



GABINETE DIRECTOR.

ASESORÍA JURÍDICA.

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS.

VDA / JRS / TTA / VMS / CNA



APRUEBA "GUÍA PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE SEGURIDAD POST AUTORIZACIÓN EN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS".

RESOLUCIÓN EXENTA N° 00369 14.02.2023

SANTIAGO,

VISTOS estos antecedentes; la providencia interna 2976, de fecha 3 de enero de 2023, de la Jefa (S) de Asesoría Jurídica; el memorándum 1010, de fecha 28 de diciembre de 2022, del Jefe (S) del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que, conforme dispone el inciso primero del artículo 96 del Código Sanitario, "el Instituto de Salud Pública de Chile será la autoridad encargada en todo el territorio nacional del control sanitario de los productos farmacéuticos, de los establecimientos del área y de fiscalizar el cumplimiento de las disposiciones que sobre esta materia se contienen en este Código y sus reglamentos".

SEGUNDO: Que, dentro de las labores que la ley y sus reglamentos encomiendan, y mandan al Instituto a efectuar, se encuentran aquellas atinentes a la farmacovigilancia, función que deviene de la calidad de laboratorio de referencia en farmacología acorde al artículo 57 del D.F.L. N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud, precepto que dispone que "el Instituto servirá de laboratorio nacional y de referencia en los campos de la microbiología, inmunología, bromatología, farmacología, imagenología, radioterapia, bancos de sangre, laboratorio clínico, contaminación ambiental y salud ocupacional y desempeñará las demás funciones que le asigna la presente ley".

A su vez, dentro de aquella, se encuentra específicamente determinado por el Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud, el que en su artículo 216 establece que "el Instituto es la autoridad sanitaria encargada de la vigilancia de la seguridad de las especialidades farmacéuticas, registradas y de aquellas que no estando registradas, han sido autorizadas para su uso en investigación científica o provisional".

TERCERO: Que, esta autoridad considera una brecha regulatoria no contar con recomendaciones que entreguen conceptos ni lineamientos técnicos en esta materia, que permitan el desarrollo de los estudios post autorización en productos farmacéuticos (incluyendo vacunas) registrados y con indicaciones terapéuticas bien definidas y autorizadas por resolución del Instituto de Salud Pública.

En tal orden de cosas, se ha concluido que resulta indispensable otorgar los citados conceptos y lineamientos, siempre en línea que la normativa aplicable que se encuentra vigente, de manera de superar la brecha detectada.

CUARTO: Que, a fin de lograr el objetivo estratégico expuesto en la consideración que antecede, se hace necesaria la aprobación de la "Guía para la realización de estudios de seguridad post autorización en productos farmacéuticos", por lo que

TENIENDO PRESENTE lo dispuesto en la Ley N° 18.575; en la Ley N° 19.880; lo señalado en los artículos 59 letra b), 60 y 61 del Decreto con Fuerza de Ley N° 1, de 2005, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del Decreto Ley N° 2763 y de las Leyes N° 18.933 y N° 18.469; lo prescrito en los artículos 8 y 10 letra a) del Decreto Supremo N° 1222, de 1996, del Ministerio de Salud; en la Norma Técnica N° 140; en el Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud; en el Código Sanitario; lo previsto en la Resolución Exenta N° 7 de 2019, de la Contraloría General de la República; y las facultades que me confiere el Decreto 3, de 2023, del Ministerio de Salud, dicto la siguiente

RESOLUCIÓN

1.- APRUÉBASE la "Guía para la realización de estudios de seguridad post autorización en productos farmacéuticos", cuyo íntegro tenor es el siguiente:

"GUÍA PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE SEGURIDAD POST AUTORIZACIÓN EN PRODUCTOS FARMACEUTICOS

I.- INTRODUCCIÓN.

La elaboración de la presente guía obedece a que se considera una brecha regulatoria no contar con recomendaciones que entreguen conceptos ni lineamientos técnicos en esta materia de estudios de seguridad post autorización que permitan el desarrollo de los estudios en productos farmacéuticos (incluyendo vacunas) registrados y con indicaciones terapéuticas definidas y autorizadas por resolución del Instituto de Salud Pública.

La autoridad sanitaria, de acuerdo a la normativa, debe estar en conocimiento de todos los estudios en seres humanos que se están realizando con productos farmacéuticos en el país, por lo que se hace indispensable incorporar los estudios de seguridad post autorización al proceso de evaluación y autorización por parte del ISP, previa solicitud del interesado.

