

# GUÍA DE FARMACOVIGILANCIA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Ciudad de México a 20 de mayo de 2020



## CONTENIDO

<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>DEFINICIONES .....</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>9</b>
<b>3.1.</b>	<b>OBJETIVO GENERAL .....</b>	<b>9</b>
<b>3.2.</b>	<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>9</b>
<b>4</b>	<b>GENERALIDADES .....</b>	<b>10</b>
<b>5</b>	<b>ESTRUCTURA DEL REPORTE DE SEGURIDAD AL CNFV .....</b>	<b>11</b>
<b>5.1</b>	<b>ESCRITO DE SOMETIMIENTO .....</b>	<b>11</b>
<b>5.2</b>	<b>REPORTE DE SEGURIDAD ANUAL .....</b>	<b>12</b>
<b>5.3</b>	<b>REPORTE DE SEGURIDAD FINAL .....</b>	<b>14</b>
<b>5.4</b>	<b>REPORTE DE SEGURIDAD PARA ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA .....</b>	<b>18</b>
<b>6</b>	<b>LINEAMIENTOS .....</b>	<b>20</b>
<b>7</b>	<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>21</b>



## 1 INTRODUCCIÓN

La investigación clínica como procedimiento científico es reciente, ya que forma parte del proceso en que la medicina adopta procedimientos científicos de las ciencias físicas. La adopción de dicha metodología, condujo a que los procedimientos médicos, pasaran de la técnica a la tecnología, es decir a exigir con fundamento científico para la práctica que estuviera sostenido sobre pruebas objetivas cuantificables. A la investigación clínica, se agregó la biomédica, que tiene en la actualidad, el objetivo de validar terapias farmacológicas y clínicas, tanto diagnosticas como terapéuticas.

De acuerdo al artículo 96 de la Ley general de Salud se considera a la investigación para la salud la que comprende el desarrollo de acciones que contribuyan: I. Al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos; II. Al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social; III. A la prevención y control de los problemas de salud que se consideren prioritarios para la población; IV. Al conocimiento y control de los efectos nocivos del ambiente en la salud; V. Al estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud, y VI. A la producción nacional de insumos para la salud.

Ahora bien, en materia de investigación farmacológica, de acuerdo al artículo 66 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, especifica que la investigación de medicamentos en farmacología clínica comprende la secuencia de estudios que se llevan a cabo desde que se administran por primera vez al ser humano hasta que se obtienen datos sobre su eficacia y seguridad terapéutica en grandes grupos de población. Para tal efecto se consideran las siguientes fases:

**FASE I.-** Es la administración por primera vez de un medicamento de investigación al ser humano sano, sin beneficio diagnóstico o terapéutico, en dosis únicas o múltiples, en grupos pequeños hospitalizados, para establecer parámetros farmacológicos iniciales en el hombre;

**FASE II.-** Es la administración de un medicamento de investigación al ser humano enfermo, en dosis únicas o múltiples, en grupos pequeños hospitalizados, para determinar su eficacia inicial y otros parámetros farmacológicos en el organismo enfermo;

**FASE III.-** Es la administración de un medicamento de investigación a grupos grandes de pacientes (generalmente externos), para definir su utilidad



terapéutica e identificar reacciones adversas, interacciones y factores externos que puedan alterar el efecto farmacológico generalizado y prolongado.

**FASE IV.-** Son estudios que se realizan después de que se concede al medicamento registro y autorización para su venta, y tiene por objeto generar nueva información sobre la seguridad del medicamento durante su empleo generalizado y prolongado. Estos estudios se clasifican como: de intervención y de no intervención.

- **Estudios clínicos fase IV (de intervención),** cuando además de nueva información sobre la seguridad del medicamento, se busquen nuevas indicaciones, rutas de administración, tratamientos, combinaciones terapéuticas, y/o dosis.
- **Estudios de fase IV (de no intervención),** a los estudios observacionales, realizados durante el uso regular del medicamento, para determinar la asociación entre efectos y factores causales y/o vigilar su perfil de seguridad, de acuerdo con las condiciones de autorización del mismo.

De acuerdo al numeral 4.17 de la NOM 220-SSA1-2016, Instalación y Operación de la farmacovigilancia, Estudio clínico: es cualquier investigación que se lleva a cabo en seres humanos y que tiene como objetivo descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de un medicamento en investigación.

