciones de calidad ofrecidas. En algunos casos, la autoridad reguladora puede variar en sus reglas o leyes, según el país o región en la que se realizará la comercialización del medicamento, recordando que algunas de las actividades que realizan son el registro y autorización para la comercialización, concesión de licencias, vigilancia y control del mercado, farmacovigilancia, fiscalización de ensayos clínicos, inspección de las prácticas de manufactura, pruebas de laboratorio, liberación de lotes, vigilancia y seguimiento de la seguridad de los productos en el mercado<sup>11</sup>.

### **2.4 ICH (International Conference on Harmonization).**

El Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH) es único, al reunir a las autoridades reguladoras y la industria farmacéutica para discutir aspectos científicos y técnicos de los productos farmacéuticos procedentes de Europa, Estados Unidos y Japón. Desde su creación en 1990, la ICH ha evolucionado, gradualmente, para responder a desarrollos cada vez más globales, en el sector farmacéutico y estas directrices de la ICH, son aplicadas por un número, cada vez mayor, de autoridades reguladoras<sup>5</sup>.

Según Elizabeth Montpart <sup>13</sup>, esta armonización, a escala casi mundial, pretende conseguir un doble beneficio: la racionalización en el uso de recursos animales, humanos y también materiales para el desarrollo de nuevos medicamentos y la reducción del tiempo de disposición de un nuevo medicamento en el mercado.

Elizabeth Montpart hace mención sobre la ICH:

La ICH consigue un acercamiento de las tres regiones haciendo posible la identificación de temas donde existen divergencias que hay que armonizar y el establecimiento de un método de trabajo común para la elaboración de recomendaciones o guías comunes para la industria farmacéutica y las autoridades reguladoras. Los temas escogidos para la armonización se engloban dentro de tres categorías que corresponden a los criterios, basándose en los cuales se autoriza un nuevo medicamento: calidad, seguridad y eficacia<sup>13</sup>.

## **2.5 PBRER (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report)**

Un PBRER, es un documento de farmacovigilancia que expone la evaluación del beneficio-riesgo de un medicamento y que los Titulares de Autorización de Comercialización (TAC), presentan, de forma periódica, durante la fase de Post-Autorización. Este documento permite hacer una comparación con el perfil de seguridad previo e incorporar toda la nueva información disponible, incluyendo datos sobre eficacia y efectividad. Los PBRER son enviados de forma periódica para que la EMA pueda obtener información variada y poder así, actualizar el perfil de seguridad de un medicamento. A través de esta estrategia, la EMA es capaz de desarrollar una gran base de datos de la que poder extraer información objetiva y mediante un análisis exhaustivo, establecer medidas tempranas en el caso de identificar algún riesgo<sup>8</sup>.

## **CAPITULO III- MARCO METODOLÓGICO**

### **3. Metodología**

En esta sección se va a desarrollar la estrategia que será parte de la elaboración del trabajo final investigativo, mientras se desarrolla el tiempo del internado, cumpliendo con el fin de los objetivos propuestos. Dicho enfoque se realizará con la búsqueda de información presente en las guías ICH en los que se desarrolle la información relevante sobre los reportes de seguridad PBRER.

#### **3.1 Especificación operacional de las actividades y tareas a realizar**

Para realizar el trabajo investigativo, primeramente, se realizó una inducción en donde se explicó el uso de la plataforma de farmacovigilancia ARGUS de Pfizer, se llevaron a cabo unos entrenamientos en donde se detalla información sobre el uso de la plataforma, las distintas reacciones adversas, así como su respectiva severidad, qué hacer cuando un caso no cumple con los requerimientos para ser reportado, entre otros aspectos.

Seguidamente, se conversó con los officers de la empresa, por medio de una reunión virtual para aclarar el enfoque que va a tener la investigación, los documentos de donde se extraerá la información y métodos didácticos que se usarán para transmitir la información. Acordando hacer un video explicativo que contenga la información importante de las guías ICH que mencionen los PBRER (Periodic Benefit- Risk Evaluation Report).

Una vez delimitado el tema, se procederá a leer e interpretar los documentos presentes en la página oficial de la ICH, para definir cuáles están relacionados con los reportes de seguridad PBRER (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report), una vez identificadas las guías, se procederá a realizar un procedimiento de la elaboración de dicho reporte, finalizado eso, se realizará la presentación que servirá de base y se grabará el material explicativo

## **3.2 Métodos y Técnicas para utilizar**

### **3.2.1 Tipos de estudio**

#### **3.2.1.1 Según propósito**

El presente trabajo investigativo tiene el propósito de ser una investigación institucional, al brindar un material visual explicativo, en donde se especifica las secciones requeridas en un reporte de seguridad PBRER. Se identificó el tipo de investigación, según lo propuesto por Parreño Urquizo A., en la Metodología de Investigación en Ciencias de la Salud, donde aclara que “la investigación institucional se utiliza cuando una institución le interesa o solicita la investigación de un problema, por apoyar a la comunidad o trabajo de una asignatura o tesis”<sup>12</sup>.

#### **3.2.1.2 Según el método de investigación**

El método investigativo utilizado para la recolección de información es deductivo. al ser “aquel que va de hechos generales a particulares”<sup>12</sup>. Desde el conocimiento general sobre la farmacovigilancia y las clasificaciones de las reacciones adversas, hasta la identificación de secciones y el procedimiento de un PBRER. Usando como referencia las guías ICH que hagan mención, tanto de la farmacovigilancia en general, así como sobre información de la elaboración de los reportes de seguridad.

#### **3.2.1.3 Según la técnica de investigación**

Para la extracción de la información, se hará una investigación conjunta que incluye revisión bibliográfica y de campo, según Parreño Urquizo A<sup>12</sup>, donde se pretende clasificar toda aquella información de relevancia relacionada a la elaboración de los documentos

necesarios para presentar el reporte de seguridad PBRER, encontrada en los documentos de Farmacovigilancia, presentes en la ICH (International Conference on Harmonization).

#### **3.2.1.4 Según el lugar de la investigación**

Al ser una investigación de campo que “se realiza fuera de un lugar acondicionado, es decir, aquel lugar donde ocurren los hechos”<sup>12</sup>, su desarrollo se basará en la empresa en donde se realiza el internado, es decir, la industria Pfizer, la cual además, brindó el apoyo para la búsqueda de información para el material educativo, esta se describe con lo que Parreño menciona, ya que se realizará un material educativo que será utilizado por distintos grupos de trabajo de Latinoamérica, que es un lugar fuera de la empresa.

#### **3.2.1.5 Según la relación al tiempo**

La información brindada se va a realizar de manera prospectiva, según Parreño Urquizo A.<sup>12</sup>, esta es cuando se registran los hechos, según van ocurriendo. Al identificar las secciones y junto con esto confeccionar un procedimiento sobre los reportes de seguridad PBRER para así elaborar el material visual explicativo para su implementación en distintos grupos de farmacovigilancia de Latinoamérica.

#### **3.2.1.6 Según la secuencia del estudio**

Pretende tener un orden transversal al “estudiar las variables de manera simultánea en un determinado tiempo”<sup>12</sup>, se estudiarán las secciones que deben contener los reportes de seguridad PBRER. Una vez contemplado esto, se procederá a realizar un procedimiento para la elaboración de un reporte de seguridad PBRER, esto aplica para lo descrito, según Parreño, ya que se consideran los distintos documentos presentes en la página oficial de la ICH, para delimitar cuáles son los requeridos para la elaboración del proyecto, en los cuales, aplique la formulación de un reporte de seguridad.

### **3.2.1.7 Según la relación con el problema**

Parreño Urquiza A. menciona que

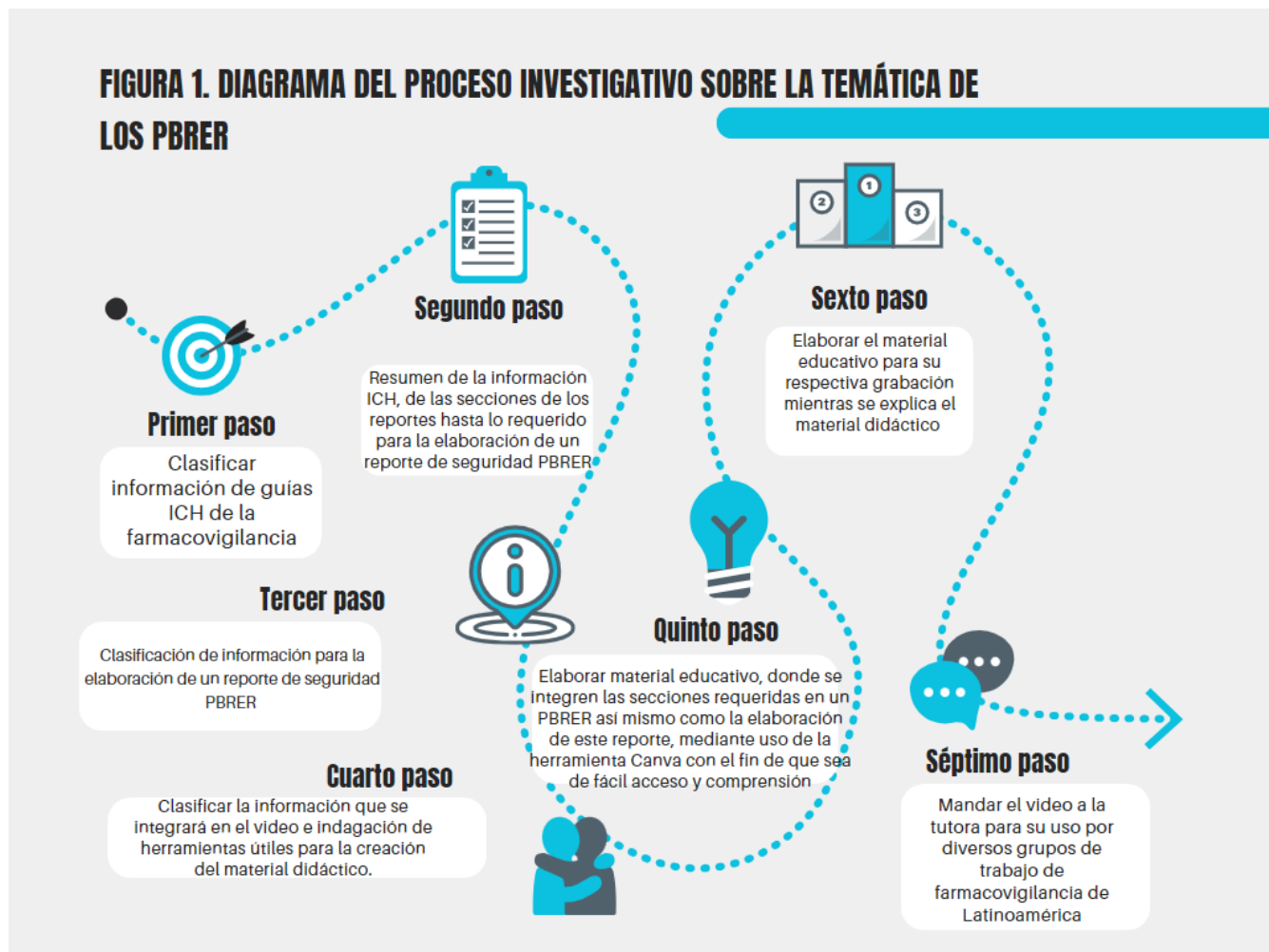
Se enfoca netamente a responder características de cómo es o como está tal o cual situación respecto a un problema o variable, permitiendo la descripción de propiedades químicas o físicas de sustancias, frecuencia con la que ocurre un fenómeno, prevalencia o incidencia en una población o grupo estructurado<sup>12</sup>.

Esta definición corresponde a un estudio descriptivo, aplicable a algunas situaciones que requieren poner en valoración el riesgo o beneficio de la ingesta del medicamento y que procede a la elaboración o la necesidad de visualizar algún reporte de seguridad PBRER, por lo cual, es donde aplica la elaboración del procedimiento del reporte para una mejor comprensión y accesibilidad.

### **3.2.1.8 Criterios para la selección del tipo de estudio**

Para cumplir con los objetivos de la investigación se realizará una búsqueda de información en las guías ICH, así como se utilizarán plataformas como Canva para la realización del material visual explicativo para así facilitar la comprensión de los reportes de seguridad PBRER, como se detalla a continuación:

Figura 1. Diagrama del proceso investigativo sobre la temática de los PBRER



Fuente: elaboración propia

En la figura 1, se observan las actividades realizadas para la obtención de información usada en la investigación, lo primero que se realizará es la clasificación de la información de las guías ICH, en donde se hará mención de la farmacovigilancia, específicamente de los PBRER. Seguidamente, una vez leídas las guías, se resumirán los aspectos importantes de los reportes, posterior a eso, se clasificará, según las características necesarias, después se buscará la herramienta para realizar el material, que al final será Canva,. Una vez realizado esto, se montará la presentación y se grabará el respectivo video.

## **3.2 Universo y Muestra**

### **3.2.1 Definición y características del universo y la muestra**

Para esta investigación, el Universo se considerará a todos aquellos países en los que la empresa Pfizer se desempeña, siendo algunas de estos Canadá, Estados Unidos, entre otros, por lo cual, se reduce a una muestra de los países de Latinoamérica. La muestra es un “subconjunto o parte del universo extraído por un procedimiento técnico”<sup>12</sup>, por lo que se espera que sea un material explicativo que se pueda aplicar en la región de Latinoamérica, para profesionales de la salud, dicha población considerada como muestra, pues se espera que tengan información relevante y clara en donde se pueda informar sobre temas de los reportes de seguridad PBRER (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report)

### **3.2.2 Tipos de muestreo**

#### **3.2.2.1 Muestreo no probabilístico**

Se categoriza como muestreo no probabilístico al seleccionar los elementos del estudio bajo criterios del investigador, las muestras no son numéricas, ni se someten a cálculos de validación<sup>12</sup>. Lo que se intenta realizar es un muestro mediante la clasificación de información importante sobre los reportes de seguridad PBRER, que resuma las secciones y el procedimiento requerido para realizar el reporte, el cual se puede implementar en diversos grupos de trabajo de farmacovigilancia de Latinoamérica.

Dentro de este tipo de muestreo, existen subclasificaciones, por lo cual, se determinó que la que calificaba para la investigación son las muestras intencionadas, ya que Parreño Urquizo A, indica que “el investigador conoce la población y sus elementos que pueden usarse para escoger los casos que se incluirán en la muestra, decide la selección de la variedad más grande de personas que respondan”<sup>12</sup>. Se cumple lo anterior al buscar información que será aplicada a

una población específica que, en este caso, son los profesionales de la salud, el cual facilitará la comprensión de las secciones y el procedimiento de los PBRER.

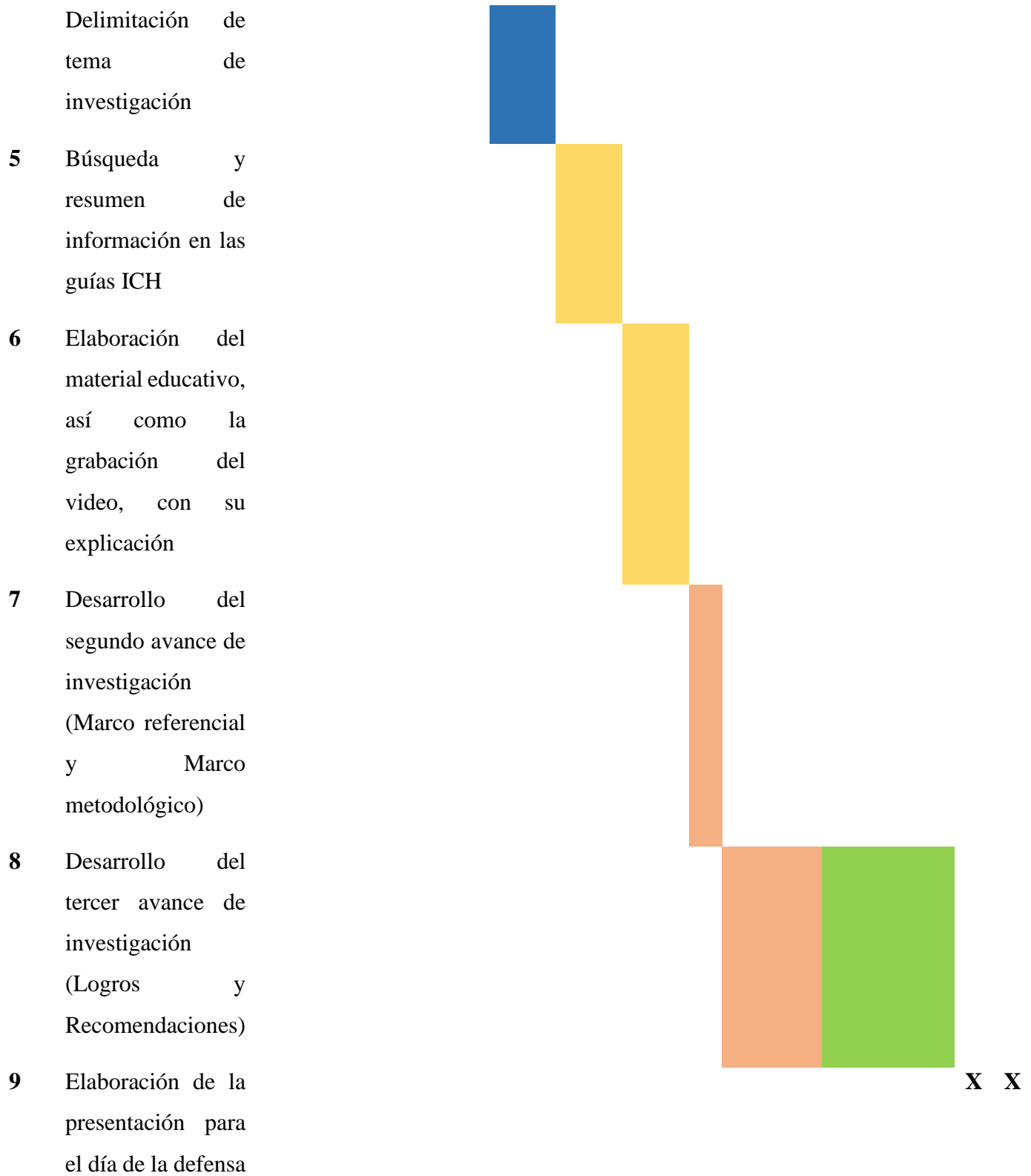
### **3.3 Determinación de los plazos o calendario de actividades (Cronograma)**

Para la elaboración del presente trabajo, se requirió realizar distintas acciones para un mejor orden y comprensión, según lo requerido para el trabajo y su respectiva entrega a la Universidad, con ese fin, se realizó un cronograma de actividades, el cual será detallado a continuación, todas aquellas líneas con color fueron realizadas hasta la fecha, mientras que las X representan las actividades faltantes.