Este tipo de estudios tiene como objetivo confirmar que el perfil beneficio riesgo de un determinado medicamento sigue siendo favorable para su distribución en el país.

Se debe considerar que el actual marco normativo contempla como método base para realizar el monitoreo de medicamentos, la notificación espontánea de casos de sospecha de reacción adversa, también conocida como método pasivo que permite una amplia monitorización de medicamentos con la resultante de identificación de señales (nuevas reacciones adversas o cambios en la frecuencia o características de las RAM conocidas), las cuales deben ser posteriormente confirmadas o desestimadas por otros métodos, es decir, realizando estudios de post autorización.

II.- OBJETIVOS.

El objetivo de este trabajo es generar un documento técnico, complementario y alineado a la normativa sanitaria vigente, que permita a los actores involucrados en el sistema de farmacovigilancia conocer las diferentes estrategias para el desarrollo de estudios de post autorización y las consideraciones para implementar esta metodología, ya sea, por iniciativa propia o por requerimiento de la autoridad regulatoria nacional.

Asimismo, se busca mantener actualizada la información de seguridad de los medicamentos mediante la coordinación con los regulados para la implementación de estudios de post autorización, sea por iniciativa propia o bien cuando la autoridad sanitaria se forme la convicción de que la información de seguridad del producto es insuficiente.

De su lado, se busca también propender a la incorporación de los estudios de seguridad post autorización al procedimiento establecido por el ISP para todo tipo de estudio en seres humanos, en cuanto a requerimientos para su solicitud, evaluación, autorización mediante la resolución sanitaria correspondiente y su posterior fiscalización.

Adicionalmente, también contribuir a la transparencia de la información de los estudios post autorización que se están realizando en el país, mediante la publicación de estudios en curso, así como del resultado de los mismos.

A mayor abundamiento, lo anterior también se encamina a promover el intercambio de información y colaboración entre la autoridad sanitaria nacional con otras agencias, con profesionales de la salud, la academia, y los regulados, promoviendo la armonización internacional en investigación en seres humanos.

III.- ALCANCE.

Esta guía entrega lineamientos para la realización de estudios de seguridad post autorización, intervencionales o no intervencionales, se refiere a ambos, con énfasis en los últimos.

Este documento está dirigido, entre otros, a profesionales vinculados a establecimientos asistenciales que realicen investigación de seguridad de medicamentos en la fase post autorización; a los titulares de registro sanitario que patrocinan estudios de seguridad para los medicamentos registrados en Chile; a Universidades; programas de salud pública; organizaciones de investigación clínica; sociedades científicas; organismos internacionales; agrupaciones de pacientes; u otras organizaciones vinculadas a la investigación en seres humanos.

Estos estudios deben ser ejecutados en productos registrados y de acuerdo a las indicaciones autorizadas para dicho medicamento o especialidad farmacéutica.

Los estudios servirán para establecer el valor terapéutico, la aparición de nuevas reacciones adversas y/o confirmación de la frecuencia de aparición de las ya conocidas, así como las estrategias de tratamiento.

No son materia de esta guía los estudios clínicos diseñados para explorar nuevas indicaciones, nuevos grupos etarios, nuevos métodos/vías de administración, nuevas dosis, o nuevas combinaciones/asociaciones entre otros, debido a que corresponden a estudios de nuevos medicamentos.

Estos estudios no podrán tener como finalidad promover la prescripción de los medicamentos objeto de estudio.

Este documento no se refiere a estudios clínicos fase I, II, III y/o preclínicos de seguridad.

IV.- GLOSARIO.