El balance beneficio/riesgo de un medicamento o vacuna está basado en el perfil de seguridad que éste presenta durante su desarrollo clínico y puede verse modificado durante la comercialización. Por ello es importante establecer lineamientos estandarizados para los titulares de registro sanitario, el investigador principal, patrocinador o responsable del estudio clínico, con la finalidad de generar la mayor información de seguridad previa a la autorización del medicamento o vacuna de interés. La instauración de dichos lineamientos es responsabilidad de la COFEPRIS.

Los estudios clínicos permiten conocer y confirmar el perfil de seguridad de un medicamento o vacuna, durante el desarrollo del producto, así como una vez que éste ha obtenido su registro sanitario y es utilizado en la práctica clínica. A fin de garantizar que su balance beneficio/riesgo sea positivo y por tanto su uso en la población objetivo supone mejoras en su estado de salud y



calidad de vida, es de primordial importancia que los resultados de dichos estudios sean presentados ante la autoridad regulatoria.

Dado que durante la realización de los estudios clínicos la presencia de eventos adversos al producto en investigación es comunes, y algunos de ellos pueden impactar su perfil de seguridad, es necesario que la autoridad regulatoria cuente con ésta y toda la información relacionada con el riesgo del uso del medicamento, de modo que, en caso necesario, sea capaz de tomar medidas regulatorias basadas en los datos reportados.

La presente guía busca permitir al titular del registro sanitario, a los patrocinadores, investigadores y responsables de los estudios clínicos, conocer los lineamientos a los que deberán apegarse para dar cumplimiento a lo establecido en la NOM-220-SSA1-2016, en lo referente a estudios clínicos fase I, II y III.

## 2 DEFINICIONES

**Balance beneficio/riesgo:** al resultado de la evaluación de los efectos terapéuticos positivos del medicamento o vacuna en relación con los riesgos.

**Bioequivalencia:** a la relación entre dos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuando al ser administrados bajo condiciones similares producen biodisponibilidades semejantes.

**Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV):** al área de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos, adscrita a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, que se encarga, conforme la normativa aplicable, de emitir las políticas y lineamientos para la operación de la farmacovigilancia en el territorio nacional.

**Denominación distintiva:** al nombre que como marca comercial les asigna el laboratorio o fabricante a sus especialidades farmacéuticas con el fin de distinguirla de otras similares, previa aprobación de la autoridad sanitaria y registro ante las autoridades competentes.

**Denominación genérica o nombre genérico:** al nombre del medicamento o vacuna, determinado a través de un método preestablecido, que identifica al fármaco o sustancia activa, reconocido internacionalmente y aceptado por la autoridad sanitaria.



**Enmienda:** cualquier cambio a un documento que forma parte del proyecto o protocolo de investigación, derivado de variaciones a la estructura metodológica, sustitución del investigador principal o ante la identificación de riesgos en los sujetos de investigación. Los documentos susceptibles de enmienda son: proyecto o protocolo, carta de consentimiento informado, documentos para el paciente, escalas de medición y cronogramas.

**Estudio clínico:** a cualquier investigación que se lleva a cabo en seres humanos y que tiene como objetivo descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de un medicamento en investigación. Para los propósitos de esta Norma, se dividen en dos tipos: a) estudios de intervención (también conocidos como ensayos clínicos) y b) estudios de no intervención (estudios observacionales). Incluye los estudios fase I, II, III y IV, a que se refiere el artículo 66, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

**Estudio clínico finalizado:** es el estudio clínico que ya ha terminado y del cual se cuenta con el reporte final.

**Estudio de biocomparabilidad:** a las pruebas, ensayos y análisis que sean indispensables para demostrar que un medicamento biotecnológico de prueba tiene las mismas características de calidad, seguridad y eficacia de un medicamento biotecnológico de referencia.

**Evento adverso (EA):** a cualquier suceso médico indeseable que pueda presentarse en un sujeto de investigación durante la etapa de investigación clínica de un medicamento o vacuna pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo.

**Evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESAVI):** a la(s) manifestación(es) clínica(s) o evento médico que ocurren después de la vacunación y son supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización. La temporalidad dependerá de cada una de las vacunas.

**Farmacovigilancia:** a las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente

atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas.

**Medicamento:** a toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrólitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios. Como se establece en el artículo 221, fracción I, de la Ley General de Salud.