**Tabla 1. Cronograma de actividades para el desarrollo del trabajo final de graduación**

Meses del bloque II

Actividades por realizar		Enero					Febrero				Marzo				Abril				Mayo				Junio							
No.	Semana	1	2	3	4	5	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
1	Presentación de la oficina, recibimiento de equipo necesario y trainings sobre la plataforma ARGUS de Pfizer.																													
2	Realización del Assessment para la aprobación del uso de la plataforma																													
3	Elaboración del primer avance (Portada, Introducción, Justificación, Objetivos)																													
4	Inicio del procesamiento de casos de Action ítems y Case Closures.																													



Fuente: elaboración propia, 2024

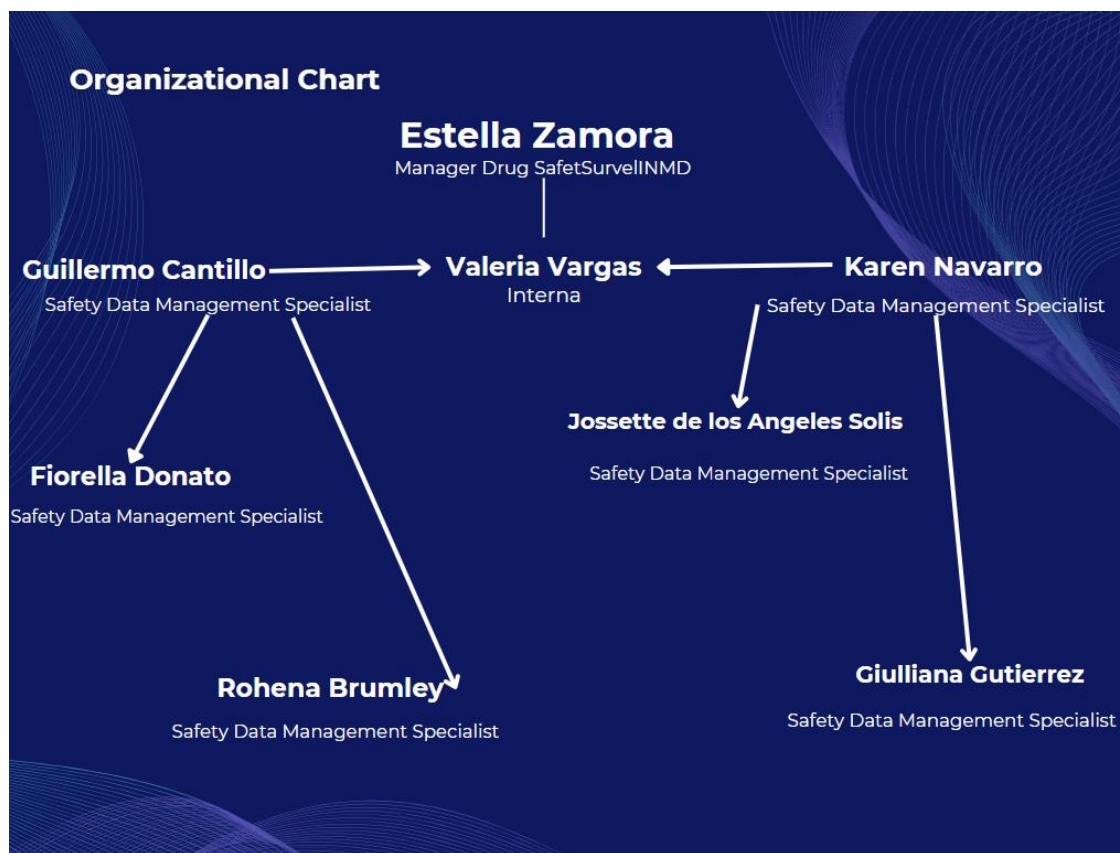
### **3.4 Determinación de los recursos necesarios**

Con el fin de cumplir con los objetivos propuestos en esta investigación, se brindó ayuda, por parte del personal de la empresa, para la búsqueda de la información, además de eso se utilizó la aplicación de Word para resumir la información que sería implementada en el material educativo, posterior a eso, por medio de la página Web de Canva, se procedió a montar la presentación que se usaría como base para el video y por último, se utilizó la aplicación de Zoom para proceder con la grabación del video.

### **3.5 Estructura organizativa y de gestión de proyectos y prácticas**

En este apartado se mencionará la estructura organizativa, en donde se incluye al tutor, el interno y todo aquel personal que fue requerido para la capacitación de la plataforma de farmacovigilancia. Para una mejor comprensión se realizará una figura, la cual simplificará dicha explicación:

**Figura 2. Estructura organizativa**



Fuente: elaboración Propia, 2024

En la figura 2 se puede visualizar la estructura organizativa de todo aquel personal que fue parte de las capacitaciones para el manejo de la plataforma y los distintos casos que se desarrollarían en el internado, primeramente, Estella Zamora, la cual es la Jefatura y la respectiva tutora. También se encuentran Fiorella Donato, Rohena Brumley y Giulliana Gutierrez, las cuales fueron parte de los onboarding sobre los casos que se presentan en la empresa, tales como los casos de vacuna, casos fatales, etc. Al igual Guillermo Cantillo, quien fue el encargado de revisar el assessment y brindó apoyo a las dudas que surgieron. Por último, se encuentran Karen Navarro y Josette de los Angeles Solis, quienes se encargaron de brindar la capacitación sobre el procesamiento de casos de Case Closure y Action Items, así como la resolución de las dudas que surgían.

### **3.6 Factores externos condicionantes o prerrequisitos para el logro de los efectos e impacto del proyecto o práctica**

Para la elaboración del proyecto de investigación, se recibió el apoyo del equipo Safety, específicamente del personal de Safety Data Management Specialist, los cuales fueron los encargados de dar todas las capacitaciones requeridas para el uso de la plataforma, así como la evacuación de dudas que iban surgiendo en el proceso. Además, se recibió el contacto de la directora de la DSU de Costa Rica para el recurso de la información que sería requerida para el material visual explicativo. Al igual que la ayuda de la tutora, con respecto a las dudas que surgieron en la elaboración del proyecto y la resolución de inconvenientes que se fueron presentando.

## **CAPITULO IV- LOGROS Y RECOMENDACIONES**

## **4.1 Logros**

En este capítulo del trabajo de investigación, se demuestra la forma como se obtuvieron los resultados propuestos, a partir de la ejecución de los objetivos, dando esta sección toda la información requerida sobre las secciones que contiene un reporte de seguridad PBRER, así como el procedimiento para la elaboración de este reporte, toda esta información, la cual fue requerida para la elaboración del material educativo, que será utilizado a nivel de Latinoamérica.

### **4.1.1 Identificar las secciones que debe contener los reportes de seguridad PBRER a partir de la revisión de la guía ICH para la elaboración del material educativo**

Con respecto al primer objetivo propuesto, se leyó e interpretó las guías existentes en la página oficial de la ICH, una vez realizado eso, se tomaron en cuenta los documentos en los que se menciona el proceso de farmacovigilancia en general, realizando un resumen de lo requerido de este mismo, para la comprensión de los documentos relevantes con los reportes de seguridad PBRER, para así tener una mejor comprensión sobre las secciones que en estos reportes se presentan.

#### **4.1.1.1 Clasificación de reacciones adversas**

Las reacciones adversas se clasifican según su gravedad, las cuales se clasifican en mortal, esta se considera que conduce directa o indirectamente a la muerte del paciente. Seguidamente está la clasificación grave que es cuando la reacción amenaza directamente la vida del paciente, por otro lado, se encuentra la reacción moderada cuya definición es que la reacción provoca hospitalización o atención en el Servicio de Urgencias o bien baja laboral o escolar, sin amenazar directamente la vida del paciente. Y por último, leve, que es cuando se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento<sup>14</sup>.

Por otro lado, Avedillo<sup>14</sup>, hace mención que las reacciones adversas también se clasifican según su tipo, estas se clasifican como tipo A: Aumentada, tipo B: Bizarra, tipo C: Crónico, tipo D: Delayed (Retardada), tipo E: End of treatment (Efecto rebote), tipo F: Foreign (Externo).

Avedillo Ana menciona:

Las reacciones tipo A, Aumentada, son aquellas reacciones cuyos efectos están relacionados con el mecanismo de acción del fármaco y por lo tanto son predecibles. Son el resultado de una respuesta aumentada a la dosis administrada debida a alteraciones farmacéuticas, farmacocinéticas o farmacodinámicas. Normalmente son dosis – dependientes y suelen desaparecer tras la reducción de la dosis. Producen baja mortalidad y alta morbilidad y son las reacciones adversas más frecuentes. Algunos ejemplos de RAM tipo A son las hemorragias producidas por anticoagulantes como la heparina, hipotensión por los antihipertensivos (IECA) y leucopenia y disminución en la resistencia a las infecciones con antineoplásicos e inmunosupresores como el metotrexato<sup>14</sup>.

Como se logra visualizar, la clasificación tipo A, suele ser la más común y una de las más fáciles de corregir, ya que es dosis-dependiente, esto sirve de referencia, pues al poder corregirse y no ocasionar efectos adversos que causen la mortalidad, se sobreentiende que no es necesario realizar un informe acelerado.

Avedillo Ana hace mención:

Las reacciones tipo B, Bizarra, son aquellas RAM no relacionadas con los efectos farmacológicos del fármaco y por lo tanto impredecibles. Raramente son dosis – dependientes y se producen con menos frecuencia que las de tipo A. Producen baja morbilidad y alta mortalidad y remiten tras la retirada del medicamento. El mecanismo que produce la RAM suele ser inmunológico (anafilaxia por sulfamidas y penicilinas) o las propias variaciones genéticas del paciente (hemólisis tras la administración de

antipalúdicos en pacientes con déficit de la enzima eritrocitaria glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa<sup>14</sup>.

En esta clasificación se pueden identificar las diferencias entre las reacciones tipo A, contra la B, en donde se identifica que al ser una reacción inesperada, se vuelve más difícil de manejarla y por eso aumenta la mortalidad de los pacientes, esto conllevaría a la elaboración de informes acelerados para poder realizar un seguimiento de la reacción.

Avedillo Ana menciona:

Las reacciones tipo C, Crónico, son aquellas que se producen como consecuencia de la administración de tratamientos largos y continuos. Son conocidas y predecibles y se producen por mecanismos adaptativos celulares. Algunos ejemplos son la farmacodependencia a benzodiazepinas (lorazepam), la nefrotoxicidad crónica por analgésicos y la discinesia tardía por neurolepticos (sulpirida). En el caso de la dependencia se crea una conducta condicionada que lleva a la utilización del fármaco tanto para alcanzar un efecto positivo como para evitar el síndrome de abstinencia<sup>14</sup>.

Para esta clasificación, suele ser más complicado buscar una solución, ya que son de medicamentos de uso crónico, por lo cual, los pacientes no pueden dejar de tomarlo de la noche a la mañana, así como el aumento del riesgo de casos de dependencia farmacológica, que se dan en esta clasificación.

Avedillo Ana también menciona:

Las reacciones tipo D, Retardada, son aquellas RAM que aparecen tiempo después de haber suspendido la medicación (días, meses o incluso años) en los pacientes e incluso en sus hijos. Algunas de ellas son la carcinogénesis por inmunosupresores (azatioprina) y la teratogénesis por antineoplásicos, talidomida y tetraciclinas<sup>14</sup>.

La mayor problemática con este tipo de reacción, se basa en encontrar cuál fue el fármaco específico que causa dicho efecto secundario, esto más que todo en pacientes polimedicados, para que un caso sea notificado y validado se debe presentar un fármaco en específico, así como el efecto que causó, es por esto que las reacciones tipo D son las más difíciles de identificar.

Avedillo Ana menciona:

Las reacciones tipo E, Efecto rebote, corresponden a aquellas RAM que aparecen tras la supresión brusca del medicamento. Por ejemplo, las convulsiones por retirada brusca de anticonvulsivantes (fenobarbital) y el insomnio como consecuencia de la suspensión abrupta de las benzodiazepinas (Lorazepam)<sup>14</sup>.

Para esta reacción es importante identificar cuál fue el motivo de la suspensión abrupta del medicamento, lo cual puede ser debido a un error de medicación, esto quiere decir que el fármaco ocasionó un efecto secundario por una mala administración, ya sea por parte del paciente, del farmacéutico o del médico.

Por último, se encuentran las reacciones tipo F, “Las reacciones tipo F, Externas, son aquellas reacciones originadas por agentes ajenos al principio activo del medicamento, tales como excipientes, impurezas o contaminantes”<sup>14</sup>.

Estas clasificaciones demuestran la importancia de la farmacovigilancia y la correcta interpretación de estas, reacciones adversas que deben ser consideradas en la toma de decisiones de los reportes de seguridad PBRER. Ya que con estas clasificaciones sabremos que, si se hace mención de una reacción tipo A, la valoración de riesgo-beneficio es más favorable al ser dependiente de la dosis, mientras que por otro lado, las reacciones tipo E, suelen ser más difíciles de manejar, pues podrían generar consecuencias mayores.

#### **4.1.1.2 E1 La seguridad clínica de medicamentos utilizados en tratamiento a largo plazo**

El objetivo del E1 es presentar un conjunto aceptado de principios para la seguridad y evaluación de medicamentos destinados al tratamiento a largo plazo (crónico o repetido), uso intermitente durante más de 6 meses) de enfermedades que no ponen en peligro la vida. Se espera que la evaluación durante el desarrollo clínico de un fármaco caracterice y cuantifique el perfil de seguridad de un medicamento, durante un período de tiempo razonable y consistente con el uso previsto a largo plazo del medicamento. Por lo tanto, la duración de la exposición a la droga y la relación, tanto con el tiempo como con la magnitud de la aparición de eventos adversos, son consideraciones importantes para determinar el tamaño de la base de datos, necesaria para lograr tales objetivos<sup>15</sup>.

A los efectos del E1, es útil distinguir entre datos clínicos sobre eventos adversos a medicamentos (EAM), derivados de estudios de menor duración de exposición y datos de estudios de mayor duración, que frecuentemente no están controlados al mismo tiempo. Se espera que las tasas de eventos a corto plazo (incidencia acumulada de 3 meses de alrededor del 1%) estará bien caracterizado.

Eventos donde la tasa de ocurrencia cambia durante un período de tiempo más largo, puede ser necesario caracterizar, dependiendo de su gravedad e importancia para la evaluación riesgo-beneficio del medicamento<sup>15</sup>. Esto debido a que si existen aumentos de una reacción adversa, se pueden realizar estudios a profundidad, en conjunto con reportes de seguridad PBRER, para así lograr una toma de decisión adecuada en futuras intervenciones.

#### **4.1.1.3 E2A: gestión de datos de seguridad clínica: definiciones y estándares para informes acelerados**

Todas las reacciones adversas a medicamentos (RAM), que son tanto graves como inesperadas, son sujeto a informes acelerados. Esto se aplica a informes de fuentes espontáneas y de cualquier tipo de investigación clínica o epidemiológica, independiente del diseño o propósito, la notificación acelerada de reacciones que sean graves pero esperadas, normalmente será inadecuado. La presentación de informes acelerados tampoco es apropiada para sucesos graves causados por investigaciones clínicas que se consideran no relacionadas con el producto del estudio, ya sea el evento es esperado o no<sup>16</sup>.

Hay situaciones, además de informes de casos únicos de eventos adversos "graves" o reacciones que puedan requerir una comunicación rápida a las autoridades reguladoras; en las cuales, se debe aplicar el criterio médico y científico apropiado para cada situación. En general, información que pueda influir materialmente en la evaluación beneficio-riesgo de un medicamento o que sería suficiente para considerarlo, cambios en la administración del medicamento o en la conducta general de una clínica<sup>16</sup>.

Con base en esta documentación, sirve de ayuda poder identificar cuando se debe realizar un reporte acelerado mientras que el medicamento aún se encuentre en estudios clínicos, para esto se procedió a la realización de la Tabla 2, en donde se resume que situaciones ocupan una comunicación rápida con las autoridades.

**Tabla 2. Situaciones que requieren comunicación rápida a las autoridades**

Situación	Descripción
Reacción adversa grave esperada	Un aumento en la tasa de aparición que es considerado clínicamente importante.

Peligro importante	Específicamente, para la población de pacientes, como la falta de eficacia con un medicamento utilizado en el tratamiento de enfermedades potencialmente mortales.
Hallazgo importante	Esta se realiza cuando surge un hallazgo importante de seguridad de un estudio en animales recientemente completado (como carcinogenicidad)

Fuente: elaboración propia, tomado de la referencia 16.

En la tabla anterior, se detallan las principales situaciones que conlleva a la elaboración de un reporte acelerado, las tres principales son las reacciones adversas graves esperadas, que es cuando empieza a haber un aumento de casos que puede desencadenar a la detención del estudio clínico. También se encuentran los peligros importantes que es cuando el medicamento no está cumpliendo con su función para una patología grave y por último, los hallazgos importantes que se basa en los estudios que se realizan en animales y los resultados que estos están presentando.

#### **4.1.1.4 E2B (R3): gestión de datos de seguridad clínica: elementos de datos para la transmisión de informes de seguridad de casos individuales (ICSR)**

Se han identificado que los elementos de datos para la transmisión de informes son, el establecimiento de un buzón ICH para recibir consultas sobre implementación, para las cuales, la ICH preparará respuestas, la finalización de un Proceso de Control de Cambios para documentos en la Implementación Paquete de guía, mantenimiento de documentos técnicos relacionados con E2B(R3), monitoreo de las implementaciones regionales y la necesidad de abordar posibles inconsistencias en los mensajes, definición de códigos E2B(R3) según sea necesario, obtener listas de términos e identificadores de Organizaciones de Mantenimiento, aplicar y mantener cualquier restricción necesaria, consistente con los requisitos E2B(R3) y por último, crear documentación inicial para el uso de ID/términos a los que se hace referencia en E2B(R3)<sup>17</sup>.