1. **AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Agencia Regulatoria de España).
2. **CECMED:** Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (Agencia Regulatoria de Cuba).
3. **Consentimiento informado:** La expresión libre y voluntaria por parte de un sujeto participante en un estudio con medicamentos, de su voluntad de participar en un estudio determinado tras haber sido informado de todos los aspectos del mismo que sean pertinentes para su decisión de participar o, en el caso de los sujetos menores o incapaces, una autorización o acuerdo de sus representantes legalmente designados para incluirlos en el estudio.
4. **EMA:** Agencia Europea de Medicamentos, European Medicines Agency (Agencia Regulatoria de Europa).
5. **Estudio intervencional con medicamentos:** Es aquel en el que se realiza algún tipo de intervención en los participantes, por ejemplo, la administración de un fármaco. Durante el proceso de desarrollo de los fármacos, e incluso después de ser aprobados para su distribución, éstos se evalúan mediante estudios de intervención llamados ensayos clínicos.
6. **Estudio observacional con medicamentos:** Toda investigación que implique la recogida de datos individuales relativos a la salud de personas, cuya finalidad es complementar la información ya conocida del medicamento sin interferir con la práctica clínica habitual.
7. **Finalización del estudio:** Fecha en la que se encuentra completamente disponible el conjunto mínimo de datos requerido para llevar a cabo el análisis estadístico que aportará los resultados relativos al objetivo primario del estudio.
8. **Fuente de información o fuente de los datos:** Origen de los datos que se utilizan para la realización del estudio. En Buenas Prácticas Clínicas se habla de datos fuente (signos vitales, etc.) y documentos fuente (ficha clínica, resultados de laboratorio).
9. **FDA:** Food and Drug Administration (Agencia Regulatoria de EEUU).
10. **Inicio del estudio:** Fecha en la que se incluye al primer paciente en el estudio o, en estudios con fuentes de información secundarias, la fecha en la que se inicia la extracción de la información.
11. **Investigador:** Persona encargada de la realización del estudio con medicamentos.
12. **Investigador coordinador:** Investigador responsable de la coordinación de los investigadores de los centros participantes en un estudio que se realice en más de un centro, servicio o establecimiento sanitario.
13. **Investigador principal:** Investigador responsable de un equipo de investigadores que realizan un estudio con medicamentos.

- 14. Modificación sustancial:** Todo cambio, a partir de la obtención del dictamen favorable del Comité Ético Científico (CEC), de cualquier aspecto del estudio que pueda tener repercusiones importantes en la seguridad, bienestar físico o mental de los sujetos participantes, o que pueda afectar a los resultados obtenidos en el estudio y a su interpretación, así como la inclusión de nuevas fuentes de financiación.
- 15. Patrocinador:** Individuo, institución, empresa u organización con domicilio y representación legal en Chile, que toma la iniciativa de realizar y de financiar un estudio de seguridad post - autorización en seres humanos y que asume la responsabilidad derivada de la investigación establecida por el ordenamiento jurídico vigente. Se entenderá, asimismo, como patrocinador a aquel individuo, institución, empresa u organización que sin financiar directamente la investigación biomédica de que se trate ha realizado acciones concretas para conseguir el financiamiento.
- 16. Protocolo:** Documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un estudio con medicamentos. El término «protocolo» comprende las sucesivas versiones de los protocolos y sus modificaciones.

V.- ANTECEDENTES REGULATORIOS INTERNACIONALES.

Además de la revisión de la normativa internacional, se realizaron consultas por escrito y se pudo convocar a reuniones a representantes de las agencias regulatorias de Cuba, de España y de Estados Unidos para conocer a fondo el proceso y la regulación de otras agencias regulatorias.

CUBA CECMED:

- Las directrices de farmacovigilancia activa están en la Regulación de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria, regulación orientada a la industria farmacéutica, en la que se indica que deben presentar estudios de post autorización.
- Disponen del Reglamento de Vigilancia Post autorización, que es el reglamento base para realizar farmacovigilancia activa.
- La Agencia Regulatoria Nacional tiene una figura de puntos focales o centros centinelas que realizan farmacovigilancia activa a solicitud de la Agencia.
- La actividad inicia el 2013, donde se identifican centros centinelas interesados y con personal capacitado, además del compromiso de las respectivas direcciones de estos centros.
- La directriz general de la Agencia para autorizar la realización de estos estudios se fundamenta en dar respuesta a un problema de salud.
- El estudio se puede dirigir a un producto nuevo o cualquiera con problemas de seguridad identificados.
- Se puede considerar a grupos vulnerables, por lo cual dentro de los centros colaboradores hay diferentes tipos de centros que atienden a las poblaciones de interés para el estudio de seguridad en distintos niveles de atención incluyendo atención primaria y farmacias.
- Los protocolos o diseños de estudios son establecidos desde la Agencia Regulatoria Nacional o desde las instituciones, puntos focales, interesados.
- El diseño debe ser reproducible (diseños de estudios en salud, principalmente observacionales y de estudios de utilización de medicamentos), donde queda establecido el problema a investigar, los objetivos, las variables, quienes recogen la información, el procesamiento, entre otras informaciones, además de un cronograma de trabajo.
- El estudio debe ser de duración corta, por lo que se estableció periodos de 3 meses, casos ocasionales de hasta 6 meses.