**Medicamento o vacuna en investigación:** a la forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que: a) está siendo probada en un estudio clínico, incluyendo productos que ya tienen una autorización de comercialización pero que son usados o ensamblados (formulados o empacados) de una manera diferente a la forma autorizada; b) es utilizado para una indicación no autorizada y c) es utilizado para obtener más información acerca de la forma autorizada.

**MedDRA:** Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (por sus siglas en inglés: Medical Dictionary for Regulatory Activities), es la terminología médica internacional desarrollada bajo los auspicios de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano.

**Notificación:** a la acción mediante la cual se hace del conocimiento al CNFV de una Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento, Reacción Adversa a un Medicamento, EA, ESAVI en el formato emitido para tal fin.

**Perfil de seguridad:** al resultado de la evaluación del balance beneficio/riesgo del medicamento o vacuna, que se plasma en un documento.

**Preocupación de seguridad o asunto de seguridad:** al riesgo identificado importante, riesgo potencial importante o información faltante de un medicamento o vacuna.

**PT (Término preferente, del inglés Preferred Terms):** es un descriptor bien diferenciado (un solo concepto médico) para un síntoma, signo, enfermedad, diagnóstico, recomendación terapéutica, exploración complementaria, procedimiento médico o quirúrgico, y características de antecedentes médicos, sociales o familiares.

**Reacción adversa a un medicamento (RAM):** a la respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible.

**Reacción adversa inesperada:** a una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no está descrita en la información para prescribir del producto, ni en la documentación presentada para su registro sanitario.

**Reporte de un caso individual:** al equivalente a una notificación, que contiene el reporte de una o varias Sospechas de Reacción Adversa a Medicamento, RAM, EA, ESAVI o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas ocurridas con un medicamento o vacuna, que presenta un paciente en un punto específico del tiempo.

**Reporte de seguridad de un estudio clínico:** al documento detallado que describe la frecuencia e incidencia de eventos adversos presentados durante el desarrollo del estudio clínico. Puede ser de seguimiento (todos los realizados durante la ejecución del estudio) o final (el realizado al término del estudio).

**Responsable de Farmacovigilancia:** al profesional de la salud capacitado en Farmacovigilancia, encargado de coordinar e implementar las actividades en materia de Farmacovigilancia, quien será el único interlocutor válido en esta materia ante el CNFV, de conformidad con la normativa aplicable.

**Riesgo identificado:** al suceso médico no deseado, para el cual existen pruebas suficientes de una asociación con el medicamento o vacuna de interés.

**Riesgo importante:** al riesgo identificado o potencial que puede tener un impacto negativo en el balance beneficio/riesgo del producto o que tenga implicaciones para la salud pública. Lo que constituye un riesgo importante dependerá de varios factores incluyendo el impacto en el individuo, la seriedad del riesgo y el impacto en la salud pública.



**Riesgo potencial:** al suceso médico no deseado, para el cual existen bases que permiten suponer una asociación con el medicamento o vacuna de interés, pero dicha asociación no ha sido confirmada.

**Sospecha de reacción adversa a medicamento (SRAM):** a cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseada que ocurre después de la administración de uno o más medicamentos.

**Titular de registro sanitario o su representante legal en México:** a la persona física o moral que detenta el registro sanitario otorgado por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios para un medicamento/vacuna, el cual cumple con el artículo 168 del Reglamento de Insumos para la Salud y demás normativa aplicable.

**Vacuna:** a la preparación biológica destinada a generar inmunidad contra una enfermedad mediante la producción de anticuerpos, para eliminar, prevenir o controlar estados patológicos.

## 3 OBJETIVOS

### 3.1. OBJETIVO GENERAL

- Establecer los criterios para la elaboración y envío de los documentos establecidos en los numerales 8.3.1, 8.3.2 y 8.3.3 de la NOM-220-SSA1-2016.
- Establecer los lineamientos a los que deberán apegarse los titulares del registro sanitario, los patrocinadores, investigadores y responsables de los mismos, para dar cumplimiento a lo establecido en la NOM-220-SSA1-2016, en lo referente a estudios clínicos fase I, II, III y de bioequivalencia.

### 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Especificar los criterios y cuando se deberá someter el aviso de inicio, aviso de finalización de la etapa clínica del estudio, reporte de seguridad anual y final, reporte de cancelación, suspensión o discontinuación definitiva del estudio.
- Especificar los criterios y la información necesaria que deberá contener cada apartado de los reportes de seguridad anual, final y de bioequivalencia.