Esta documentación busca disminuir todas aquellas inconsistencias, dudas y problemas que surgen a la hora de realizar transmisión de datos que serán utilizados a la hora de elaborar un informe de seguridad de casos individuales y así presentar la información completa requerida por la ICH.

#### **4.1.1.5 E2C (R2) informe periódico de evaluación beneficio-riesgo**

El Informe Periódico de Evaluación Riesgo-Beneficio (PBREER), descrito en el documento E2C, pretende ser un estándar común para la presentación de informes periódicos de evaluación riesgo-beneficio de los productos comercializados (incluidos medicamentos aprobados que están bajo estudio adicional) entre las regiones de la ICH. Cuando se aprueba la comercialización de un nuevo medicamento, se requiere la demostración de su seguridad y eficacia, generalmente se basa en datos de un número limitado de pacientes, muchos de ellos estudiados bajo un ambiente controlado, condiciones de los ensayos aleatorios. A menudo, los subgrupos de mayor riesgo y los pacientes con enfermedades concomitantes que requieren el uso de otros medicamentos están excluidos de los ensayos clínicos y los datos de tratamiento a largo plazo, son limitados<sup>18</sup>.

Esta documentación es para armonizar la información que se presenta en el informe de seguridad PBREER, el cual se realiza una vez que el fármaco se está comercializando y así poder ver el desempeño de este, así como los efectos secundarios, o la falta de eficacia del fármaco en estudio.

Además, los pacientes en los ensayos son monitoreados de cerca para detectar evidencia de eventos adversos. En la práctica, el seguimiento es menos intensivo y se trata a una gama más amplia de pacientes (edad, comorbilidades, medicamentos, anomalías genéticas) y se pueden observar eventos demasiado raros para ocurrir en ensayos clínicos (p. ej., lesión hepática grave). Estos factores subyacen a la necesidad de seguir analizando las cuestiones de seguridad pertinentes

de eficacia, la información durante todo el ciclo de vida de un medicamento: con prontitud, a medida que se produzcan hallazgos importantes (y periódicamente) para permitir una evaluación general de los resultados acumulados datos<sup>18</sup>.

Es muy distinto llevar el control de los medicamentos que están en estudio, en donde se pueden manejar las distintas variables que se puedan presentar, en contra del ambiente comercial, ya que muchas veces, el único contacto con el paciente es a la hora de la venta del medicamento, delimitando la obtención de información.

Aunque la mayoría de la información nueva estará relacionada con la seguridad, la nueva información sobre efectividad, limitaciones de uso, tratamientos alternativos y muchos otros aspectos del lugar del medicamento en la terapia, puede ser pertinente para su evaluación de riesgo-beneficio<sup>18</sup>.

#### **4.1.1.6 E2D gestión de datos de seguridad posteriores a la aprobación: definiciones y estándares para informes acelerados**

Es importante establecer un procedimiento estandarizado internacionalmente, para mejorar la calidad de la información de seguridad, posterior a la aprobación y armonizar la forma de recopilar y reportar información. La directriz ICH E2A proporciona orientación sobre Gestión de datos de seguridad, previa a la aprobación. Aunque muchas partes interesadas han solicitado conceptos ICH E2A a la fase posterior a la aprobación, es necesario proporcionar más orientación sobre definiciones y estándares para la presentación de informes acelerados, posteriores a la aprobación, así como buenas prácticas de gestión de casos. Esta guía se basa en el contenido del PCI Directriz E2A, teniendo en cuenta cómo se pueden aplicar los términos y definiciones en la fase posterior a la aprobación del ciclo de vida del producto<sup>19</sup>.

Esta documentación es similar a la directriz E2A, sin embargo, la diferencia es que en esta hacen mención de cuando realizar un informe acelerado, una vez que el fármaco salga a comercializarse, sin embargo, sigue las mismas pautas, en cuanto el criterio de la elaboración del reporte.

#### **4.1.1.7 E2E planificación de farmacovigilancia**

El documento E2E pretende ayudar en la planificación de actividades de farmacovigilancia, especialmente en preparación para el período posterior a la comercialización de un nuevo medicamento, (en esta guía, el término “fármaco” denota entidades químicas, productos derivados de la biotecnología y vacunas). El objetivo principal de esta guía es una especificación de seguridad y un plan de farmacovigilancia que podrá presentarse en el momento de la solicitud de licencia. La guía puede ser utilizada por patrocinadores para desarrollar un documento independiente para las regiones que prefieren este enfoque o proporcionar orientación sobre la incorporación de elementos de la especificación de seguridad y Plan de Farmacovigilancia en el Documento Técnico Común (DCT)<sup>20</sup>.

El documento E2E describe un método para resumir los riesgos importantes identificados de un medicamento, así como los riesgos e información faltante importante, que no se puede identificar en los estudios precomercialización, incluida las poblaciones, potencialmente en riesgo y aquellas situaciones en las que se sabe que se va a utilizar el producto. El documento E2E propone una estructura para una farmacovigilancia, en donde se planifique y establezcan los principios de buenas prácticas para el diseño y realización de programas de observación<sup>20</sup>.

Toda empresa que realice el estudio de un fármaco para comercializarlo, debe de presentar un plan de farmacovigilancia en el que se denota toda la planificación de los estudios y cómo procederán a la hora de la identificación y el seguimiento de las reacciones adversas.

#### **4.1.1.8 E2F informe de actualización de seguridad del desarrollo**

El informe de actualización de seguridad del desarrollo (DSUR), propuesto en el documento E2F, tiene como objetivo ser un estándar común para la presentación de informes periódicos sobre medicamentos en desarrollo (incluidos medicamentos comercializados que están bajo estudio adicional) entre las regiones de la ICH. Los reguladores consideran que el DSUR, presentado anualmente, cumpliría con los requisitos nacionales y requisitos regionales que actualmente, cumplen el Informe Anual del IND de los Estados Unidos y el Informe Anual de la Unión Europea<sup>21</sup>.

Esta documentación sirve para ver las reacciones que están siendo presentadas mientras el fármaco está en desarrollo, por lo cual, se pueden realizar cambios a tiempo y de esta manera, poder realizar un estudio más afondo e identificar la problemática y resolverla, así evitar, en la mayor parte posible, los efectos secundarios una vez que el fármaco está en comercialización

#### **4.1.1.9 E3 informes de estudios clínicos**

El informe del estudio clínico, descrito en esta guía, es un informe completo "integrado" de un estudio individual de cualquier agente terapéutico, profiláctico o de diagnóstico (denominado aquí como medicamento o tratamiento) realizado en pacientes, en los que los aspectos clínicos y la descripción estadística, las presentaciones y los análisis se integran en un único informe, incorporando tablas y figuras en el texto principal del informe o al final del mismo texto y con apéndices que contienen el protocolo, ejemplos de formularios de informe de casos, información relacionada con el investigador, información relacionada con los medicamentos de prueba/investigación productos que incluyen controles /comparadores activos, documentación técnica estadística, publicaciones relacionadas, listados de datos de pacientes y detalles estadísticos técnicos, como derivaciones, cálculos, análisis y resultados de computadora<sup>22</sup>.

La importancia de esta documentación se basa en que, antes de que un fármaco se comercialice, este debe llevar un estudio clínico para poder ver el funcionamiento del fármaco y que este cumpla con las especificaciones esperadas para las distintas poblaciones que usarían el medicamento.

#### **4.1.1.10 E4 estudios dosis-respuesta**

Esta se basa en el conocimiento de las relaciones entre dosis, concentración del fármaco en sangre y características clínicas. La respuesta (efectividad y efectos indeseables) es importante para la seguridad y eficacia, uso de medicamentos en pacientes individuales. Esta información puede ayudar a identificar una opción adecuada. dosis inicial, la mejor manera de ajustar la dosis a las necesidades de un paciente en particular y una dosis más allá de la cual es poco probable que los aumentos proporcionen un beneficio adicional o producir efectos secundarios inaceptables. La información de dosis-concentración, concentración y/o dosis-respuesta se utiliza para preparar instrucciones de dosificación y administración en etiquetado del producto<sup>23</sup>.

Esta documentación es requerida, ya que cuando se va a empezar a distribuir un fármaco, requiere de tener una indicación y una dosis inicial para poder ser aprobado. La dosis que se indique debe de tener la suficiente concentración de principio activo para poder generar una acción terapéutica, por lo cual, este documento sirve de guía para establecer la dosis inicial del medicamento.

#### **4.1.1.11 E5 factores étnicos**

El propósito de la documentación E5 es facilitar el registro de medicamentos entre las regiones ICH, recomendando un marco para evaluar el impacto de factores étnicos sobre el efecto de un medicamento, es decir, su eficacia y seguridad en un nivel particular dosis y régimen de dosis. Proporciona orientación, con respecto a las normas reglamentarias y estrategias de desarrollo que permitan una evaluación adecuada de la influencia de los grupos étnicos, factores

minimizando al mismo tiempo la duplicación de estudios clínicos y el suministro de medicamentos rápidamente a los pacientes para su beneficio. Para los propósitos del E5, los factores étnicos son definidos como aquellos factores relacionados con los factores genéticos y fisiológicos (intrínsecos) y características culturales y ambientales (extrínsecas) de una población<sup>24</sup>.

A pesar de que se realicen estudios clínicos y se manejan los inconvenientes que se presentan, existen distintos factores que afectarán el funcionamiento del fármaco, pero no se pueden modificar. En la documentación E5 hace mención de estos factores intrínsecos y extrínsecos que afectan el funcionamiento del medicamento.

#### **4.1.1.12 E6 buenas prácticas clínicas**

Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), son un estándar internacional de calidad ética y científica para diseñar, realizar, registrar y reportar ensayos que involucren la participación de seres humanos. El cumplimiento de esta norma proporciona al público la garantía de que los derechos, la seguridad y se proteja el bienestar de los sujetos del ensayo, de conformidad con los principios que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y que los datos de los ensayos clínicos sean creíbles. El objetivo de esta Guía ICH, es proporcionar un estándar unificado para el sistema Unión Europea (UE), Japón y Estados Unidos para facilitar la aceptación mutua de datos clínicos por las autoridades reguladoras en estas jurisdicciones<sup>25</sup>.

Al realizar un estudio clínico en seres humanos se debe llevar a cabo un consentimiento informado con el paciente y seguir una norma ética que es indispensable, ya que pone en riesgo el estudio y al profesional, la documentación E6 es una guía exhaustiva para poder cumplir con este criterio que se basa en la Declaración de Helsinki.

#### **4.1.1.13 E7 ensayos clínicos en población geriátrica**

Es importante garantizar que los programas de pruebas clínicas se lleven a cabo de acuerdo con directrices armonizadas basadas en principios éticos y científicos acordados para que se logre el desarrollo internacional de valiosos medicamentos innovadores con la máxima eficiencia. Armonización en relación con los medicamentos para poblaciones geriátricas es un tema importante porque la población total de personas mayores aumentará significativamente en los próximos años en Europa, Japón y Estados Unidos. El uso de medicamentos en esta población requiere una consideración especial debido a la frecuente aparición de enfermedades subyacentes, tratamiento farmacológico concomitante y el consiguiente riesgo de interacción farmacológica<sup>26</sup>.

Los pacientes adultos mayor suelen ser más difícil de llevar un control farmacológico que evite las interacciones que no cause más efectos secundarios o que no empeoren las patologías existentes, por lo cual la documentación E7, consiste en aumentar los estudios clínicos en la población geriátrica y la continuación de la atención farmacéutica brindada a esta población una vez, el medicamento esté en comercialización.

#### **4.1.1.14 E8 consideraciones generales para estudios clínicos**

Se realizan estudios clínicos de medicamentos para proporcionar información que, en última instancia, pueda mejorar el acceso a productos seguros y eficaces con un impacto significativo en los pacientes, al tiempo que proteger a quienes participan en los estudios. Este documento proporciona orientación sobre la clínica, ciclo de vida del desarrollo, incluido el diseño de la calidad en estudios clínicos, considerando la amplia variedad de diseños de estudios clínicos y fuentes de datos utilizados<sup>27</sup>.

#### **4.1.1.15 E9 principios estadísticos para ensayos clínicos**

La eficacia y seguridad de los medicamentos deben demostrarse mediante ensayos clínicos, que siguen la guía de 'Buenas prácticas clínicas: Guía consolidada. El papel de la estadística en el diseño de ensayos clínicos y el análisis se reconoce como esencial en esa directriz. La investigación en el proceso de aprobación de medicamentos y la atención médica en general requieren un documento sucinto sobre cuestiones estadísticas relacionadas con los ensayos clínicos. Esta guía escrita, principalmente para intentar armonizar los principios de la metodología estadística, aplicado a ensayos clínicos para solicitudes de comercialización presentadas en Europa, Japón y los Estados Unidos<sup>28</sup>.

#### **4.1.1.16 E10 elección del grupo de control en ensayos clínicos**

La elección del grupo de control es siempre una decisión crítica en el diseño de un ensayo clínico. Esa elección afecta las inferencias que pueden extraerse del juicio, los aspectos éticos, aceptabilidad del ensayo, el grado de sesgo en la realización y análisis del ensayo, con el estudio se puede minimizar, los tipos de sujetos que se pueden reclutar y el ritmo de reclutamiento, el tipo de criterios de valoración que se pueden estudiar, el público y los científicos la credibilidad de los resultados, la aceptabilidad de los resultados por parte de las autoridades reguladoras, y muchas otras características del estudio, su realización y su interpretación<sup>29</sup>.

La documentación E10 tiene la función de ser una guía de referencia a la hora de la elección de los pacientes, cuáles cumplen con el criterio de inclusión y el criterio de exclusión, así como delimitar dichos criterios, también incluye el proceso de reclutamiento de los pacientes.

#### **4.1.1.17 E11 ensayos clínicos en población pediátrica**

El número de medicamentos, actualmente etiquetados para uso pediátrico es limitado. Es por eso que el documento E11 busca aumentar el desarrollo de medicamentos pediátricos, por lo

cual proporciona un resumen de cuestiones críticas en el desarrollo de fármacos pediátricos y enfoques para el estudio seguro, eficiente y ético de medicamentos en el ámbito de la población pediátrica<sup>30</sup>.

Como bien se conoce, son pocos los medicamentos que tienen una indicación aprobada para uso pediátrico, lo que demuestra la falta de estudios en esta población, siendo igual de importante que la población adulta normal, ya que se pueden tratar enfermedades desde la niñez, evitando así que esta evolucione y se manifieste en la edad adulta.

#### **4.1.1.18 E12 evaluación clínica por categoría terapéutica**

Este documento proporciona principios generales para la evaluación clínica de nuevos fármacos antihipertensivos. Describe los principios básicos para la evaluación de antihipertensivos que se aceptan en las tres regiones de la ICH, pero algunos específicos de la región y sus diferencias persisten. Estas diferencias podrán armonizarse en el futuro, pero, actualmente, es importante hacer referencia a las directrices regionales existentes y discutir los requisitos con las autoridades reguladoras regionales, si es necesario<sup>31</sup>.

#### **4.1.1.19 E14 evaluación clínica del QT**

Una propiedad indeseable de algunos fármacos no antiarrítmicos es su capacidad para retrasar la repolarización cardíaca, un efecto que se puede medir como una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma de superficie. El intervalo QT representa la duración de la despolarización ventricular y la repolarización posterior y se mide, desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T. La repolarización crea un ambiente electrofisiológico que favorece el desarrollo de arritmias cardíacas<sup>32</sup>.

#### **4.1.1.20 E15 definiciones de farmacogenética/ farmacogenómica**

La farmacogenómica y la farmacogenética tienen el potencial de mejorar el descubrimiento, desarrollo y uso de medicamentos. Cada una de las regiones del ICH ha publicado información específica sobre directrices farmacogenómicas y farmacogenéticas o artículos conceptuales y se encuentran en proceso de desarrollo de otros. Sin embargo, la falta de definiciones aplicadas consistentemente a la terminología comúnmente utilizada, plantea la posibilidad de que se produzcan usos conflictivos de términos en documentación y directrices reglamentarias o interpretación inconsistente, por parte de las autoridades reguladoras, comités de ética y empresas patrocinadoras<sup>33</sup>.

La farmacogenética y farmacogenómica es un estudio muy amplio de los genes de los pacientes y las distintas patologías, esto es importante porque, al identificar que gen en específico produce cierta patología o al contrario es el que trata la enfermedad, se pueden fabricar los medicamentos de manera más específica y así evitar la aparición de diversos efectos secundarios.

#### **4.1.1.21 E16 calificación de biomarcadores genómicos**

El uso de biomarcadores tiene el potencial de facilitar la disponibilidad de métodos más seguros y más medicamentos o productos biotecnológicos eficaces, para guiar la selección de dosis y mejorar su perfil beneficio-riesgo. Esta guía se basa en experiencias previas con presentaciones que contiene datos de biomarcadores en las distintas regiones. Estas presentaciones han sido solicitudes de calificación de biomarcadores independientes o un componente de aplicaciones de comercialización de procesos regulatorios relacionados con productos medicinales. El desarrollo de un formato consistente para el envío de datos de biomarcadores facilitará la revisión e intercambio de evaluaciones entre regiones<sup>34</sup>.

Es importante identificar cuáles son los biomarcadores genómicos, ya que ayuda a verificar si el fármaco está cumpliendo o no, con las especificaciones de calidad ofrecidas, debido al

incremento o disminución de un biomarcador, puede indicar que el medicamento está por debajo de la dosis indicada, o que la patología se agravó o que el medicamento ya no está funcionando por completo y hay que buscar una alternativa terapéutica.