- *El protocolo se comparte con los centros colaboradores para su aplicación y los resultados se comparten luego con la misma red, a través de charlas o capacitación.*
- *Los centros colaboradores, también pueden proponer sus propios estudios, en cuyo caso no necesitan la aprobación de la Agencia, pero sí pasar por el proceso de aprobación del comité científico y de ética del centro.*
- *Una vez que ha concluido el estudio deben enviar a la Agencia Regulatoria Nacional los casos recolectados en el estudio, los cuales se incorporan a la base de datos nacional.*
- *Para la industria farmacéutica, la regulación estipula que son ellos quienes deben presentar los estudios de post autorización, para lo cual se capacitó a los laboratorios en estos estudios y se habilitó por parte de la Agencia un "Servicio de evaluación de protocolo de estudios de post autorización", en que aquella revisa el protocolo, hace las observaciones y, luego de corregido, se emite un "Aval de Pertinencia" por su parte, el que la industria presenta posteriormente a las instituciones de salud para la aplicación del protocolo. El respaldo de la Agencia facilita la adhesión.*
- *El resultado de los estudios debe ser comunicado a la Agencia, quien vigila a través del sistema inspecciones.*

ESPAÑA/EMA AEMPS:

- *Se revisa el marco legal y guía de la EMA y AEMPS, Guía de EMA de estudios de seguridad post autorización, (Post-authorisation safety studies (PASS)), que incluye una sección final de Questions & Answers.*
- *Revisión GVP (Good Pharmacovigilance Practices), módulo VIII: indica los tipos de estudios de utilización de medicamentos que se podrían exigir.*
- *Guía de EMA de estudios post autorización de eficacia: Post-authorisation efficacy studies (PAES).*
- *España regula la comunicación de los estudios observacionales a la ARN, a través de una Orden Ministerial de 2009 (Orden SAS/3470/2009) que se ha actualizado con el Real Decreto de estudios observacionales, 957/2020, de 3 de noviembre de 2020.*
- *El Real Decreto establece la posibilidad de imponer a los titulares de registros las obligaciones para la realización de estudios post autorización sobre la seguridad o eficacia en la práctica médica habitual de los medicamentos como una condición del registro sanitario pudiendo la autoridad sanitaria suspender la distribución del medicamento en caso de que exista incumplimiento de dichas obligaciones. Estas obligaciones se recogerán en el plan de gestión de riesgos. EMA dispone de una página con los estudios observacionales en marcha con los protocolos y resúmenes de resultados de los estudios post autorización de seguridad, EPAS.*
- *Hay dos momentos cruciales en los cuales es necesario solicitar estudios a los titulares de registro sanitario:*
 - *Al momento del registro.*
 - *En el curso del uso en la población cuando se identifique un problema o preocupación sobre la seguridad de un fármaco o grupos de fármacos, en estos casos, se evalúa el problema y se toma decisión al respecto en las reuniones mensuales del Comité de evaluación de riesgos de farmacovigilancia (PRAC).*
- *Otros puntos que inciden en la regulación de estos estudios es la autorización condicionada, adecuada herramienta para hacer cumplir la exigencia de los estudios en fase de registro, pues si no se realiza el o los estudio(s) requeridos, se cancela el registro.*
- *En AEMPS existe un comité de coordinación que evalúa los estudios observacionales, que se van a ejecutar en base a los requisitos de ARN.*

EEUU FDA:

- *Existe una normativa que define los pasos a seguir en caso de ser necesario investigar una señal de seguridad, esta se inicia consultando si la red centinela (Sentinel System) podría dar respuesta a la pregunta de seguridad, en caso que no sea posible responder esta pregunta a través de los centros centinelas, se solicita a la industria farmacéutica la elaboración de estudios intermedios (estudios epidemiológicos, que utilizan información previamente recolectada por ejemplo estudios observacionales, revisiones sistemáticas, etc.) en caso que los estudios intermedios no logren responder esta pregunta se solicita estudios intervencionales de seguridad.*
- *En el caso de estudios intervencionales de seguridad se establece una línea de tiempo que se debe cumplir en cuanto a la elaboración del protocolo, recolección de datos y presentación de resultados.*
- *La normativa establece que tanto la industria farmacéutica como la FDA a través de la red de centros centinelas realizan acciones de post autorización para estudiar las señales de seguridad.*
- *En el caso de solicitar la investigación de la señal a la industria farmacéutica, no existe una recomendación específica del tipo de estudio que se debe aplicar, dado que se espera que la industria se haga cargo de elegir el diseño de estudio que permita resolver las dudas planteadas.*
- *Los tipos de investigación están clasificados por niveles que van desde revisión por los centros centinelas, pasando por estudios intermedios observacionales hasta incluso estudios intervencionales.*
- *La FDA revisa los protocolos y entrega recomendaciones de modificación cuando es necesario. Se debe llegar a un acuerdo entre esta Agencia y la industria respecto al protocolo a implementar, luego se comunican los resultados a la autoridad y se toma una determinación si esto amerita alguna acción como por ejemplo modificar el folleto de información del producto u otra.*
- *La FDA dispone de sitios web que informan acerca de las señales de seguridad que se están estudiando, así como las que ya se han estudiado y los resultados obtenidos.*