## 4 GENERALIDADES

4.1 La presente guía está elaborada con base en lo establecido en la *NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia*, por lo tanto, no se deberá omitir ninguno de los puntos de la estructura establecida en esta guía.

4.2 La información deberá someterse de manera electrónica (en formato PDF), idioma en español y solo aplicará para los estudios clínicos que cuenten con un Centro de Investigación en México.

4.3 Los titulares del registro sanitario o sus representantes legales en México, deberán de dar cumplimiento a todas las actividades de farmacovigilancia que establece *NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia* referente a estudios clínicos. En caso de que dichas actividades sean delegadas al Centro de Investigación que esté llevando a cabo el estudio y esto haya sido de común acuerdo, las actividades deberán ser notificadas solo por una de las partes con la finalidad de que no se duplique la información.

4.4. Se deberá tomar en cuenta que la periodicidad en los tiempos de entrega del reporte de seguridad anual de un estudio clínico se establece a partir de la primera autorización nacional del estudio, como lo establece el numeral 8.3.3.3.1. *NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia*.

4.5 Los estudios clínicos que se realicen en Institutos de Salud, que sean autorizados por COFEPRIS, deberá dar cumplimiento a lo establecido en la presente guía.



## 5 ESTRUCTURA DE LOS DOCUMENTOS REFERENTES A ESTUDIOS CLÍNICOS

Los trámites deberán ser sometidos mediante escrito Libre al Centro Integral de Servicios (CIS) de la COFEPRIS dirigido al Director Ejecutivo de Farmacopea y Farmacovigilancia.

### 5.1 ESCRITO DE SOMETIMIENTO

Deberá de incluir la siguiente información de manera completa:

- **Tipo de trámite** especificar el tipo de trámite a someter (aviso de autorización, aviso de cancelación, suspensión, discontinuación y/o reanudación de los estudios clínicos, reporte de seguridad de seguimiento anual, aviso de finalización de la etapa clínica, reporte de seguridad final).
- **Antecedente regulatorio** deberá nombrar bajo qué numeral de la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia se está sometiendo el documento.
- **Denominación genérica del medicamento** o vacuna o clave de identificación del fármaco en estudio (si aplica).
- **Denominación distintiva** medicamento, vacuna o clave de identificación del fármaco en estudio (si aplica).
- **Forma farmacéutica** del medicamento o vacuna.
- **Número de registro sanitario** o número de Oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano (cuando aplique).
- **Número de protocolo** autorizado por la Comisión de Autorización Sanitaria (CAS).
- **Título completo** del estudio de acuerdo al Oficio de Autorización emitido por la CAS.
- **Formato** en que se somete el trámite (CD/USB).
- **Listado de los archivos electrónicos que integran el trámite**, los cuales deberán ser incluidos todos los documentos y deben incluirse en formato PDF.



- **Datos completos y autorizados del responsable y la Unidad de Farmacovigilancia**

- Nombre y firma del responsable
- Unidad de Farmacovigilancia (Nombre razón social)
- Dirección
- Número de teléfono y extensión (si aplica)
- Correo electrónico

**Nota:** En caso de que se presente un acuerdo de colaboración informar quien será el responsable de las actividades de farmacovigilancia para ese estudio.

## 5.2 REPORTE DE SEGURIDAD ANUAL

- **ESCRITO DE SOMETIMIENTO:** De acuerdo a lo indicado en el numeral 5.1 de esta guía.
- **PORTADA DEL REPORTE DE SEGURIDAD ANUAL**

<b>Título</b>	Título del protocolo autorizado por la CAS.
<b>No. de Protocolo</b>	Colocarlo de acuerdo a la autorización por la CAS.
<b>Denominación genérica del producto</b>	Denominación genérica del medicamento o vacuna o clave de identificación del fármaco (incluir el grupo terapéutico con código ATC).
<b>Denominación distintiva del producto</b>	Denominación distintiva del medicamento o vacuna que será estudiado (si aplica).
<b>Titular del registro sanitario o Nombre del investigador o Centro de Investigación</b>	Responsable del sometimiento de la información referente a los estudios clínicos.
<b>Patrocinador del estudio</b>	En caso de que el patrocinador sea el titular del registro, repetir la información de casilla anterior.
<b>Fecha de aprobación</b>	Fecha en la que fue aprobado por parte de la Comisión de Autorización Sanitaria
<b>Fecha inicial de la etapa clínica</b>	Cuando aplique.
<b>Periodo del reporte</b>	<b>dd/mm/aaaa a dd/mm/aaaa</b>
<b>Responsable de la Unidad de Farmacovigilancia o el responsable del estudio</b>	Nombre completo, datos de contacto y firma.