#### **4.1.1.22 E17 ensayos clínicos multirregionales**

Con la creciente globalización del desarrollo de medicamentos, se ha vuelto importante que los datos y los resultados de ensayos clínicos multirregionales (MRCT), pueden ser aceptados por las autoridades reguladoras en todas las regiones y países como fuente principal de evidencia, para respaldar la aprobación de la comercialización de medicamentos. El propósito de esta guía es describir aspectos generales, principios para la planificación y el diseño de MRCT, con el objetivo de aumentar la aceptabilidad de los MRCT en las presentaciones regulatorias globales<sup>35</sup>.

#### **4.1.1.23 E18 muestreo genómico**

El objetivo principal de esta guía es proporcionar principios armonizados de muestreo genómico y gestión de datos genómicos en estudios clínicos. Esta guía facilitará la implementación de estudios genómicos, al permitir una comprensión común de los aspectos críticos, los parámetros para la recopilación, el almacenamiento y el uso óptimo imparcial de muestras y datos genómicos. Esta directriz también pretende aumentar la conciencia y proporcionar un recordatorio sobre las necesidades de los sujetos, privacidad, protección de los datos generados, necesidad de obtener el consentimiento informado adecuado, y la necesidad de considerar la transparencia de los hallazgos en línea con la legislación y regulaciones locales<sup>36</sup>.

Es importante comprender la guía E18, ya que especifica el procedimiento a la hora de la recopilación y almacenamiento de los datos genómicos que se obtienen mientras se realiza un estudio clínico, así mismo, la información referente al paciente que puede ser incorporada y cuál información debe permanecer privada.

#### **4.1.1.24 E19 recopilación de datos de seguridad**

La documentación E19 tiene como objetivo proporcionar orientación armonizada internacionalmente sobre el uso de recopilación selectiva de datos de seguridad que pueden aplicarse en ensayos clínicos específicos en etapa avanzada, que pueden ser de aprobación previa o posterior. La recopilación selectiva de datos de seguridad se refiere a la reducción de ciertos tipos de datos en un ensayo clínico después de una consideración exhaustiva de los factores que justificaría tal enfoque. Al adaptar el método de recopilación de datos de seguridad, puede ser posible realizar ensayos clínicos con mayor eficiencia, racionalizando el enfoque de los datos recopilados, esto puede facilitar la realización de ensayos clínicos de eficacia y seguridad a gran escala con un gran número de participantes y un seguimiento a largo plazo<sup>37</sup>.

#### **4.1.1.25 E20 ensayos clínicos adaptativos**

Existe un interés creciente en el uso de ensayos clínicos adaptativos en el desarrollo de fármacos modernos. Las posibles ventajas de los diseños adaptativos incluyen limitar la exposición del paciente a elementos inseguros o ineficaces. Ahorro de recursos de prueba y aceleración del proceso de desarrollo al tiempo que se garantiza que los ensayos clínicos adaptativos pueden proporcionar evidencia para la toma de decisiones regulatorias. Sin embargo, existen incertidumbres, debido a la falta de principios comunes para el diseño, realización, análisis, e interpretación de los ensayos clínicos adaptativos y la falta de expectativas comunes para la documentación para respaldar la revisión regulatoria<sup>38</sup>.

Los estudios clínicos llevan mucho gasto económico para las industrias farmacéuticas, por lo cual, la implementación de los estudios adaptativos beneficia, tanto a las empresas como a los pacientes, ya que disminuye la exposición a los riesgos desconocidos sobre el fármaco.

#### **4.1.1.26 E21 inclusión de personas embarazadas y en periodo de lactancia en centros clínicos**

Cada vez se reconoce más la necesidad de generar datos sobre productos medicinales en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia. Si bien se reconoce que los centros clínicos normalmente no serán lo suficientemente grande, como para detectar mayores riesgos de resultados adversos raros en el embarazo, también se reconoce que la información clínica limitada podría sobrecargar a los profesionales de la salud con la tarea de evaluar el riesgo y/o beneficio desconocido del uso del medicamento durante el embarazo. El consentimiento informado puede ayudar a identificar cambios relacionados con el embarazo en la farmacocinética y/o eficacia necesaria para proporcionar una evaluación apropiada de riesgo-beneficio<sup>39</sup>.

Finalmente, se puede interpretar que la página oficial de la ICH, hace mención a todo tipo de reporte que deberá ser presentado en los países en los que esta se desempeña, así como lo que se incluye en cada uno de los reportes, lo que demuestra la importancia que tiene la ICH, no sólo en la elaboración de un reporte de seguridad, sino también en la ejecución de otros tipos de documentación, para que, de esta manera, la información sea uniforme en cualquier país que se realice.

#### **4.1.2 Confeccionar un procedimiento a partir de la guía ICH sobre reportes de seguridad PBRER para la elaboración de material educativo.**

Para cumplir con el segundo objetivo, una vez clasificada la información sobre las guías presentes en la página oficial de la ICH, se procedió a profundizar la lectura en la guía en donde se extendía el proceso de los reportes de seguridad PBRER de manera detallada, para así poder realizar el procedimiento de la elaboración del reporte y, posteriormente, ser explicado en el material educativo elaborado para una mejor comprensión.

#### **4.1.2.1 periodic benefit risk evaluation report (PBRER)**

La información, durante todo el ciclo de vida de un medicamento: con prontitud, a medida que se produzcan hallazgos importantes (y periódicamente) para permitir una evaluación general de los resultados acumulados. Aunque la mayoría de la información nueva estará relacionada con la seguridad, la nueva información sobre efectividad, limitaciones de uso, tratamientos alternativos y muchos otros aspectos del lugar del medicamento en la terapia puede ser pertinente para su evaluación de riesgo-beneficio. El Informe periódico de actualización de seguridad (PSUR), trataba sobre nueva información de seguridad relevante en el contexto de exposición del paciente, para determinar si eran necesarios cambios en la información de seguridad de referencia, para optimizar el uso seguro y continuo del producto<sup>18</sup>.

La discusión sobre los beneficios, generalmente será suficiente, a menos que el perfil de seguridad o beneficio-riesgo haya cambiado significativamente, durante el intervalo del informe. Como el alcance del PBRER se ha ampliado para incluir, tanto el beneficio como la seguridad, la información para el informe debe cumplir con los requisitos para que los Titulares de Autorizaciones de Comercialización (TAC), tengan una fuente de información de referencia que: Abarca todos los parámetros que contribuyen a la evaluación beneficio-riesgo (es decir, beneficio, eficacia/efectividad, indicación(es) e información de seguridad), sea común a todas las regiones de la ICH y aborde todas las circunstancias (por ejemplo, genéricos, productos con licencia en un solo país)<sup>18</sup>.

Es importante reconocer la definición de los reportes de seguridad periodic Benefit-Risk evaluation report, para poder identificar cuando hay que realizar un reporte de esta índole, así como qué debe ser presentado y cada cuánto debe ser entregado a las autoridades reguladoras por los titulares de autorización de comercialización.

#### **4.1.2.2 Objetivos de los PBRES**

El objetivo principal de un PBRES es presentar un análisis integral, conciso y crítico de temas nuevos o información emergente sobre los riesgos del medicamento y sobre su beneficio en indicaciones aprobadas, para permitir una evaluación del perfil general riesgo-beneficio del producto. El PBRES debe contener una evaluación de nueva información relevante para el medicamento puesta a disposición del TAC, durante el intervalo de presentación de informes<sup>18</sup>.

En el contexto de la información acumulada debe resumir nueva información de seguridad relevante que podría tener un impacto en el perfil beneficio-riesgo del medicamento. También debe resumir cualquier nueva información importante sobre eficacia/efectividad que esté disponible, durante el intervalo del informe.

Debe examinar si la información obtenida por el TAC durante el intervalo de notificación está en de acuerdo con el conocimiento previo del perfil de riesgos y beneficios del medicamento. Y cuando haya surgido nueva información de seguridad importante, realizar un estudio integrado de riesgo-beneficio evaluado para indicaciones aprobadas<sup>18</sup>.

El objetivo principal de cada PBRES es la evaluación de nueva información de seguridad relevante a partir de la información disponible, colocado dentro del contexto de cualquier información pertinente sobre eficacia/efectividad que pueda estar disponibles, desde la fecha de nacimiento internacional (IBD), la fecha de la primera comercialización aprobada en cualquier país del mundo o la Fecha de Nacimiento Internacional de Desarrollo (DIBD), la fecha de primera autorización para la realización de un ensayo clínico intervencionista, en cualquier país.

A los efectos de esta documentación, las fuentes de información disponibles se refieren a datos sobre las sustancias activas incluidas en el medicamento que el TAC puede esperar que tenga acceso y que sean relevantes para la evaluación de la seguridad o beneficio-riesgo. El PBRES

debe incluir conocimiento acumulativo del producto manteniendo el enfoque en nueva información.

La evaluación de seguridad general y la evaluación integrada de riesgo-beneficio, debido a que el desarrollo clínico de un fármaco frecuentemente continúa, tras la aprobación de comercialización, la información relevante de estudios postcomercialización o ensayos clínicos, en el cual, las indicaciones o poblaciones no aprobadas también deben incluirse en el PBRER<sup>18</sup>.

#### **4.1.2.3 PRINCIPIOS GENERALES**

Es importante reconocer los distintos reportes de seguridad PBRER, que se elaboran, según su presentación en el mercado, ya que, al existir diferentes presentaciones farmacéuticas, éstas se verán influenciadas a la hora de elaborar el reporte de seguridad.

##### **4.1.2.3.1 PBRER único para una sustancia activa**

El PBRER debe proporcionar información sobre todas las indicaciones, formas farmacéuticas y regímenes aprobados para el principio activo. En algunas circunstancias, será apropiado presentar datos por indicación, forma farmacéutica, régimen posológico o población (por ejemplo, niños frente a adultos). En casos excepcionales, podría ser apropiado presentar PBRER por separado, por ejemplo, un principio activo utilizado en dos formulaciones para administración sistémica y tópica en indicaciones completamente diferentes. En estos casos, se debe notificar a las autoridades reguladoras y su acuerdo obtenido, preferiblemente en el momento de la aprobación<sup>18</sup>.

#### **4.1.2.3.2 PBRER para productos combinados de dosis fija**

Para las combinaciones de sustancias también comercializadas individualmente, la información para la combinación fija puede ser reportado en un PBRER separado o incluido como presentaciones separadas en el informe para una de las sustancias individuales, dependiendo de las circunstancias. Se considera el listado de PBRERS relacionados con importante<sup>18</sup>.

#### **4.1.2.3.3 Productos fabricados y/o comercializados por más de una empresa**

Cada empresa es responsable de presentar PBRER para sus propios productos. Cuando las empresas participan en relaciones contractuales (por ejemplo, licenciante-licenciario), respectivamente. Las responsabilidades para la preparación y presentación del PBRER a las autoridades reguladoras deben ser claramente especificado en el acuerdo escrito. Cuando los datos recibidos de una o varias empresas asociadas puedan contribuir significativamente a la seguridad, el beneficio, y/o análisis de riesgo-beneficio e influyen en la información del producto de la empresa que informa, estos datos deben incluirse y discutirse en el PBRER<sup>18</sup>.

Se debe reconocer cuál es el producto y la presentación farmacéutica que será evaluada, ya que esto variará la elaboración del reporte de seguridad, ya que llevan distintos procedimientos, según sean reporte único para una sustancia activa, si son para productos combinados de dosis fijos o si son productos fabricados y comercializados por otras empresas.

#### **4.1.2.4 Información de referencia**

Un objetivo de un PBRER es evaluar si la información obtenida, durante el intervalo de reporte es de acuerdo con el conocimiento previo sobre el perfil de beneficios y riesgos del producto e indicar si se deben realizar cambios en la información del producto de referencia. Tener una fuente de referencia de información que pueda aplicarse en las tres regiones de la ICH facilitaría una solución práctica, eficiente y un enfoque consistente para la evaluación beneficio-

riesgo y hacer del PBREER un informe único aceptado en todos países y regiones. La información del producto de referencia para el PBREER incluiría “seguridad básica” y “seguridad aprobada”<sup>18</sup>.

Para facilitar la evaluación del beneficio y riesgo-beneficio por indicación en las secciones de evaluación del PBREER, el documento de información del producto de referencia debe enumerar todas las indicaciones aprobadas en países o regiones de la ICH. Es probable que estas indicaciones también se apliquen en otros países o regiones, sin embargo, cuando el PBREER también deba presentarse a otros países en donde existen indicaciones adicionales aprobadas localmente, estas indicaciones pueden agregarse a la información de referencia del producto o manejado como apéndice/apéndices regionales como se considera más apropiado.

#### **4.1.2.5 Nivel de detalle dentro de PBREER**

El nivel de detalle proporcionado en ciertas secciones del PBREER, debe depender del medicamento, algunos beneficios y riesgos importantes conocidos o emergentes del producto. Este enfoque es aplicable a aquellas secciones del PBREER en las que se evalúan datos de seguridad, datos de eficacia/efectividad, datos de beneficio-riesgo.

Por ejemplo, cuando haya nueva información de seguridad importante, una presentación detallada de esa se debe incluir en información adicional, además de la información relevante sobre los beneficios, para facilitar una evaluación sólida del análisis beneficio-riesgo. Por el contrario, cuando se dispone de poca información importante sobre seguridad, durante el intervalo de presentación de informes, debería ser suficiente un resumen conciso de la información inicial sobre los beneficios y la evaluación beneficio-riesgo consistiría, principalmente, en una evaluación de datos de seguridad de intervalo actualizados<sup>18</sup>.

Hay que identificar la información que debe llevar una explicación extensa, detallando cada efecto adverso, las acciones tomadas, las razones de falta de eficacia del fármaco, así como la

información que debe y puede ser resumida, como los factores étnicos que se presentan, tanto en el momento del estudio clínico, como cuando se comercializa y, tener en consideración, que una vez comercializado, se complican las actividades de seguimiento tan detalladamente.

#### **4.1.2.6 Eficacia/ Efectividad**

La evidencia sobre los beneficios en ensayos clínicos y en la práctica diaria, debe ser reportada. Debido a que los términos no están armonizados entre regiones, los términos “eficacia/efectividad” se utilizan en esta guía para aclarar que la información de ambos ensayos clínicos y la práctica médica cotidiana, están dentro del alcance de la información sobre beneficios que se incluirá dentro del PBRER. En algunas regiones, la eficacia se refiere a la evidencia de beneficio de ensayos clínicos controlados, mientras que la eficacia implica su uso en la práctica médica cotidiana. Por el contrario, en otras regiones, esto no se hace distinción<sup>18</sup>.

#### **4.1.2.7 Evaluación beneficio-riesgo**

Cuando se aprueba la comercialización de un medicamento, se llega a la conclusión de que, cuando se utiliza de acuerdo con la información del producto aprobada, sus beneficios superan sus riesgos. Como nueva información sobre el medicamento surge durante la experiencia de marketing, se debe realizar una evaluación beneficio-riesgo para determinar si los beneficios continúan superando los riesgos y considerar si es necesario tomar medidas para mejorar el equilibrio beneficio-riesgo, a través de actividades de minimización de riesgos, por ejemplo, cambios de etiquetado, comunicaciones con los prescriptores u otros pasos<sup>18</sup>.

Siempre se debe realizar la interpretación del riesgo-beneficio que está presentando el fármaco, ya que una vez que el riesgo sobre pase los beneficios del medicamento, se considera la retirada del fármaco a la sociedad y se vuelven a realizar estudios clínicos con variaciones desde la formulación del medicamento hasta la vía de administración y la dosis brindada.

## **4.1.2.8 FORMATO Y PRESENTACIÓN DE LOS PBRER**

### **4.1.2.8.1 Formato**

Se debe utilizar el formato completo de la Guía ICH E2C(R2) para todos los PBRER. Cuando no es relevante o si hay información disponible o una sección PBRER no es aplicable, esto debe ser indicado. Algunas secciones del PBRER pueden compartir contenido con otros informes regulatorios. Es posible que el titular de la autorización de comercialización aproveche el sistema modular enfoque del PBRER (es decir, secciones que pueden separarse y presentarse de forma independiente o combinadas con otros documentos) para facilitar dichas necesidades regulatorias, maximizar la utilidad del contenido y reducir el trabajo duplicado<sup>18</sup>.

### **4.1.2.8.2 Presentación**

La presentación de un reporte de seguridad debe presentar: página del título, resumen ejecutivo, tabla de contenido, introducción, estado de aprobación de marketing mundial, acciones tomadas en el intervalo de informes por razones de seguridad, cambios en la información de seguridad de referencia, patrones estimados de exposición y uso, entre estos la exposición acumulada de sujetos en ensayos clínicos y la exposición acumulada y de intervalo del paciente, a partir de la experiencia de marketing<sup>18</sup>.

Además, la presentación también debe llevar datos en tabulaciones resumidas en las que se incluya información de referencia y tabulaciones resumidas acumulativas de eventos adversos graves de ensayos clínicos, tabulaciones resumidas acumulativas y de intervalos de fuentes de datos posteriores a la comercialización. También debe presentar resúmenes de hallazgos importantes de ensayos clínicos, durante el período del informe, tales como ensayos clínicos completados, ensayos clínicos en curso, seguimiento a largo plazo, otros usos terapéuticos del medicamento y nuevos datos de seguridad relacionados con las terapias combinadas fijas. También

presentar hallazgos de estudios no intervencionistas, información de otros ensayos clínicos y fuentes y datos no clínicos<sup>18</sup>.

Por otro lado, también debe incluir literatura, otros informes periódicos, la falta de eficacia en ensayos clínicos controlados, información de última hora, descripción general de las señales: nuevas, en curso o cerradas, la evaluación de señales y riesgos en las que se incluye el resumen de preocupaciones de seguridad, la evaluación de señal, evaluación de riesgos y nueva información, caracterización de riesgos, efectividad de la minimización de riesgos (si corresponde), también la evaluación de beneficios en donde se incluye información importante sobre eficacia/efectividad inicial, información recientemente identificada sobre eficacia/efectividad y la caracterización de los beneficios<sup>18</sup>.

Además, debe incluir, el análisis integrado de beneficios y riesgos para indicaciones aprobadas en donde se mencione el contexto beneficio-riesgo: necesidad médica y alternativas importantes, evaluación del análisis beneficio-riesgo. Por último, se deben incluir las conclusiones y acciones y los apéndices<sup>18</sup>.