VI.- ANTECEDENTES REGULATORIOS NACIONALES.

En Chile la Ley N° 20.120 "Sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma, y prohíbe la clonación humana", y su reglamento, aprobado por el Decreto 114, de 2010, del Ministerio de Salud, establecen que corresponderá al Instituto de Salud Pública autorizar el uso de medicamentos con o sin registro sanitario, con fines de investigación científica y ensayos clínicos previo informe favorable del Comité Ético Científico responsable.

El Código Sanitario establece que es el Ministerio de Salud el responsable de velar por el acceso de la población a medicamentos o productos farmacéuticos de calidad, seguridad y eficacia, rol que ejerce a través de sus instituciones dependientes. Luego, señala que el Instituto de Salud Pública de Chile será la autoridad encargada en todo el territorio nacional del control sanitario de los productos farmacéuticos, de los establecimientos del área y de fiscalizar el cumplimiento de las disposiciones sobre esta materia.

El Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano, aprobado mediante el Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud, define en su artículo 7 al producto un fármaco o medicamento como: "cualquier sustancia, natural o sintética, o mezcla de ellas, que se destine al ser humano con fines de curación, atenuación, tratamiento, prevención o

diagnóstico de las enfermedades o sus síntomas, para modificar sistemas fisiológicos o el estado mental en beneficio de la persona a quien le es administrado'.

Este reglamento prescribe que al ISP le corresponde ejercer las acciones de control para los productos farmacéuticos en cualquiera de las fases y fiscalizar el cumplimiento de las normas contenidas en este reglamento y en los demás que rigen estas materias, sea importación, internación y exportación, producción, almacenamiento y tenencia, distribución a título gratuito u oneroso, publicidad e información de los productos farmacéuticos, así como su utilización con fines de investigación científica.

Específicamente, el artículo 64 del reglamento citado dispone que el Instituto podrá requerir, mediante resolución fundada, realizar o exigir que dentro de un plazo definido que se realicen las modificaciones del registro que sean necesarias para garantizar la calidad, seguridad y eficacia en el uso de una o varias especialidades farmacéuticas, cuando mediante antecedentes científicos emanados de la Organización Mundial de la Salud, de organismos o entidades nacionales, internacionales o extranjeras o de su propia investigación, se forme la convicción que alguna de las condiciones de uso autorizadas presenta un riesgo en su seguridad y eficacia.

Luego, su artículo 71 N° 5) indica que el titular del registro sanitario es el responsable final de la seguridad y eficacia del medicamento, que sin perjuicio de las obligaciones específicas establecidas en atención a la naturaleza de cada especialidad farmacéutica, todo titular de registro sanitario estará obligado a mantener actualizado el registro sanitario, con arreglo al estado de la ciencia y la técnica, especialmente en relación a los métodos de control de calidad, así como a la seguridad y la eficacia de la especialidad farmacéutica.

En consonancia con ello, el artículo 218 de este Decreto señala que los titulares de registros o autorizaciones sanitarias deberán implementar y mantener un sistema de farmacovigilancia, propio o externalizado, siendo su asesor técnico, responsable de asegurar que se dé una respuesta rápida y completa a cualquier solicitud de información adicional que requiera el Instituto de Salud Pública y que sea necesaria para evaluar los beneficios y riesgos de una especialidad farmacéutica, dentro de los plazos que esa entidad establezca.

A renglón seguido, en el artículo 219 se determina que los titulares de registro sanitario de especialidades farmacéuticas estarán obligados a mantener actualizada la información sobre seguridad del producto y a una continua evaluación de la relación riesgo-beneficio del mismo, conforme a lo dispuesto en el Párrafo Séptimo del Título II de dicho reglamento.