- **OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

En esta sección se deberá incluir el o los objetivos de la investigación.



➤ TABLAS PARA ESTUDIOS FASE I, II Y III.

A) Para los EA graves presentados en población mexicana.

No. DE NOTIFICACIÓN	FECHA DE ENVÍO AL CNFV	GÉNERO DEL PACIENTE	EDAD DEL PACIENTE	EA (PT)	EA, ESAVI Y PROBLEMAS DE SEGURIDAD RELACIONADO O NO RELACIONADO
EC/XXXXX/00202/2020	01/abr/2020	Masculino	73 años	Tumor colon	no relacionada
				Shock anafiláctico	relacionada
				Taquicardia	no relacionada
EC/XXXXX/00202/2019/S4	01/abr/2020	Femenino	65 años	Purpura	relacionada
				Hipersensibilidad	no relacionada
EC/XXXXX/00223/2020/S2	10/abr/2020	Masculino	85 años	Arritmia	relacionada
EC/XXXXX/00230/2020	22/abr/2020	Masculino	70 años	Diarrea	relacionada
				Síndrome de Stevens-Johnson	no relacionada

Nota: (El contenido de las tablas es llenado a manera de ejemplo, para mayor claridad).

B) Para los EA graves presentados en el extranjero durante el periodo dd/mm/aaaa al dd/mm/aaaa.

País	MOLÉCULA Ó CLAVE DE ESTUDIO	EA (PT)	NÚMERO DE EA GRAVES POR GÉNERO		ACUMULADO DE EA GRAVES
			MASCULINO	FEMENINO	
Holanda	Ck2814	Shock anafiláctico	20	32	52
		Hipersensibilidad	7	3	10
		Taquicardia	17	43	60
España	GAMABETA	Purpura Trombocitopénica	1	4	5
		Síndrome de Stevens Johnson	21	19	40
Inglaterra	Ck2814	Arritmia	17	13	30
		Taquicardia	13	12	25

Nota: (El contenido de las tablas es llenado a manera de ejemplo, para mayor claridad).

C) Otra información de seguridad detectada.

Inclusión de nuevos Centros de Investigación

Investigador principal
Fecha de aprobación
Centro de Investigación

Cualquier información relevante de seguridad tanto para el protocolo como para la molécula en investigación

24 octubre 2019 se autorizó, una enmienda al estudio con No. de Protocolo 234EDS

Nota: (El contenido de las tablas es llenado a manera de ejemplo, para mayor claridad).

**Nota:**

- ✓ En caso de no contar con la información solicitada en las tablas, trazar una línea que indique que se están cancelando.
- ✓ En caso de no contar información de algún apartado, se deberá justificar la ausencia.

### 5.3 REPORTE DE SEGURIDAD FINAL

- **ESCRITO DE SOMETIMIENTO:** De acuerdo a lo indicado en el numeral 5.1 de esta guía.
- **PORTADA DEL REPORTE DE SEGURIDAD FINAL**

<b>Título</b>	Título del protocolo autorizado por la CAS.
<b>No. de Protocolo</b>	Colocarlo de acuerdo a la autorización por la CAS.
<b>Denominación genérica del producto</b>	Denominación genérica del medicamento o vacuna o clave de identificación del fármaco (incluir el grupo terapéutico con código ATC).
<b>Denominación distintiva del producto</b>	Denominación distintiva del medicamento o vacuna que será estudiado (si aplica).
<b>Titular del registro sanitario</b>	Titular del registro sanitario (cuando aplique).
<b>Patrocinador del estudio</b>	En caso de que el patrocinador sea el titular del registro, repetir la información de la casilla anterior.
<b>Fecha de aprobación</b>	Fecha de acuerdo con la emisión del Oficio de Autorización emitido por la CAS.



<b>Fecha inicio de la etapa clínica</b>	dd/mm/aaaa.
<b>Fecha finalización de la etapa clínica</b>	Fecha dd/mm/aaaa.
<b>Responsable de la Unidad de Farmacovigilancia o el responsable del estudio</b>	Nombre completo, datos de contacto.