Todo esto será detallado a continuación, se considera el procedimiento para la elaboración del reporte de seguridad PBRRER, mencionando qué es lo que se incluye en cada sección. Para identificar de una mejor manera el orden del procedimiento, para la elaboración del reporte de seguridad, se utilizará una tabla presentada a continuación.

**Tabla 3. Procedimiento de la elaboración del reporte de seguridad**

Paso	Acción
Primer paso	Introducción
Segundo paso	Estado de aprobación de marketing mundial
Tercer paso	Acciones tomadas en el intervalo de informes por razones de seguridad
Cuarto paso	Cambios en la información de seguridad de referencia
Quinto paso	Patrones estimados de exposición y uso
Sexto paso	Datos en tabulación resumidas
Séptimo paso	Resumen de hallazgos importantes de ensayos clínicos, durante el periodo del informe
Octavo paso	Hallazgos de estudios no intervencionistas
Noveno paso	Información de otros ensayos clínicos y fuentes
Décimo paso	Datos no clínicos
Undécimo paso	Literatura
Duodécimo paso	Otros informes periódicos
Decimotercero paso	Falta de eficacia en ensayos clínicos controlados
Decimocuarto paso	Información de última hora
Decimoquinto paso	Descripción general de las señales
Decimosexto paso	Evaluación de señales y riesgos
Decimoséptimo paso	Evaluación de beneficios
Decimoctavo paso	Análisis integrado de beneficios y riesgos para indicaciones aprobadas
Decimonoveno paso	Conclusiones y acciones
Vigésimo paso	Apéndices

Fuente: elaboración propia en base a la referencia 18.

Como se puede visualizar en la tabla anterior, vienen los pasos en orden que deben llevarse a cabo en el momento de la elaboración del reporte de seguridad PBRER, para así poder contemplar todas las secciones que deben ser incluidas y llevar el orden cronológico designado, ya que se correlacionan unas con otras y si no se incorpora cierta información, sin dar explicación del porqué, se pierde el hilo conductor del reporte.

#### **4.1.2.8.2.1 Orientación sobre contenidos del pbrer**

Se deben completar todas las secciones y, cuando no haya información disponible, se debe indicar. Debe incluir la página del título. La portada del PBRER debe incluir la siguiente información: fecha del informe, medicamento(s), IBD (International Birth Date) (fecha de nacimiento internacional), intervalo de presentación de informes, nombre(s) y dirección(es) del titular de la autorización de comercialización y cualquier declaración sobre la confidencialidad de la información incluida en el PBRER<sup>18</sup>.

#### **4.1.2.8.2.2 Resumen ejecutivo**

Esta sección debe proporcionar un resumen conciso de la información más importante contenida en el informe. La siguiente información debe incluirse en el Resumen Ejecutivo: Introducción, el intervalo de presentación de informes, medicamento(s): modo(s) de acción, clase(s) terapéutica(s), indicación(es), dosis, vía(s) de administración, formulación(es), la exposición acumulada estimada de los sujetos de ensayos clínicos, intervalo y postaprobación, el número de países en los que el medicamento está aprobado, el resumen de la evaluación general beneficio-riesgo, las acciones tomadas o propuestas por razones de seguridad, por ejemplo, cambios significativos en el producto de referencia, información, otras actividades de minimización de riesgos y conclusiones<sup>18</sup>.

Este es el primer paso del procedimiento, importante porque hace mención al fármaco para el cuál se elaborará el reporte de seguridad PBRER, así mismo, delimitando la presentación y las indicaciones farmacológicas del mismo, puesto que en el mercado existen distintas presentaciones e indicaciones, las cuales varían, según cada país.

#### **4.1.2.8.2.3 Introducción**

La primera sección del PBRER debe incluir: el IBD, intervalo de presentación de informes, los medicamento(s): modo(s) de acción, clase(s) terapéutica(s), dosis, vía(s) de administración, formulación(es), una breve descripción de las indicaciones y poblaciones aprobadas, una breve descripción y explicación de cualquier información que no haya sido incluida en el PBRER y la justificación de la presentación de múltiples PBRER para el medicamento, si corresponde<sup>18</sup>.

Seguidamente se encuentra la introducción, la cuál va de la mano con el resumen ejecutivo, ya que al igual que el anterior, se delimita al fármaco y sus indicaciones farmacológicas para su uso, además de que si se incluyen varios medicamentos en la presentación del PBRER, se debe hacer la respectiva mención del porqué de esto es necesario.

#### **4.1.2.8.2.4 Estado de aprobación de marketing mundial**

En esta sección del PBRER, debe proporcionarse una breve descripción narrativa que incluya la fecha de la primera aprobación, indicación(es), dosis aprobada(s) y, donde fue esté aprobado, si corresponde<sup>18</sup>.

Esta sección del procedimiento es importante porque se debe conocer con qué fin fue aprobado el medicamento para su uso, así como su fecha de aprobación, ya que al pasar los años empiezan a realizarse estudios en donde se encuentran nuevas indicaciones para dicho fármaco, así como la variación de su uso en distintas poblaciones en el mundo.

#### **4.1.2.8.2.5 Acciones tomadas en el intervalo de informes por razones de seguridad**

La sección del PBRER debe incluir una descripción de acciones significativas relacionadas con la seguridad que se han tomado durante el intervalo del informe, en relación con usos de investigación o experiencia de comercialización por el Titular de la autorización de comercialización, patrocinador de un ensayo clínico, autoridades reguladoras, comités de seguimiento de datos o comités de ética que tengan: Una influencia significativa en el perfil beneficio-riesgo del medicamento aprobado y/o un impacto en la realización de un ensayo clínico específico o en el desarrollo clínico general. Se deben proporcionar los motivos de cada acción, si se conocen y se debe proporcionar información adicional relevante. Las actualizaciones relevantes de acciones anteriores también deben resumirse en esta sección<sup>18</sup>.

En este paso del procedimiento, se deben mencionar las acciones tomadas en una situación de riesgo-beneficio, realizando una explicación de las medidas tomadas con base en la experiencia del titular de la autorización de comercialización.

#### **4.1.2.8.2.6 Cambios en la información de seguridad de referencia**

La sección del PBRER debe enumerar cualquier cambio significativo en la información de seguridad de referencia dentro del intervalo de presentación de informes. Dichos cambios podrían incluir información relacionada con contraindicaciones, advertencias, precauciones, reacciones adversas, sobredosis e interacciones, hallazgos importantes de investigaciones en curso y completos ensayos clínicos y hallazgos no clínicos importantes (por ejemplo, estudios de carcinogenicidad)<sup>18</sup>.

Si bien se sabe que se realizan estudios precomercialización de los fármacos, una vez comercializado este mismo continúa en observación, en esta parte del procedimiento, se deben

indicar todas aquellas reacciones, tanto positivas como negativas, que se han encontrado posteriormente a la comercialización del fármaco, esto con el fin de hacer una comparación entre los estudios iniciales contra los surgimientos nuevos.

#### **4.1.2.8.2.7 Patrones estimados de exposición y uso**

Esta parte del reporte se divide en dos secciones, las secciones 5.1 y 5.2 del PBRER deben proporcionar estimaciones del tamaño y la naturaleza de la población expuesta al medicamento. La sección 5.1 del PBRER debe proporcionar información sobre exposición acumulada en ensayos clínicos, mientras que la sección 5.2 debe proporcionar exposición acumulativa y de intervalo en el entorno comercializado, además de breves descripciones de los métodos utilizados para estimar la exposición del sujeto/paciente, así como las limitaciones de las mismas<sup>18</sup>.

En esta parte del procedimiento, se detallan los sucesos que han aparecido desde la comercialización del fármaco, explicando cómo identifican los nuevos sucesos, en relación con la cantidad de personas presentes.

#### **4.1.2.8.2.8 Datos en tabulaciones resumidas**

Estas secciones del PBRER, deben presentar tabulaciones resumidas acumulativas de eventos adversos serios de datos clínicos, ensayos y fuentes postcomercialización que se han comunicado al titular de la autorización de comercialización, desde el International Birth Date. La primera sección es sobre información de referencia, aquí se debe especificar la(s) versión(es) del diccionario de codificación utilizado para los análisis de reacciones adversas<sup>18</sup>.

La segunda sección trata sobre tabulaciones resumidas acumulativas de eventos adversos graves de ensayos clínicos, en donde debe proporcionar antecedentes para el apéndice que proporciona una información acumulativa una tabulación resumida de los eventos adversos graves

notificados en los ensayos clínicos. El Titular de la Autorización de Comercialización debe explicar cualquier omisión de datos (p. ej., es posible que los datos de ensayos clínicos no sean disponibles para productos comercializados desde hace muchos años). Las tabulaciones deben organizarse por sistema, clasificación de órganos, para el fármaco en investigación, así como para los brazos de comparación (activo, comparadores, placebo) utilizados en el programa de desarrollo clínico<sup>18</sup>.

En la tercera sección se presentan tabulaciones resumidas acumulativas y de intervalos de fuentes de datos posteriores a la comercialización, esta debe proporcionar antecedentes para el apéndice que proporciona datos acumulativos y tabulaciones resumidas de intervalos de reacciones adversas. Los eventos adversos, generalmente, implican, al menos, una sospecha de causalidad por parte del informador y deben considerarse. La tabulación debe incluir: Reacciones adversas a medicamentos graves y no graves procedentes de ICSR espontáneas, incluidos informes de profesionales de la salud, consumidores, literatura científica y autoridades reguladoras, reacciones adversas graves de estudios no intervencionistas e informes solicitados de reacciones adversas graves<sup>18</sup>.

Estas tabulaciones, las cuales son parte del procedimiento de la elaboración del reporte de seguridad, se realizan con el fin de ejemplificar y mejorar la comprensión de las distintas reacciones que se han identificado por los estudios, incluyen cualquier reacción, por lo cual, se hacen distintas tabulaciones, tanto para reacciones graves como leves.

#### **4.1.2.8.2.9 Resúmenes de hallazgos, de seguridad importantes de ensayos clínicos durante la presentación de informes**

Esta sección del PBRER debe proporcionar un breve resumen de los aspectos emergentes clínicamente importantes, resultados de eficacia/efectividad y seguridad obtenidos de los ensayos clínicos patrocinados por el Titular de la Autorización de Comercialización que estuvo disponible durante el intervalo del informe. Cuando sea relevante para la evaluación riesgo-beneficio, la información sobre la falta de eficacia de los ensayos clínicos para los tratamientos de enfermedades

que no ponen en peligro la vida en indicaciones aprobadas también deben resumirse en este documento. Información sobre la falta de eficacia de ensayos clínicos con productos destinados a tratar o prevenir las enfermedades graves o potencialmente mortales, deben ser resumidas en la esta sección del PBRER<sup>18</sup>.

#### **4.1.2.8.2.9.1 Ensayos clínicos completados**

Esta sección del PBRER debe proporcionar un breve resumen de la eficacia emergente clínicamente importante y los hallazgos de seguridad obtenidos de ensayos clínicos completados durante el intervalo de informe. La información se puede presentar en formato narrativo o como sinopsis. Podría incluir información que apoya o refuta preocupaciones de seguridad, previamente identificadas, así como evidencia de nuevas señales de seguridad<sup>18</sup>.

#### **4.1.2.8.2.9.2 Ensayos clínicos en curso**

Si el Titular de la Autorización de Comercialización tiene conocimiento de información clínicamente importante que haya surgido de ensayos clínicos en curso (por ejemplo, aprendido a través de análisis de seguridad provisionales o como resultado del desenmascaramiento de sujetos con efectos adversos), debe resumir brevemente las preocupaciones<sup>18</sup>.

#### **4.1.2.8.2.9.3 Seguimiento a largo plazo**

Cuando corresponda, esta sección debe proporcionar información del seguimiento a largo plazo de los sujetos de ensayos clínicos de medicamentos en investigación, particularmente productos de terapia avanzada<sup>18</sup>.

#### **4.1.2.8.2.9.4 Otros usos terapéuticos del medicamento**

Esta sección del PBRER debe incluir información de seguridad clínicamente importante de otros programas realizados por el TAC que siguen un protocolo específico, con informes solicitados, por ejemplo, programas de acceso ampliado, programas de uso compasivo, programas de uso de pacientes, solicitudes de nuevos medicamentos en investigación [IND] para un solo paciente, IND de tratamiento y otras recopilaciones de datos organizados<sup>18</sup>.

#### **4.1.2.8.2.9.5 Nuevos datos de seguridad relacionados con terapias combinadas fijas**

A menos que se especifique lo contrario, por los requisitos regulatorios nacionales o regionales, las siguientes opciones pueden ser utilizadas para presentar datos de terapias combinadas:

- Si el producto que es objeto de un PBRER también está aprobado o en desarrollo, como un componente de un producto combinado fijo o un régimen de múltiples fármacos, esta sección debe resumir los hallazgos de seguridad importantes del uso de la terapia combinada<sup>18</sup>.
- Si este PBRER es para un producto de combinación fija, esta sección debe resumir una seguridad importante, información que surge de los componentes individuales. La información específica de la combinación se puede incorporar a una sección (s) separada del PBRER, para uno o todos los componentes individuales de la combinación<sup>18</sup>.

Esta sección del procedimiento es requerida para valorar todas las reacciones, las distintas condiciones y poblaciones a los que se presentan el fármaco y cómo este varía, según las condiciones, es por esto que se toman en cuenta los estudios previamente completados, los que

están actualmente en curso y los de largo plazo para poder analizar el comportamiento del medicamento en distintas fases de estudio.

#### **4.1.2.8.2.10 Hallazgos de estudios no intervencionistas**

Esta sección debe resumir la información de seguridad relevante o la información con impacto potencial en las evaluaciones de beneficios o riesgos, a partir de estudios no intervencionistas patrocinados por el Titular de la Autorización de Comercialización que estuvieron disponibles durante el intervalo de notificación (por ejemplo, estudios observacionales, estudios epidemiológicos, registros y estudios activos, programas de vigilancia). Esto debe incluir información relevante de estudios de utilización de medicamentos cuando sea aplicable a múltiples regiones<sup>18</sup>.

Una lista de todos los estudios no intervencionistas postcomercialización patrocinados por el TAC, con el objetivo principal de identificar, caracterizar o cuantificar un peligro para la seguridad, confirmando el perfil de seguridad del medicamento o medir la eficacia de las medidas de gestión de riesgos que se completaron o sigan en curso, durante el intervalo de presentación de informes debe incluirse en un apéndice. Informes finales de estudios completados durante el intervalo de presentación de informes para los estudios mencionados en el párrafo, lo anterior también debe incluirse en el apéndice regional del informe, cuando así lo estipulen las autoridades regionales<sup>18</sup>.

Esta sección es importante integrarla porque se debe analizar que otros tipos de estudios están surgiendo en la actualidad, los cuáles no están relacionados con el fármaco en sí, pero tienen un impacto en el funcionamiento de este.

#### **4.1.2.8.2.11 Información de otros ensayos clínicos y fuentes**

En la subsección de otros ensayos clínicos debe resumir la información accesible al Titular de la Autorización de Comercialización con criterios razonables y apropiados, los esfuerzos de cualquier otra fuente de ensayo/estudio clínico, incluidos los resultados de análisis agrupados o metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios e información de seguridad proporcionada por socios de codesarrollo o de ensayos iniciados por investigadores<sup>18</sup>.

En esta sección del procedimiento se mencionan ensayos clínicos, a los cuales el titular de autorización de comercialización tiene acceso para la interpretación de los resultados presentes en el mismo.

#### **4.1.2.8.2.12 Errores de medicación**

Esta subsección debe resumir información relevante sobre patrones de errores de medicación y posibles errores de medicación, incluso cuando no están asociados con resultados adversos. Un posible error de medicación es el reconocimiento de circunstancias que podrían conducir a un error de medicación y pueden implicar o no un paciente. Dicha información puede ser relevante para la interpretación de los datos de seguridad o la relación beneficio-riesgo general. Un error de medicación puede surgir en cualquier etapa del uso del medicamento y puede involucrar a pacientes, consumidores o profesionales de la salud. Esta información puede ser recibida por el TAC a través de sistemas de notificación espontánea, consultas de información, quejas de clientes, cribado de medios digitales, programas de apoyo al paciente u otras fuentes de información disponibles<sup>18</sup>.

El siguiente paso en el procedimiento es adicionar toda aquella información referente a los errores de medicación, ya que pueden surgir reacciones adversas por un mal uso del medicamento debido a la falta de conocimiento del uso de los fármacos, tanto para el paciente, como para el profesional en salud.

#### **4.1.2.8.2.13 Datos no clínicos**

Esta sección debe resumir los principales hallazgos de seguridad de estudios no clínicos in vivo e in vitro (por ejemplo, estudios de carcinogenicidad, reproducción o inmunotoxicidad) en curso o completados, durante el intervalo de presentación de informes. Los resultados de estudios diseñados para abordar preocupaciones de seguridad específicas deben ser incluidos en el PBRER, independientemente del resultado<sup>18</sup>.

El siguiente paso es integrar la información de los datos no clínicos, estos son estudios que no están relacionados con el fármaco, pero que, de alguna manera, la toma del medicamento afecta los resultados de dichos estudios.

#### **4.1.2.8.2.14 Literatura**

Esta sección debe resumir los hallazgos de seguridad nuevos e importantes, ya sea publicados en la literatura científica revisada por pares o disponibles como manuscritos no publicados, relevantes para el programa aprobado del medicamento del que el TAC tuvo conocimiento durante el intervalo de notificación. Los PBRER deben ser más amplios que los de casos individuales de reacciones adversas e incluir estudios<sup>18</sup>.

La literatura científica es parte importante, ya que releva información de seguridad de los fármacos, pueden ser desde casos clínicos con el fármaco del que se hará el reporte de seguridad PBRER, hasta casos clínicos de otros fármacos de la misma familia terapéutica.

#### **4.1.2.8.2.15 Otros informes periódicos**

A menos que los requisitos reglamentarios nacionales o regionales especifiquen lo contrario, el TAC debe preparar un PBRER único para una única sustancia activa. Sin embargo, si un TAC prepara varios PBRER para una sustancia activa única (por ejemplo, que cubre

diferentes indicaciones o formulaciones), esta sección debe resumir los hallazgos importantes de los otros informes periódicos si no se presentan en otra parte dentro de este informe. Cuando esté disponible, sobre la base de acuerdos contractuales, el TAC debe resumir los hallazgos importantes de informes periódicos proporcionados durante el intervalo de presentación de informes por otras partes (por ejemplo, patrocinadores, TAC, otros socios contractuales)<sup>18</sup>.