➤ **TABLA DE CONTENIDOS**

En este apartado se realizará un índice paginado, el cual deberá incluir todas las secciones que comprenden en el reporte final.

➤ **LISTA DE ABREVIATURAS**

Deberán realizar un listado en orden alfabético de cada una de las abreviaturas utilizadas en el texto del reporte con su respectivo significado.

➤ **LISTA DE ANEXOS**

Deberán enlistarse e incluirse dentro del dispositivo electrónico (en formato PDF) en una carpeta independiente al reporte final.

➤ **OBJETIVOS**

En esta sección se deberá incluir el o los objetivos de la investigación.

➤ **RESULTADOS**

**TABLAS PARA ESTUDIOS FASE I, II Y III.**

A) EA graves presentados en población mexicana, se deberán incluir en la siguiente tabla:

NO. DE NOTIFICACIÓN	FECHA DE ENVÍO AL CNFV	GÉNERO DEL PACIENTE	EDAD DEL PACIENTE	EA (PT)	CAUSALIDAD	EA, ESAVI Y PROBLEMAS DE EA, ESAVI Y PROBLEMAS DE SEGURIDAD INESPERADOS O ESPERADOS
EC/XXXX/00121/2020	01/abr/2020	Masculino	73 años	Vómito	Posible	Esperada



				Shock anafiláctico	Probable	Inesperada
				Taquicardia	Probable	Inesperado
				Vómito	Posible	Esperada
EC/XXXX/00202/2020/S4	01/abr/2020	Femenino	65 años	Hipersensibilidad	Posible	Esperada
EC/XXXX/00223/20/S2	10/abr/2020	Masculino	85 años	Cefalea	Dudosa	Inesperado
				Diarrea	Posible	
EC/XXXX/00200/2020	22/abr/2020	Masculino	70 años	Síndrome de Stevens-Johnson	Dudosa	Inesperada

Nota: (El contenido de las tablas es llenado a manera de ejemplo, para mayor claridad).

B) EA no graves presentados en población mexicana se deberán incluir en la siguiente tabla:

NO. DE NOTIFICACIÓN	GÉNERO DEL PACIENTE	EDAD DEL PACIENTE	EA (PT)	CAUSALIDAD	SEVERIDAD	EA, ESAVI Y PROBLEMAS DE SEGURIDAD INESPERADOS O ESPERADOS
EC/XXXX/00134/2019	Masculino	73 años	Vómito	Posible	Leve	Esperada
EC/XXXX/0024/2019	Femenino	66 años	Vómito	Posible	moderada	Esperada
EC/XXXX/0334/2019	Masculino	45 años	Cefalea	Dudosa	Leve	Inesperado
EC/XXXX/00354/2019	Masculino	55 años	Diarrea	Posible	Moderada	Esperada

Nota: (El contenido de las tablas es llenado a manera de ejemplo, para mayor claridad).

C) EA graves presentados en el extranjero deberán ser incluir en la siguiente tabla:

País	MOLÉCULA Ó MEDICAMENTO EN ESTUDIO Ó PLACEBO	EA (PT)	NÚMERO DE EA GRAVES POR GÉNERO		ACUMULADO DE EA GRAVES
			MASCULINO	FEMENINO	
Holanda	Ck2814	Shock anafiláctico	20	32	52
		Hipersensibilidad	7	3	10
		Taquicardia	17	43	60
España	Placebo	Vómito	1	4	5
		Síndrome de Stevens Johnson	21	19	40
Inglaterra	Ck2814	Mialgia	17	13	30
		Taquicardia	13	12	25

Nota: (El contenido de las tablas es llenado a manera de ejemplo, para mayor claridad).

D) Tabla que resuma los EA de todo el estudio, deberá incluir la información conforme al siguiente ejemplo:

EA (PT)	NÚMERO DE CASOS GRAVES	NÚMERO DE CASOS NO GRAVES	TOTAL ACUMULADO DE EA (PT)
Vómito	50	100	150
Mialgia	10	50	60
Taquicardia	5	20	25
Diarrea	60	150	210
Cefalea	40	90	130
Náuseas	30	120	150
Prurito	25	110	135
<b>Total</b>	<b>220</b>	<b>640</b>	<b>860</b>

Nota: (El contenido de las tablas es llenado a manera de ejemplo, para mayor claridad).