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

Datos de ensayos clínicos que indican falta de eficacia, en relación con lo establecido en ciertas terapia(s), para productos destinados a tratar o prevenir enfermedades graves o potencialmente mortales (por ejemplo, eventos adversos cardiovasculares en un ensayo de un nuevo fármaco antiplaquetario para los síndromes coronarios agudos) podrían reflejar un riesgo significativo para la población tratada y deben resumirse en esta sección<sup>18</sup>.

En esta sección se integran aquellas situaciones en las que se hace mención de falta de efectividad del fármaco, lo cual es una parte importante, ya que si se presentan varios fallos en la eficacia del medicamento puede demostrar un problema mayor, que puede ir desde la fabricación del fármaco hasta la administración del mismo o la progresión de la enfermedad.

#### **4.1.2.8.2.17 Información de última hora**

Esta sección debe resumir información sobre seguridad y eficacia potencialmente importantes, hallazgos que surgen después del Data Lock Point (punto de bloqueo de datos), pero mientras el PBRER está en preparación. Los ejemplos incluyen clínicamente nuevas publicaciones significativas, datos de seguimiento importantes, hallazgos toxicológicos clínicamente relevantes y cualquier acción que el TAC, un comité de seguimiento de datos o una autoridad reguladora haya tomado por motivos de seguridad<sup>18</sup>.

No deben incluirse nuevos informes de casos individuales, a menos que se consideren que constituyen un caso índice importante (es decir, la primera instancia de un evento importante), una señal de seguridad importante o donde podrán agregar información a la evaluación de preocupaciones de seguridad ya presentadas en el PBRER (p. ej., un informe de un caso bien documentado y sin factores de confusión de anemia aplásica en un medicamento se sabe que está asociado con efectos adversos sobre la médula ósea). Cualquier cambio significativo propuesto a la información del producto de referencia, que haya ocurrido después del informe, pero antes de su presentación, también debe incluirse en esta sección. Los cambios podrían incluir una nueva contraindicación, advertencia/precaución o una nueva reacción adversa al medicamento<sup>18</sup>.

#### **4.1.2.8.2.18 Descripción general de las señales**

El propósito de este artículo del PBRER es proporcionar un alto nivel de descripción general de las señales de seguridad que se cerraron (es decir, se completó la evaluación) durante el informe, así como señales en curso que estaban bajo evaluación. A los efectos del PBRER, una señal deberá incluirse una vez que haya pasado por el cribado inicial o paso de aclaración y una determinación tomada para realizar una evaluación adicional por parte del TAC. Una señal de seguridad no es sinónimo de una estadística de informes desproporcionados, se requiere una combinación de fármaco/evento como paso de validación. Las señales pueden ser cualitativas (por ejemplo, un informe de caso de seguridad individual, serie de casos) o cuantitativo (por ejemplo, una puntuación de desproporcionalidad, hallazgos de un ensayo clínico o estudio epidemiológico). Las señales pueden surgir en forma de solicitud de información o investigación sobre un problema de seguridad, por parte de una autoridad reguladora<sup>18</sup>.

Esta parte del proceso es importante para llevar un control de la cantidad de casos presentes por el medicamento y la evolución presenta en los pacientes, es por esto que tiene su respectiva división en señales cualitativas o señales cuantitativas, éstas últimas presentan una mayor afectación de la población.

#### **4.1.2.8.2.19 Evaluación de señales y riesgos**

Este artículo del PBRER tiene por objeto disponer de un resumen sucinto de lo que se sabe sobre riesgos importantes identificados y potenciales e información faltante al comienzo del intervalo de presentación de informes cubiertos, una evaluación de todas las señales cerradas durante el intervalo de notificación, una evaluación de nueva información, con respecto a los identificados y previamente reconocidos riesgos, una caracterización actualizada de los riesgos potenciales e identificados importantes, cuando corresponda y un resumen de la efectividad de las actividades de minimización de riesgos, en cualquier país o región, que pueda tener utilidad en otros países o regiones<sup>18</sup>.

Las subsecciones de evaluación no deben resumir ni repetir la información presentada en secciones anteriores del PBRER, sino que debe proporcionar una interpretación de la información, con miras a caracterizar el perfil de aquellos riesgos evaluados como importantes. Como regla general, no es necesario incluir narrativas de casos individuales en las secciones de evaluación del PBRER, sin embargo, cuando es parte integral del análisis científico de una señal o riesgo, una evaluación clínica de casos fundamentales o ilustrativos (por ejemplo, el primer caso de sospecha de agranulocitosis con un principio activo perteneciente a una clase conocida por ser asociados con esta reacción adversa)<sup>18</sup>.

##### **4.1.2.8.2.19.1 Resumen de preocupaciones de seguridad**

El propósito de esta sección es proporcionar un resumen de las preocupaciones de seguridad al comienzo del intervalo de presentación de informes, contra el cual se puede realizar nueva información y evaluaciones. Estos comprenden: riesgos importantes identificados, riesgos potenciales importantes, si falta información importante. Se deben considerar los siguientes factores al determinar si un riesgo es importante o no: Gravedad médica del riesgo, incluido el impacto en pacientes individuales, su frecuencia, previsibilidad, evitabilidad y reversibilidad, el impacto potencial en la salud pública (frecuencia, tamaño de la población tratada) y el potencial

de evitar un producto médico con un beneficio preventivo como resultado de la exposición pública<sup>18</sup>.

#### **4.1.2.8.2.19.2 Evaluación de señal**

Esta sección del PBRER debe resumir los resultados de las evaluaciones de todas las señales de seguridad (ya sean o no clasificados como importantes) que fueron cerrados durante el intervalo del informe. Una señal de seguridad puede ser cerrado ya sea porque es refutado o porque se determina que es un riesgo potencial o identificado. Por tanto, las dos categorías principales a incluir en este apartado son:

1. Aquellas señales que, tras su evaluación, hayan sido refutadas como señales “falsas” basadas en fundamentos médicos, juicio y una evaluación científica de la información actualmente disponible.

2. Aquellas señales que, tras su evaluación, hayan sido categorizadas como potenciales o identificadas riesgo, incluida la falta de eficacia<sup>18</sup>.

Para ambas categorías de señales cerradas, se debe proporcionar una descripción concisa de la evaluación de cada señal, incluido para proporcionar a las autoridades reguladoras la base sobre la cual se emitió la señal refutado o considerado como un riesgo potencial o identificado por el TAC<sup>18</sup>.

#### **4.1.2.8.2.19.3 Evaluación de Riesgos y Nueva Información**

Esta sección debe proporcionar una evaluación crítica de la nueva información relevante para los previamente reconocidos riesgos que no estén incluidos en el apartado del PBRER (Evaluación de Señales). Se debe disponer de información actualizada sobre un riesgo previamente

reconocido, que no constituye una señal. Los ejemplos incluyen información que confirma un riesgo potencial, como un riesgo identificado o información que permita una mayor caracterización de un riesgo, previamente reconocido<sup>18</sup>.

#### **4.1.2.8.2.19.4 Caracterización de Riesgos**

Esta sección caracterizará los riesgos importantes identificados y potenciales importantes basados en la acumulación de datos (es decir, no restringidos al intervalo de informe) y describir información importante faltante. Dependiendo de la naturaleza de la fuente de datos, la caracterización del riesgo puede incluir, cuando corresponda: frecuencia, números de casos, precisión de la estimación, teniendo en cuenta la fuente de los datos, extensión de uso expresada como número de pacientes, tiempo-paciente, estimación del riesgo relativo; precisión de la estimación, estimación del riesgo absoluto, precisión de la estimación y el impacto en el paciente individual (efectos sobre los síntomas, la calidad o la cantidad de vida)<sup>18</sup>.

Además, debe incluir el impacto en la salud pública, las características del paciente relevantes al riesgo (p. ej., edad, embarazo/lactancia, gravedad de la enfermedad, insuficiencia hepática/renal, comorbilidad relevante, polimorfismo genético), dosis, vía de administración, duración del tratamiento, período de riesgo, prevenibilidad (es decir, previsibilidad, capacidad de monitorear una reacción adversa), reversibilidad, mecanismo potencial, solidez de la evidencia y sus incertidumbres, incluido el análisis de evidencia contradictoria, si corresponde<sup>18</sup>.

#### **4.1.2.8.2.19.5 Efectividad de la Minimización de Riesgos (si corresponde)**

La información relevante sobre la efectividad y/o limitaciones de actividades específicas de minimización de riesgos, para los riesgos importantes identificados que estén disponibles, durante el intervalo del informe, deben ser resumido en esta sección. La información sobre la eficacia de las actividades de minimización de riesgos, en cualquier país o región que pueda tener

utilidad en otros países o regiones, son de particular interés. La información puede resumirse mediante región, si corresponde y es relevante. Cuando sea necesario, para la presentación de informes en un PBRER, los resultados de las evaluaciones que sean relevantes para una sola región y que estuvieran disponibles durante el intervalo de presentación de informes, deberían incluirse en apéndices regionales<sup>18</sup>.

#### **4.1.2.8.2.19.6 Evaluación de beneficios**

Esta sección se divide en dos subsecciones en las que proporcionan el beneficio básico y el beneficio recientemente identificado. La primera subsección es sobre la información importante sobre eficacia/efectividad inicial: aquí se resume la información sobre la eficacia/efectividad del medicamento, a partir del comienzo del intervalo de presentación de informes y proporciona la base para la evaluación de beneficios. Esta información debe estar relacionado con las indicaciones aprobadas del medicamento incluido en el producto de referencia. Para medicamentos con múltiples indicaciones, poblaciones y/o vías de administración, el beneficio debe caracterizarse por separado, según estos factores, cuando sea pertinente<sup>18</sup>.

Mientras que la otra subsección trata sobre información recientemente identificada sobre eficacia/efectividad, nueva información sobre eficacia/efectividad en indicaciones aprobadas que puede haber estado disponible durante el intervalo de presentación de informes, deben presentarse en esta sección. La información sobre eficacia/efectividad en condiciones de uso real, también debe describirse en este documento. La nueva información sobre eficacia/efectividad, en usos distintos a la indicación(es) aprobadas no deben incluirse, a menos que sean relevantes para la evaluación beneficio-riesgo, en el informe aprobado. La nueva información sobre eficacia/efectividad también podría incluir cambios en el entorno terapéutico que podrían afectar la eficacia/efectividad con el tiempo, por ejemplo, vacunas, aparición de resistencia a agentes antiinfecciosos<sup>18</sup>.

Esta sección es importante para ver la evolución del fármaco, desde que se comercializó hasta la fecha de la elaboración del reporte de seguridad PBRER, esto para analizar si el medicamento ha perdido efectividad, así como la función del medicamento para indicaciones de las cuales, no fue patentado.

#### **4.1.2.8.2.19.7 Caracterización de Beneficios**

Esta sección del PBRER proporciona una integración de la información base de beneficios y cualquier nueva información relevante sobre beneficios que estuvo disponible durante el intervalo de notificación para indicaciones aprobadas. Esta sección debe proporcionar una evaluación concisa pero crítica de las fortalezas y limitaciones de la evidencia sobre eficacia/efectividad, considerando lo siguiente, cuando esté disponible: Una breve descripción de la solidez de la evidencia de beneficio, considerando los comparadores, el tamaño del efecto, rigor estadístico, fortalezas y deficiencias metodológicas y consistencia de los hallazgos en todos los ámbitos<sup>18</sup>.

Además, debe incluir nueva información que cuestiona la validez de un criterio de valoración sustituto, si se utiliza, relevancia clínica del tamaño del efecto, generalizabilidad de la respuesta al tratamiento en toda la población de pacientes indicada, por ejemplo, información que demuestre falta de efecto del tratamiento en una subpoblación, adecuación de la caracterización de dosis-respuesta, duración del efecto, eficacia comparativa y una determinación del grado en que los hallazgos de eficacia de los ensayos clínicos son generalizables a poblaciones de pacientes tratados en la práctica médica<sup>18</sup>.

#### **4.1.2.8.2.20 Análisis integrado de beneficios y riesgos para indicaciones aprobadas**

Esta sección se subdivide en 2 subsecciones, en la primera se menciona el contexto beneficio-riesgo: necesidad médica y alternativas importantes: Esta subsección debe proporcionar

una breve descripción de la necesidad médica del medicamento en con indicaciones aprobadas y resumir las alternativas (médicas, quirúrgicas u otras; incluido ningún tratamiento)<sup>18</sup>.

La segunda subsección trata sobre la evaluación del análisis beneficio-riesgo: Un perfil beneficio-riesgo es específico de una indicación y población. Para productos aprobados por más de una indicación, los perfiles beneficio-riesgo deben evaluarse y presentarse para cada indicación individualmente. Si existen diferencias importantes en los perfiles beneficio-riesgo entre poblaciones dentro de una indicación, la evaluación beneficio-riesgo debe presentarse por población, si es posible. La evaluación debe ser presentada y discutida de una manera que facilite la comparación de beneficios y riesgos y debe tomar en cuenta los siguientes puntos<sup>18</sup>:

Mientras que las secciones anteriores incluirán toda la información importante sobre beneficios y riesgos, no todos los beneficios y los riesgos contribuyen de manera importante a la evaluación general de riesgo-beneficio. Por lo tanto, los beneficios clave deben especificar los riesgos considerados en la evaluación. Considerar el contexto de uso del medicamento: la condición a tratar, prevenir o diagnosticado, su severidad y seriedad y la población a tratar<sup>18</sup>.

Con respecto a los beneficios clave, considerar su naturaleza, importancia clínica y duración, así como evidencia de eficacia en quienes no responden a otras terapias y tratamientos alternativos. Considerar el tamaño del efecto, si hay elementos individuales de beneficio, considerar todo (p. ej., para terapias para la artritis: reducción de los síntomas e inhibición de las pruebas radiológicas)<sup>18</sup>.

Con respecto al riesgo, considerar su importancia clínica, por ejemplo, naturaleza de la toxicidad, gravedad, frecuencia, previsibilidad, evitabilidad, reversibilidad, impacto en los pacientes y si surgió por uso no autorizado, un nuevo uso o mal uso. Se deben considerar las fortalezas, debilidades e incertidumbres de la evidencia cuando formular la evaluación beneficio-

riesgo, describir cómo las incertidumbres en los beneficios y riesgos impactan la evaluación, se deben discutir las limitaciones de la evaluación<sup>18</sup>.

Además, debe proporcionar una explicación clara de la metodología y el razonamiento utilizado para desarrollar la relación beneficio-riesgo sobre: los supuestos, consideraciones y juicios o ponderaciones que sustentan las conclusiones de la evaluación beneficio-riesgo. Si se proporciona una evaluación formal cuantitativa o semicuantitativa de beneficio-riesgo, un resumen de los métodos deben incluirse<sup>18</sup>.

Las consideraciones económicas (por ejemplo, rentabilidad) no deben incluirse en la evaluación riesgo-beneficio. Cuando se ha solicitado una nueva información importante o se ha solicitado un PBRER, se justifica un análisis detallado de beneficios. Por el contrario, donde ha estado disponible poca información nueva durante el intervalo de informes, el enfoque principal de la evaluación del riesgo de beneficio podría consistir en una evaluación de la seguridad de intervalos actualizados<sup>18</sup>.

#### **4.1.2.8.2.21 Conclusiones y Acciones**

Por último, esta sección debe proporcionar una conclusión sobre las implicaciones de cualquier información nueva que surgiera durante el intervalo de informe, en términos de la evaluación general beneficio-riesgo, para cada indicación aprobada, así como para los subgrupos pertinentes, si procede. Sobre la base de la evaluación de los datos de seguridad acumulados y el análisis riesgo-beneficio, el TAC debe evaluar la necesidad de realizar cambios adicionales en la información del producto de referencia y proponer cambios según sea necesario<sup>18</sup>.

Además y según corresponda, la conclusión debe incluir propuestas preliminares para optimizar o evaluar, más a fondo, el equilibrio beneficio-riesgo, para su posterior discusión con las autoridades reguladoras pertinentes. Esto puede incluir propuestas de actividades adicionales

de minimización de riesgos. Estas propuestas también deben considerarse para su incorporación al plan de gestión de riesgos, por ejemplo, el Plan de farmacovigilancia E2E y/o plan de minimización de riesgos, según corresponda. Si lo exigen las leyes y regulaciones regionales aplicables, el TAC debe proporcionar, en un formato regional, apéndice, información sobre cualquier cambio final, en curso o propuesto a las normas nacionales o locales autorizadas<sup>18</sup>.

Para finalizar con este objetivo, se demostró el procedimiento para la elaboración de un reporte de seguridad, con base en lo leído en los documentos presentes en la ICH, explicando detalladamente que información se requiere en cada sección, para así mejorar la comprensión de esta y poder elaborar el reporte sin problema alguno y que sea acorde con lo requerido para ser presentado ante la autoridad reguladora.

#### **4.1.3 Elaborar material visual explicativo con la información recopilada de los reportes de seguridad PBRRER para su uso en actividades educativas por distintos grupos de farmacovigilancia en Latinoamérica.**

Para el cumplimiento del último objetivo, una vez recopilada la información requerida para la elaboración del trabajo investigativo, se procede a buscar alguna plataforma, en la cual montar la presentación, la mejor opción fue la plataforma de Canva. Una vez escogida la plantilla, se introdujo la información sobre los reportes de seguridad y se utilizó la aplicación de zoom para la respectiva grabación del video.