#### ➤ ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En esta sección se deberá incluir una evaluación general de los resultados obtenidos durante la realización del estudio, incluyendo comorbilidades, tratamientos concomitantes u otros factores que permitan explicar los resultados referentes a la evaluación del balance beneficio /riesgo.

También se deberá describir y detallar la discusión de las observaciones realizadas a lo largo del estudio, en donde se presente la deducción lógica de los datos obtenidos que permiten mostrar el resultado de la investigación.

#### ➤ CONCLUSIONES

Se deberá especificar cuál es el resultado final del estudio, si se cumplió con los objetivos establecidos y la comprobación de la hipótesis presentada (cuando ésta aplique).

#### ➤ ANEXOS

Se deberán adjuntar junto con el reporte, dentro del mismo dispositivo electrónico en formato PDF, como archivos independientes.

En formato PDF la copia simple del Oficio de aprobación de los estudios clínicos emitido por la CAS.

### Nota:

- ✓ En caso de no contar con la información solicitada en las tablas, trazar una línea que indique que se están cancelando.
- ✓ En caso de no contar información de algún apartado, se deberá justificar la ausencia.

## 5.4 REPORTE DE SEGURIDAD FINAL PARA ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

- ESCRITO DE SOMETIMIENTO: DE ACUERDO A LO INDICADO EN EL NUMERAL 5.1 DE ESTA GUÍA
- PORTADA DEL REPORTE DE BIOEQUIVALENCIA

<b>Título</b>	Título del protocolo autorizado por la CAS.
<b>No. de Protocolo</b>	Colocar de acuerdo a la autorización por la CAS.
<b>Medicamento de referencia y medicamento de prueba</b>	Medicamento de Referencia: _____ Medicamento de Prueba: _____
<b>Titular del registro sanitario</b>	Titular del registro sanitario (cuando aplique).
<b>Patrocinador del estudio</b>	En caso de que el patrocinador sea el titular del registro, repetir la información de la casilla anterior.
<b>Fecha de aprobación</b>	Fecha de acuerdo con la emisión del Oficio de Autorización emitido por la CAS.
<b>Responsable de la Unidad de Farmacovigilancia o el responsable del estudio</b>	Nombre completo, datos de contacto y firma.

### ➤ OBJETIVOS

En esta sección se deberá incluir el o los objetivos de la investigación.

### ➤ RESULTADOS

En esta sección se deberán describir los EA nacionales tanto del medicamento de referencia como los de medicamento de prueba, presentados durante el desarrollo del estudio.

Además, deberá incluir la siguiente información:



➤ TABLAS PARA ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

A) Para el reporte de seguridad final de estudios de bioequivalencia, se deberá presentar la información conforme el siguiente ejemplo:

NO. DE NOTIFICACIÓN	MEDICAMENTO O DE REFERENCIA O MEDICAMENTO DE PRUEBA	GÉNERO DEL PACIENTE	EDAD DEL PACIENTE	GRAVEDAD DE LA NOTIFICACIÓN	EA Y PROBLEMAS DE SEGURIDAD (PT)	SEVERIDAD	CAUSALIDAD	EA, ESAVI Y PROBLEMAS DE SEGURIDAD INESPERADOS O ESPERADOS
EC/XXXXX/00121/2019	Referencia	Femenino	40 años	Grave	Vómito	Leve	Posible	Esperada
					Mialgia	Moderada	Probable	Inesperada
					Taquicardia	Severa	Probable	Inesperada
EC/XXXXX/00132/2020	Prueba	Masculino	50 años	Grave	Vómito	Leve	Posible	Esperada
EC/XXXXX/00223/2020	Prueba	Masculino	33 años	No grave	Dolor	Moderada	Dudosa	Inesperada
EC/XXXXX/00230/2020	Prueba	Femenino	37 años	No grave	Vómito	Moderada	Posible	Esperada
	Prueba				Náuseas	Leve	Probable	Esperada
EC/XXXXX/00325/2020		Masculino	65 años	No grave	Somnolencia	Leve	Posible	Esperada
EC/XXXXX/00350/2020	Prueba	Femenino	36 años	Grave	Taquicardia	Severa	Probable	Inesperada
					Mareo	Moderada	Probable	Inesperada
EC/XXXXX/00385/2020	Prueba	Masculino	45 años	No grave	Prurito	Moderado	Posible	Esperada
					Vómito	Leve	Posible	Esperada
EC/XXXXX/00400/2020	Prueba	Masculino	20 años	No grave	Diarrea	Moderado	Posible	Esperada
					Náuseas	Leve	Probable	Esperada

**Nota:** (El contenido de las tablas es llenado a manera de ejemplo, para mayor claridad).

➤ ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En esta sección se deberá incluir una evaluación general de los resultados obtenidos durante la realización del estudio.