**Figura 3. Plantilla de Farmacovigilancia**



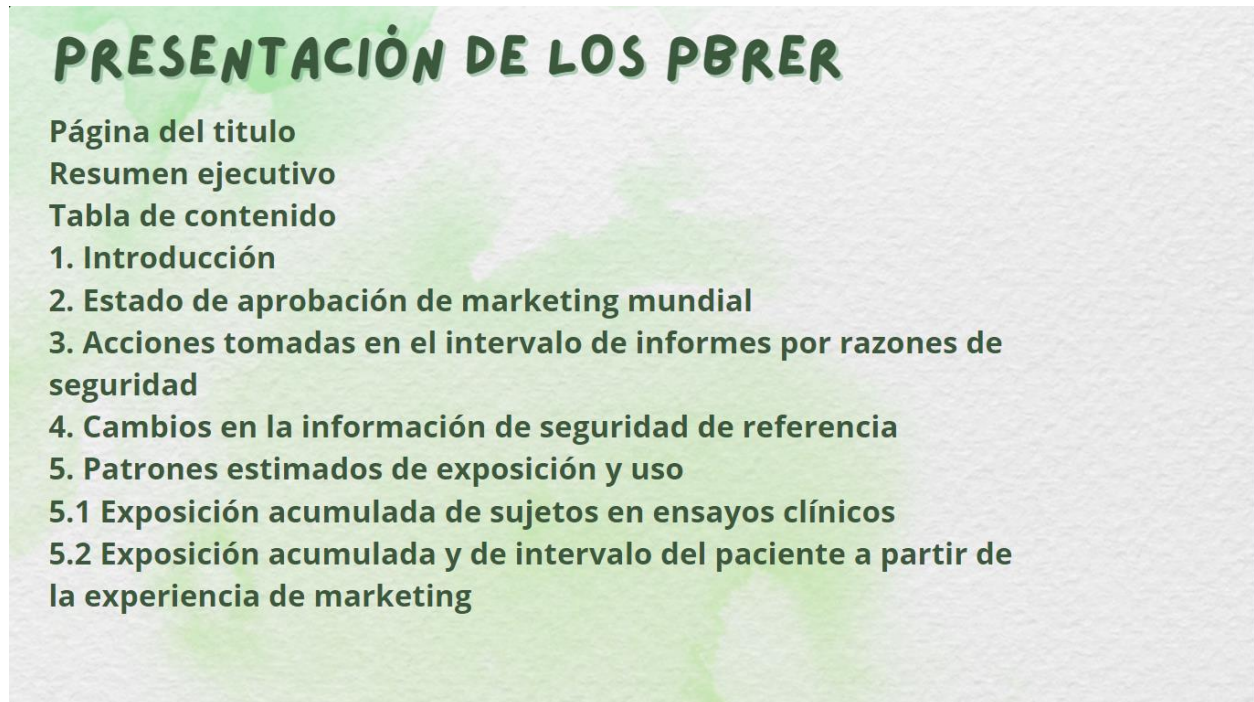
Fuente: elaboración propia.

Finalizado este último objetivo, en el que se desarrolló el material explicativo, para mejorar la comprensión de las secciones presentes en un reporte de seguridad PBRER, así como se hizo mención de algunos otros reportes importantes presentes en la ICH en los que se desarrollan temas de farmacovigilancia, además, se explicó la elaboración de un reporte de seguridad PBRER completo, esto con el fin de que el material educativo sea utilizado por diversos grupos de trabajo de Farmacovigilancia de Latinoamérica, cuando requieran hacer o revisar un reporte de seguridad PBRER.

A continuación, se presentarán las diapositivas que fueron utilizadas como guía de referencia para explicar el procedimiento de la elaboración de un reporte de seguridad PBRER mientras se elaboraba el video, el cual, una vez finalizado fue enviado a la tutora para que ella lo distribuyera en la empresa y fuera compartido a todas las empresas de Pfizer, que se encuentran a nivel de Latinoamérica.

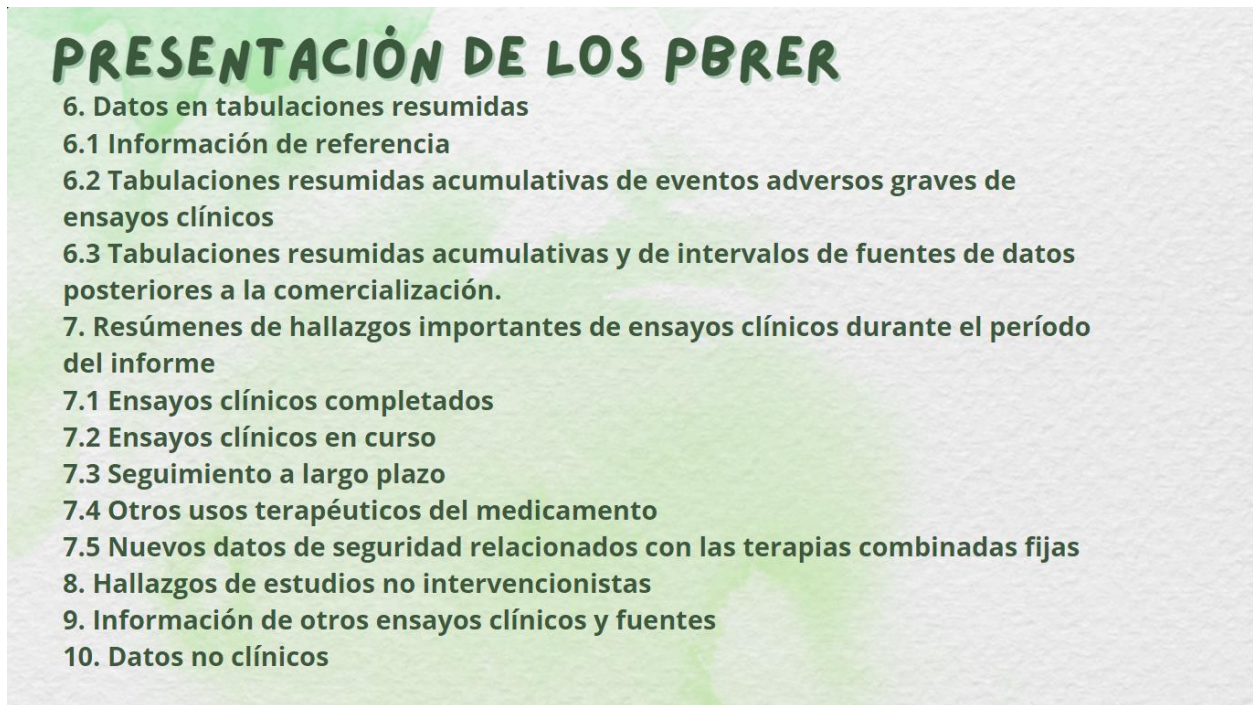
Primeramente, se muestra la plantilla utilizada para dar inicio a la explicación del procedimiento de la elaboración del reporte de seguridad PBREER, mencionando en la diapositiva las secciones y subsecciones que debía contener, mientras que en el video se hacía una explicación exhaustiva, donde se detallaba toda la información.

**Figura 4. Presentación del reporte de seguridad PBREER**



Fuente: elaboración propia

**Figura 5. Presentación del reporte de seguridad PBRER**




Fuente: elaboración propia.

En la figura anterior se visualiza el seguimiento de los contenidos del procedimiento de la elaboración de reportes de seguridad PBRER, ya que al ser un procedimiento tan extenso se requirió de distintas diapositivas, con el fin de no sobrecargar, visualmente, la diapositiva que estaba siendo presentada.

**Figura 6. Presentación del reporte de seguridad PBRER**

# PRESENTACIÓN DE LOS PBRER

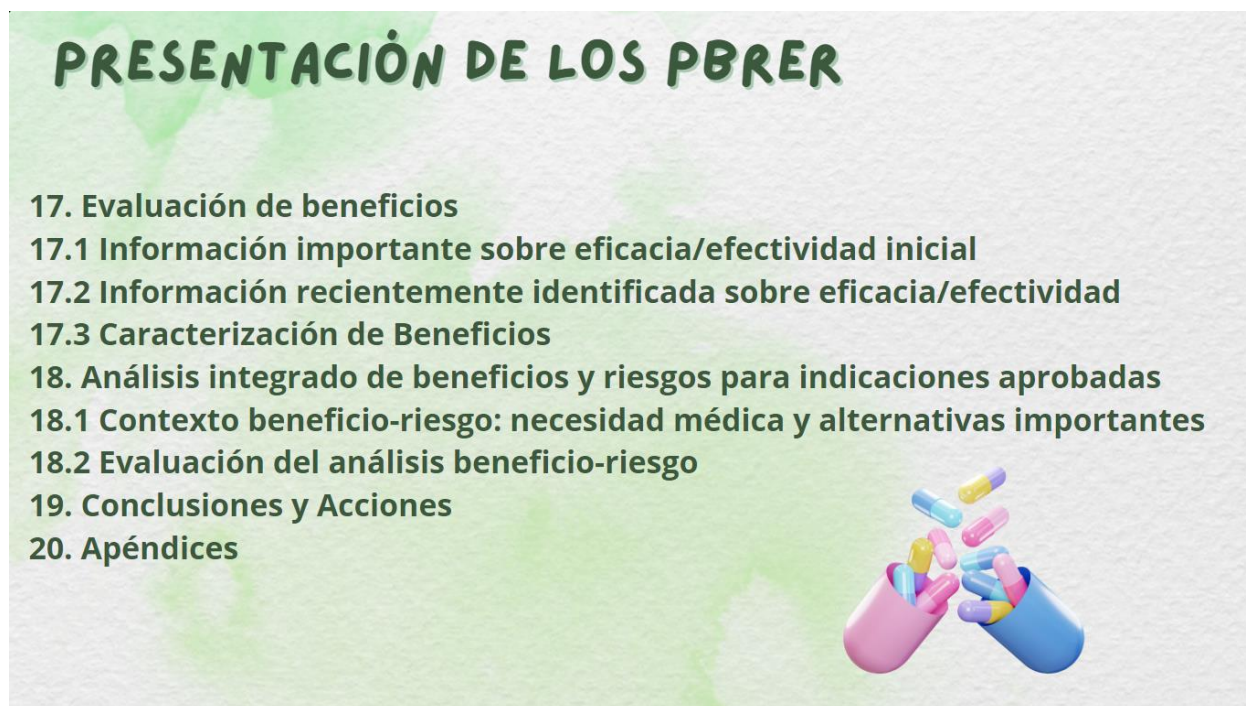
11. Literatura
12. Otros informes periódicos
13. Falta de eficacia en ensayos clínicos controlados
14. Información de última hora
15. Descripción general de las señales: nuevas, en curso o cerradas
16. Evaluación de señales y riesgos
  - 16.1 Resumen de preocupaciones de seguridad
  - 16.2 Evaluación de señal
  - 16.3 Evaluación de Riesgos y Nueva Información
  - 16.4 Caracterización de Riesgos
  - 16.5 Efectividad de la Minimización de Riesgos (si corresponde)



Fuente: elaboración propia

En esta figura se observa aún el procedimiento, como fue mencionado anteriormente, al ser tan extenso y las secciones tuvieran subsecciones lo extenúa más y todas debían ser integradas para poder presentar un reporte completo, ante las autoridades reguladoras.

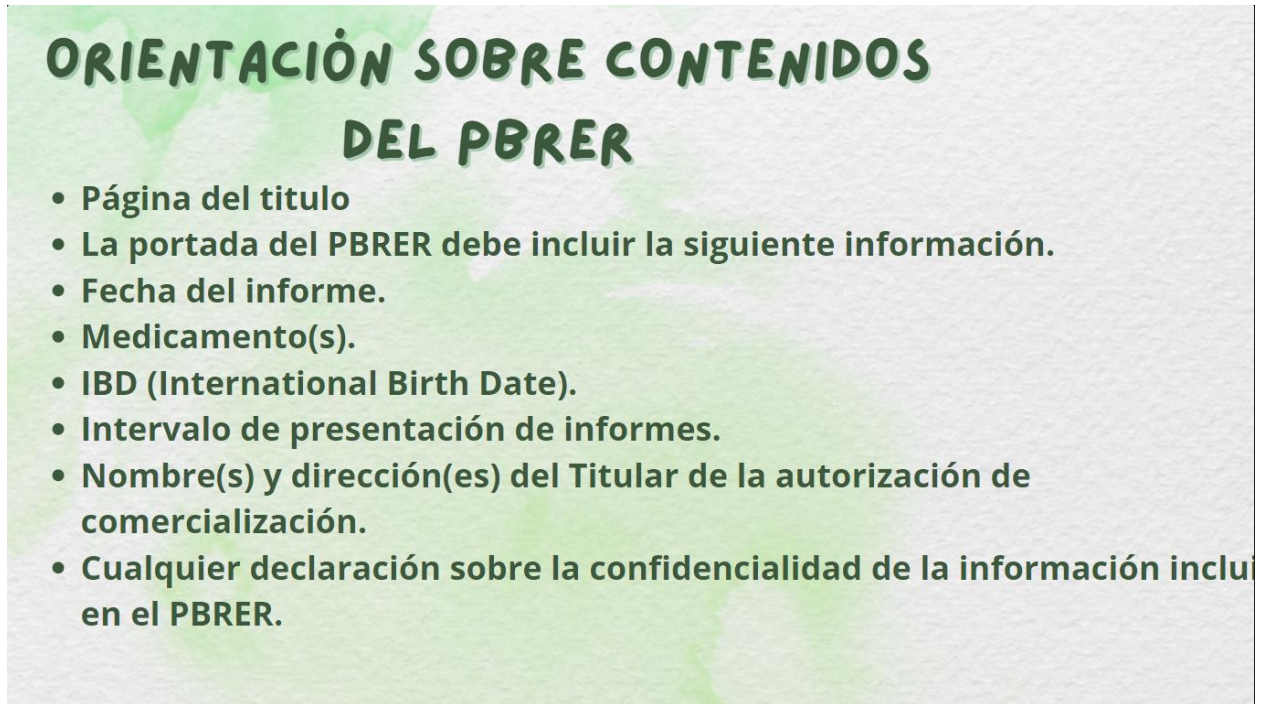
**Figura 7. Presentación del reporte de seguridad PBRER**



Fuente: elaboración propia

A continuación se demuestran las diapositivas que fueron utilizadas como base para la elaboración del material visual explicativo, sobre la elaboración de los reportes de seguridad PBRER, este material será utilizado por distintos grupos de farmacovigilancia de Latinoamérica, este sirve de ayuda, ya que periódicamente, se debe presentar el reporte de seguridad con sus nuevas integraciones de información, por lo cual, este material ayuda a que se comprendan mejor y presenten las mismas secciones requeridas.

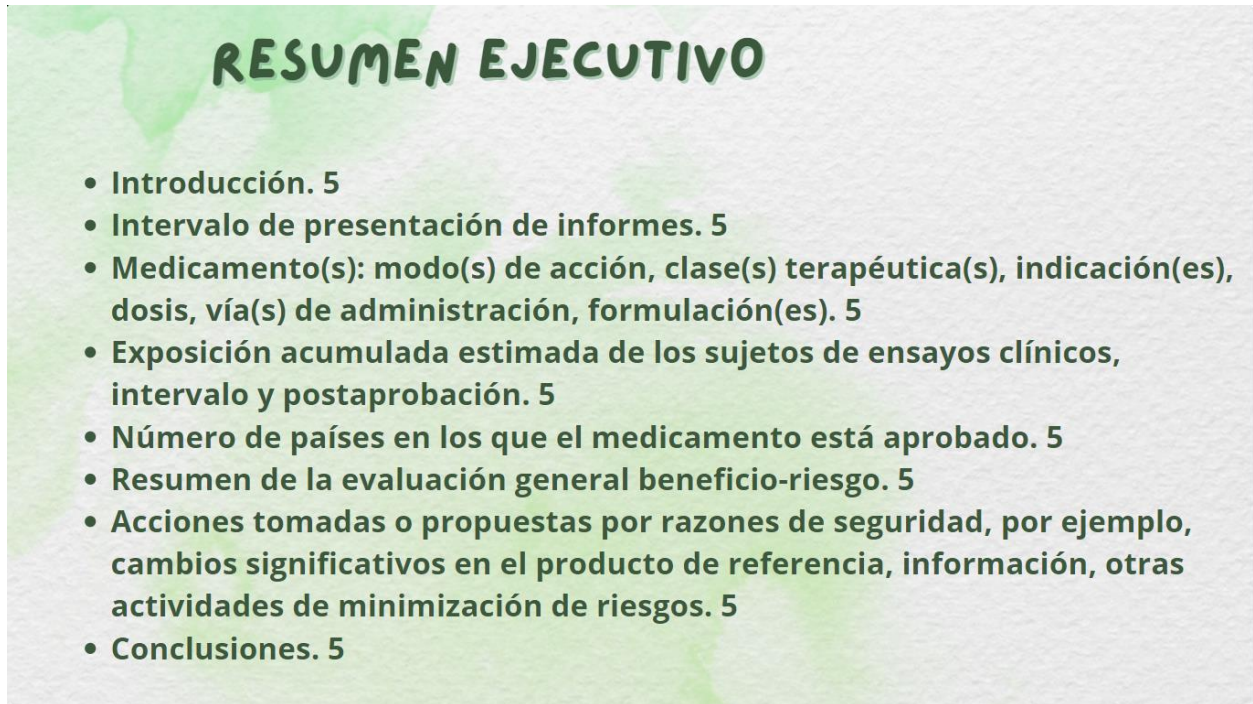
**Figura 8. Orientación sobre contenidos del PBRRER**



Fuente: elaboración propia

Todo reporte debe presentar una página con una portada, en caso de los reportes de seguridad PBRRER, se debe detallar la fecha en la que se está elaborando el reporte, así como el medicamento, las delimitaciones farmacológicas como dosis, vía de administración, indicación, entre otras. También el titular de autorización de comercialización, el cual es el encargado de presentar los reportes.

**Figura 8. Información requerida en el resumen ejecutivo**



Fuente: elaboración propia

Una vez mencionado que debe ser integrado en el reporte de seguridad, se procedió a explicar que debía ser incluido en cada sección, en la figura 8, se puede visualizar que debe ser añadido en el resumen ejecutivo que debe ser incluido, seguidamente de la portada.

**Figura 9. Información requerida en la introducción**

## **INTRODUCCIÓN**

- IBD (International Birth Date). 5
- Intervalo de presentación de informes. 5
- Medicamento(s): modo(s) de acción, clase(s) terapéutica(s), dosis, vías de administración, formulación(es). 5
- Una breve descripción de las indicaciones y poblaciones aprobadas. 5
- Una breve descripción y explicación de cualquier información que no haya sido incluida en el PBRER. 5
- La justificación de la presentación de múltiples PBRER para el medicamento, si corresponde. 5

Fuente: elaboración propia

Posterior al resumen ejecutivo, se debe incluir una introducción en donde se adicionan breves descripciones de todo aquello que no será incluido en el reporte, así como si se harán variaciones de este y la información relacionada con el medicamento del informe de seguridad PBRER.

A continuación, se visualiza la figura 10 en donde se menciona la información que debe ser incluida en las tabulaciones resumidas, ya que parte de los datos que deben ser adicionados en el reporte de seguridad PBRER, debe ser adicionada en forma de tablas, para de esta manera facilitar la comprensión de los datos.

### **Figura 10. Información requerida en datos en tabulaciones resumidas**

## DATOS EN TABULACIONES RESUMIDAS

- **Información de referencia:** La sección 6.1 del PBRRER debe especificar la(s) versión(es) del diccionario de codificación utilizado para los análisis de Reacciones adversas. 5
- **Tabulaciones resumidas acumulativas de eventos adversos graves de ensayos clínicos:** La sección 6.2 del PBRRER debe proporcionar antecedentes para el apéndice que proporciona una información acumulativa una tabulación resumida de los eventos adversos graves notificados en los ensayos clínicos. 5
- **Tabulaciones resumidas acumulativas y de intervalos de fuentes de datos posteriores a la comercialización:** La sección 6.3 del PBRRER debe proporcionar antecedentes para el apéndice que proporciona datos acumulativos y tabulaciones resumidas de intervalos de reacciones adversas. Los eventos adversos generalmente implican al menos una sospecha de causalidad por parte del informador y deben considerarse. 5

Fuente: elaboración propia.

En la figura anterior se mencionan las distintas tablas que se presentan en el reporte de seguridad PBRRER, así como cuáles aplican en cada tabla y una respectiva interpretación de la misma, para aclarar cualquier inconveniente que pueda surgir.

### 4.2 Recomendaciones

- 4.2.1 Una recomendación es que las guías ICH se encuentren en varios idiomas, no sólo en inglés ya que muchos países de Latinoamérica su idioma oficial es el español.
- 4.2.2 Comparar reportes de seguridad con las guías existentes de farmacovigilancia para determinar cuáles reportes de seguridad son más completos.

- 4.2.3 Realizar capacitaciones virtuales sobre la elaboración del reporte de seguridad PBRER para poder resolver consultas que surgen en el momento, y/o por si la interpretación no es de la manera correcta, poder corregirlo.
- 4.2.4 Indagar en reportes de seguridad PBRER elaborados en otras regiones para ser utilizados como ejemplo y así facilitar la comprensión del procedimiento desarrollado.
- 4.2.5 Realizar una comparación entre el DSUR (Development Safety Update Report) que son Informes de Actualización de seguridad del desarrollo contra el reporte de seguridad PBRER (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report), para analizar los cambios presentes entre cada reporte.
- 4.2.6 Realizar procedimientos o ejemplificaciones de los otros reportes existentes en la ICH para mejorar y facilitar su comprensión.

## **CAPITULO V – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 5.1 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Alvarado Luzón, Patricio Eduardo. Trabajo de Titulación modalidad Proyecto de Investigación previo a la obtención del título de Química Farmacéutica. [Tesis de (Grado de Química farmacéutica)]. Ecuador: Universidad Central del Ecuador. Disponible en: UCE-FCQ-CQF-LUZON CARLA.pdf
- 2- Avedillo Ana. Reacciones adversas a medicamentos y la importancia de notificarlas Colegio Oficial Farmacéuticos Zaragoza. [Internet]. [citado el 10 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://cofzaragoza.org/reacciones-adversas-a-medicamentos-y-la-importancia-de-notificarlas/#:~:text=Una%20reacci%C3%B3n%20adversa%20a%20un,la%20dependencia%2C%20abuso%20y%20uso>
- 3- Calderón T, Hall V, Brealey K. Elementos Básicos de Farmacovigilancia: Centroamérica y el Caribe [Internet]. C1273e. San José, C.R: Kérwá; 2016 [citado el 04 de abril del 2024]. Disponible en: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/handle/10669/78487>
- 4- El nuevo Ecuador [Internet]. Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria. ¿Qué es Farmacovigilancia? Guayaquil Ecuador. [citado el 24 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.controlsanitario.gob.ec/que-es-farmacovigilancia/>
- 5- Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica [Internet]. FIFARMA: La farmacovigilancia y su impacto en la salud pública. [citado el 08 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://fifarma.org/la-farmacovigilancia-y-su-impacto-en-la-salud-publica/>
- 6- ICH, ADDENDUM TO ICH 11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population E11(R1) [Internet]. ICH org. 1994 [citado el 10 marzo del 2024] Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E11\\_R1\\_Addendum.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E11_R1_Addendum.pdf)
- 7- ICH, A Selective Approach to Safety Data Collection in Specific Late-Stage Pre-Approval or Post-Approval Clinical Trials E19 [Internet]. ICH org. 1994 [citado el 12 marzo del 2024] Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_E19\\_Guideline\\_Step4\\_2022\\_0826\\_0.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E19_Guideline_Step4_2022_0826_0.pdf)

- 8- ICH, Biomarkers Related to Drug or Biotechnology Product Development: Context, Structure and Format of Qualification Submissions [Internet]. ICH org. 1994 [citado el 11 marzo del 2024] Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E16\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E16_Guideline.pdf)
- 9- ICH, Choice of control group and relates issues in clinical trials E10 [Internet]. ICH org. 1994 [citado el 8 marzo del 2024] Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E10\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E10_Guideline.pdf)
- 10- ICH, Clinical Safety Data Management: The extend of population exposure to assess clinical safety for drug sintended for long-term treatment of Non-Life-Threatening conditions E1 [Internet]. ICH org. 1994 [citado el 05 marzo del 2024] Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E1\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E1_Guideline.pdf)
- 11- ICH, Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A [Internet]. ICH org. 1994 [citado el 05 marzo del 2024] Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E2A\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf)
- 12- ICH, Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories E15 [Internet]. ICH org. 1994 [citado el 11 marzo del 2024] Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E15\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E15_Guideline.pdf)
- 13- ICH, Development Safety Update Report E2F [Internet]. ICH org. 1994 [citado el 7 marzo del 2024] Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E2F\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E2F_Guideline.pdf)
- 14- ICH, Dose-Response Information to Support Drug Registration E4 [Internet]. ICH org. 1994 [citado el 8 marzo del 2024] Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E4\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E4_Guideline.pdf)

- 15- ICH, Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data E5(R1) [Internet]. ICH org. 1994 [citado el 8 marzo del 2024] Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E5\\_R1\\_\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E5_R1__Guideline.pdf)
- 16- ICH, Electronic Transmission of individual Case Safety Reports. E2B [Internet]. ICH org. 1994 [citado el 03 marzo del 2024] Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E2B\\_R3\\_Q%26As\\_Concept\\_Paper.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E2B_R3_Q%26As_Concept_Paper.pdf)
- 17- ICH, Final Concept Paper E20: Adaptive Clinical Trials [Internet]. ICH org. 1994 [citado el 12 marzo del 2024] Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E20\\_FinalConceptPaper\\_2019\\_1107\\_0.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E20_FinalConceptPaper_2019_1107_0.pdf)
- 18-** ICH, Final Concept Paper E21: Inclusion of Pregnant and Breast-feeding Individuals in Clinical Trials [Internet]. ICH org. 1994 [citado el 12 marzo del 2024] Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_E21\\_Final\\_Concept\\_Paper\\_2023\\_1106\\_MCApproved.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E21_Final_Concept_Paper_2023_1106_MCApproved.pdf)
- 19-** ICH, General Principles for Planning and Design of Multi-Regional Clinical Trial E17 [Internet]. ICH org. 1994 [citado el 11 marzo del 2024] Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E17EWG\\_Step4\\_2017\\_1116.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E17EWG_Step4_2017_1116.pdf)
- 20- ICH, Guideline on Genomic Sampling and Management of Genomic Data E18 [Internet]. ICH org. 1994 [citado el 12 marzo del 2024] Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E18\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E18_Guideline.pdf)
- 21- ICH, General Considerations for Clinical Studies E8(R1) [Internet]. ICH org. 1994 [citado el 8 marzo del 2024] Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_E8-R1\\_Guideline\\_Step4\\_2021\\_1006.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E8-R1_Guideline_Step4_2021_1006.pdf)

- 22- ICH. ICH harmonisation for better health, Sitio web oficial del ICH. [Internet]. [citado el 10 de febrero del 2024] Disponible en: ICH Official web site: ICH
- 23- ICH, Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2) [Internet]. ICH org. 1994 [citado el 8 marzo del 2024] Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E6\\_R2\\_Addendum.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf)
- 24- ICH, Pharmacovigilance planning E2E [Internet]. ICH org. 1994 [citado el 7 marzo del 2024] Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E2E\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E2E_Guideline.pdf)
- 25- ICH, Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) E2C(R2) [Internet]. ICH org. 1994 [citado el 04 marzo del 2024] Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E2C\\_R2\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E2C_R2_Guideline.pdf)
- 26- ICH, POST-APPROVAL SAFETY DATA MANAGEMENT: DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING. E2D [Internet]. ICH org. 1994 [citado el 04 marzo del 2024] Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E2D\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E2D_Guideline.pdf)
- 27- ICH, Principles for Clinical Evaluation of New Antihypertensive Drugs E12A [Internet]. ICH org. 1994 [citado el 10 marzo del 2024] Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E12\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E12_Guideline.pdf)
- 28- ICH, Statistical Principles for Clinical Trials E9 [Internet]. ICH org. 1994 [citado el 8 marzo del 2024] Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E9\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E9_Guideline.pdf)
- 29- ICH, Structure and content of clinical study reports E3 [Internet]. ICH org. 1994 [citado el 8 marzo del 2024] Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E3\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf)

- 30- ICH, Studies in Support of Special Populations: Geriatrics E7 [Internet]. ICH org. 1994 [citado el 8 marzo del 2024] Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E7\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E7_Guideline.pdf)
- 31- ICH, The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs E14 [Internet]. ICH org. 1994 [citado el 10 marzo del 2024] Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E14\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E14_Guideline.pdf)
- 32- Monpart E. Las Conferencias Internacionales de Armonización y el Common Technical Document (CTD). El sevier [Internet].2020. [citado el 10 de febrero de 2024]. 22: 118-126. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-las-conferencias-internacionales-armonizacion-el-13051505#:~:text=ICH-,La%20ICH%20consiste%20en%20un%20proyecto%20conjunto%20de%20las%20autoridades,para%20el%20registro%20de%20un>
- 33- Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Paho.org: OPS; 2023 [citado el 08 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/farmacovigilancia>.
- 34- Organización Mundial de la Salud [Internet]. OMS. Indicadores de Farmacovigilancia: un manual práctico para la evaluación de los sistemas de Farmacovigilancia. [citado el 04 de febrero de 2024]; Disponible en: <http://apps.who.int>
- 35- Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Washington, D. C.: OPS, 2010 [citado el 01 de abril de 2024]. Disponible en: [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&view=download&alias=33513-buenas-pra-cticas-farmacovigilancia-ame-ricas-2010513&category\\_slug=documentos-8499&Itemid=270&lang=es](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&alias=33513-buenas-pra-cticas-farmacovigilancia-ame-ricas-2010513&category_slug=documentos-8499&Itemid=270&lang=es)
- 36- Organización Panamericana de la Salud, Control de calidad de medicinas [Internet]. Paho.org. Washington, D. C: OPS, [citado el 02 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/farmacovigilancia>

37- Parreño Ángel. Metodología de investigación en salud [Internet]. Edu.ec. 2016 [citado el 02 de abril de 2024]. Disponible en: <http://cimogsys.esPOCH.edu.ec/direccion-publicaciones/public/docs/books/2019-09-17-224845metodolog%C3%ADa%20de%20la%20investigaci%C3%B3n%20en%20saludcomprimido.pdf>




38- Pfizer farmacovigilancia [Internet]. México: Pfizer; 2023 [citado el 01 de abril del 2024]. Disponible en: <https://www.pfizer.com.mx/nuestra-ciencia/farmacovigilancia>





## **CAPITULO VI- ANEXOS**



## 6.1 Anexos



### 6.1.1 Anexo 1. Bitácora crónica semanal.





Tabla 4. Bitácora crónica semanal.


Semana	Descripción breve de actividades semanales (aspectos objetivos)	Reflexión acerca de las actividades semanales (aspectos subjetivos)	Firma
1	<ul style="list-style-type: none"><li>- Inducción de las instalaciones.</li><li>- Recibimiento de materiales de trabajo</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Se hizo un recorrido por las instalaciones para conocer las mismas.</li><li>- Se recibió la respectiva computadora, más un monitor, teclado y mouse para realizar el trabajo.</li></ul>	
2	<ul style="list-style-type: none"><li>- Presentaciones</li><li>- Inducciones</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Se realizaron presentaciones del personal con el que compartiría.</li><li>-Se realizó la inducción de cómo manejar la plataforma de manera correcta.</li></ul>	
3	<ul style="list-style-type: none"><li>-Onboarding</li><li>-Tema</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Se realizó el onboarding en donde se describe los distintos posibles eventos y como proceder en cada caso.</li><li>-Se habló con la tutora para la respectiva asignación del tema de la tesina.</li></ul>	



4	-Assessment	-Se realizó el respectivo assessment para evaluar el manejo de la plataforma.	
5	-Capacitación	- Se recibió la capacitación sobre las respectivas funciones que desarrollaría en la empresa	
6	-Procesamiento de casos (AI y CC)	-Se empezaron a procesar los casos de Action Items y Case Closures	
7	-Procesamiento de casos (AI y CC)	-Se continuó con el procesamiento de los casos	



	-Revaloración de objetivos	- Se revaloraron los objetivos con el fin de que fueran más acorde a la investigación	
8,9,10	-Procesamiento de casos (AI y CC)  -Busqueda de información para material educativo	-Se continuó con el procesamiento de casos  -Durante estas 3 semanas se procedió a buscar la información relevante que fuera necesario para la elaboración del material	
11	-Procesamiento de casos (AI y CC)  -Elaboración del material visual	- Se continuó con el procesamiento de casos.  -Se realizó la respectiva presentación del power point la cual sería usada como material de apoyo para el video explicativo.	

12	<p>-Procesamiento de casos (AI y CC)</p> <p>-Grabación de video explicativo</p> <p>-Elaboración del segundo avance</p>	<p>-Se continuó con el procesamiento de casos</p> <p>-Se realizó la respectiva grabación del video para el material educativo y se mandó a la tutora.</p> <p>-Se continuó con el trabajo de investigación, específicamente con la elaboración del segundo avance</p>	
13	<p>-Procesamiento de casos (AI y CC)</p> <p>-Elaboración del segundo avance</p>	<p>-Se continuó con el procesamiento de casos</p> <p>-Se prosiguió con el trabajo de investigación.</p>	

14	<p>-Procesamiento de casos (AI y CC)</p> <p>-Entrega del segundo avance</p>	<p>-Se continuó con el procesamiento de casos</p> <p>-Se entregó el segundo avance investigativo para su respectiva revisión</p>	
15	<p>-Entrenamiento letters</p> <p>-Procesamiento de casos (AI y CC)</p>	<p>- Se recibió la capacitación para realizar reminders sobre las cartas</p> <p>-Se continuó con el procesamiento de casos de AI y CC</p>	
16	<p>-Reminder de letters</p> <p>-Procesamiento de CC y AI</p>	<p>-Se procedió a realizar los reminder de las cartas.</p> <p>-Se continuó con el procesamiento de casos AI y CC</p>	
17	<p>-Procesamiento de AI y CC</p> <p>-Reunión de correcciones</p>	<p>-Se continuó con el procesamiento de AI y CC</p> <p>-Se tuvo una reunión de manera virtual con el Dr. Bernal para ver las correcciones requeridas para el segundo avance.</p>	

18	<p>-Procesamiento de AI y CC</p> <p>-Capacitación sobre los sometimientos</p> <p>-Tercera capacitación del trabajo de investigativo (Logros y recomendaciones)</p>	<p>-Se continuó con el procesamiento de CC y AI</p> <p>-Se recibió una capacitación sobre como se realizan los sometimientos de casos a nivel de Centroamérica y Caribe</p> <p>-Se recibió la tercera capacitación del trabajo de investigación en donde</p>	
----	--	--	---

		se explicó lo requerido para la evaluación del tercer avance.	
19,20	<p>-Procesamiento de AI y CC</p> <p>-Sometimientos de CAC</p> <p>-Realización del tercer avance</p>	<p>-Se continuó con el procesamiento de CC y AI</p> <p>-Se realizaron sometimientos iniciales de casos de república dominicana</p> <p>-Se avanzó y concluyó el trabajo de investigación para ser revisado.</p>	
21	<p>-Procesamiento de CC y AI</p> <p>-Sometimientos de CAC</p> <p>-Entrega del tercer avance</p> <p>-Capacitación para revisión de artículos científicos</p>	<p>-Se continuó con el procesamiento de CC y AI</p> <p>-Se continuó con los sometimientos tanto iniciales como de seguimiento de países como RD, CR, Guatemala y Panamá</p> <p>-Se entrega el tercer avance investigativo para su respectiva revisión</p> <p>-Se recibió una</p>	

		-Se recibió una capacitación sobre artículos científicos, en búsqueda de productos relacionados a la empresa Pfizer, posterior a la revisión se realizaron las lecturas de los artículos	
22	-Procesamiento de CC y AI  -Sometimientos de CAC	-Se continuó con el procesamiento de CC y AI  -Se continuó con los sometimientos iniciales	
	-Elaboración de la presentación para la defensa  -Trabajo final para el lector	y de seguimiento de CAC  -Se monta la respectiva presentación que será utilizada el día de la defensa  -Se manda el trabajo final al lector asignado para su revisión	
23	-Procesamiento de CC y AI  -Sometimientos de CAC	-Se continua con el procesamiento de CC y AI  -Se continua con el sometimientos de casos iniciales y seguimientos de CAC	
24	-Procesamiento de CC y AI  -Sometimientos de CAC  -Presentación de trabajo final	-Se continua con el procesamiento de CC y AI  -Se continua con el sometimientos de casos iniciales y seguimientos de CAC  -Se realiza la defensa del trabajo de investigación en la institución.	