También se deberá describir y detallar la discusión de las observaciones realizadas a lo largo del estudio, en donde se presente la deducción lógica de los datos obtenidos que permiten mostrar el resultado de la investigación.

➤ CONCLUSIONES

Se deberá especificar cuál es el resultado final del estudio, si se cumplió con los objetivos establecidos y la comprobación de la hipótesis presentada (cuando ésta aplique).

➤ ANEXOS



Se deberán adjuntar junto con el reporte, dentro del mismo dispositivo electrónico en formato PDF, como archivos independientes.

- En formato PDF la copia simple del Oficio de aprobación de los estudios clínicos emitido por la CAS.

#### **Nota:**

- ✓ En caso de no contar con la información solicitada en las tablas, trazar una línea que indique que se están cancelando.
- ✓ En caso de no contar información de algún apartado, se deberá justificar la ausencia.

## **6 LINEAMIENTOS**

**6.1 Aviso de la autorización:** Deberá ingresar mediante un escrito de sometimiento como se indica la sección 5.1 de esta guía e incluir copia de autorización del estudio clínico emitida por la CAS.

La DEFFV emitirá acuse de recepción del aviso de la autorización, el mismo se descargará en la página del Centro Integral de Servicios de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, donde el usuario podrá consultar e imprimir la imagen de dicha información.

**6.2 Aviso de Inicio de estudio de etapa clínica:** No se deberá notificar al CNFV el inicio de ningún tipo de estudio (fase I, II, III o de Bioequivalencia), dado que no es una actividad que este establecida en la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Dicha información deberá colocarse en el reporte anual o final según corresponda.

**6.3. Cancelación/descontinuación/ suspensión de la etapa clínica:** Deberá ingresar mediante un escrito de sometimiento como se indica en la sección 5.1 de esta guía. Asimismo, se deberá explicar los motivos que llevaron a la cancelación, discontinuación o suspensión del estudio clínico e incluir copia de Cancelación/descontinuación/ suspensión del estudio clínico emitida por CAS. Para el caso de suspensión de la etapa clínica, si es necesario reanudar la etapa de investigación, deberá de informarlo al CNFV e indicar las fechas tentativas.

**6.4 Aviso de finalización de etapa clínica:** Deberá ingresar mediante un escrito de sometimiento como indica la sección 5.1 de esta guía.



La DEFFV emitirá acuse de recepción para el aviso de finalización de etapa clínica y se descargarán como tal en la página del Centro Integral de Servicios de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, donde el usuario podrá consultar e imprimir la imagen de dicha información.

**6.5 El reporte de seguridad final** se deberá ingresar al CNFV cuando se presenten algunas de las siguientes situaciones:

- Al concluir un estudio en el que se incluyó al menos un centro de investigación en México.
- En el caso de cancelación, discontinuación o suspensión definitiva del estudio.
- Al concluir un estudio de Bioequivalencia, biodisponibilidad y farmacocinética.

## 7 REFERENCIAS

1. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Disponible de: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017) [Acceso 19 de Julio de 2017]
2. European Medicines Agency. Guidance for the format and content of the final study report of non-interventional post-authorisation safety studies. Disponible de: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2013/01/WC500137939.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2013/01/WC500137939.pdf) [Acceso 10 de Agosto de 2017]
3. MedDRA. Guía Introductoria para la Versión 20.0 de MedDRA. Disponible de: [https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide\\_20\\_0\\_spanish.pdf](https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_20_0_spanish.pdf) [Acceso 10 de Agosto de 2017].
4. Santoro A, Genov G, Spooner A, Raine J and Arlet P. promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works. Drug Saf (2017) 40: 855 -869
5. REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud DOF: 02/04/2014. Consultado en [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5339162&fecha=02/04/2014](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5339162&fecha=02/04/2014).
6. Diario Oficial de la Federación. NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los



Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. Disponible de:

[http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013)