Asimismo, el artículo 220 señala que el Instituto analizará la información de vigilancia disponible y en su caso, requerirá los estudios necesarios para evaluar la seguridad de una especialidad farmacéutica, en las condiciones de uso autorizadas. Además, podrá proponer las medidas necesarias para minimizar los riesgos asociados al uso de especialidades farmacéuticas y para mantener un adecuado equilibrio en la relación riesgo-beneficio de las mismas.

A su turno, también existe normativa complementaria relativa a seguridad de medicamentos, como la Norma Técnica N° 140, que en su artículo 6 señala que el Instituto debe velar por identificar fuentes de alerta de información de seguridad tomando conocimiento tanto desde la notificación espontánea, de la información proporcionada por otras Agencias, así como de los resultados de los estudios de post autorización que se están desarrollando en nuestro país.

Por su intermedio, entonces se pueden identificar situaciones de alerta sanitaria relacionadas al perfil de seguridad de los medicamentos y recomendar medidas regulatorias destinadas a reducir el

riesgo sanitario identificado, con lo cual se puede tomar medidas oportunas con el fin último de resolver las acciones regulatorias destinadas a reducir el riesgo sanitario identificado en relación al uso de un medicamento.

Consecuentemente, el artículo 11 de esta Norma Técnica prescribe las acciones que debe ejecutar la industria farmacéutica, como titular de registros sanitarios y otras entidades que también lo sean, que son entre otras la de realizar una continua evaluación de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos durante el periodo de post autorización y comunicar inmediatamente a la autoridad competente cualquier información que pudiera suponer un cambio en dicha relación. Además, recolectar la información de seguridad de los estudios post autorización e informar respecto a la efectividad de las medidas de minimización.

Los estudios de seguridad post autorización realizados por los titulares de registros sanitarios se deben enviar al Instituto en conformidad a lo dispuesto en el artículo 218, letra c), del Decreto Supremo 3, ya citado, debiendo entonces comunicarse a la Agencia toda la información necesaria para evaluar el beneficio/riesgo, siendo de relevancia la que se obtiene a partir de los estudios de post autorización.

De la misma manera, no puede desoírse también la existencia de la Resolución Exenta N° 4310, de 2016, de esta procedencia, que en su numeral 3 entrega los lineamientos de evaluación beneficio-riesgo y establece, en el punto 12, que los titulares de registro sanitario deben mantener un registro de este tipo de estudios y ocupar dicha información y resultados en la actualización permanente del perfil beneficio/riesgo de los medicamentos.

Las actividades relacionadas a los estudios post autorización deben realizarse en concordancia a la Ley N° 20.584 que regula los derechos y deberes que tienen las personas en relación con acciones vinculadas a su atención en salud, en que se especifica tanto los derechos de los pacientes a recibir atención y resguardar su información, como que el Instituto es una de las instituciones que puede acceder a la información de la ficha del paciente en materias de su competencia como lo es la actividad de farmacovigilancia.

Finalmente es la Ley N° 20285 la que obliga a los organismos de la Administración del Estado a dar a conocer a la ciudadanía toda información generada en ejercicio de sus funciones y, en este caso, la investigación con medicamentos que se realiza en el país, lo que es responsabilidad de la Agencia, información que debe ser proporcionada por toda entidad que realice estudios con medicamentos.

En conclusión, los estudios post autorización deben cumplir con todas las exigencias establecidas en la normativa sanitaria para la realización de estudios en seres humanos con productos farmacéuticos, es decir, deben contar con la resolución de autorización por parte de este Servicio previo a su realización.

A continuación, se describirán algunos lineamientos a considerar para la realización de los estudios de seguridad post autorización tales como la identificación de problema, tipos de estudios y los procedimientos implementados por el Instituto para su realización.

VII.- IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS Y/O FALTA DE INFORMACIÓN EN ÁMBITO DE SEGURIDAD.

Se recomienda que, antes de iniciar un proyecto de estudio de seguridad en medicamentos, se evalúe si el problema de seguridad o de falta de información amerita la realización de un estudio, respondiendo las siguientes interrogantes:

1.- ¿Existe una brecha de conocimiento en temas de seguridad de medicamento o vacunas?

Considerar en este ítem por ejemplo si la brecha de conocimiento es lo suficientemente crítica como para justificar la realización del estudio.

2.- ¿Cuál es la razón por la cual se requiere realizar un proyecto de estudio de seguridad en medicamentos?

- Nuevo medicamento o vacuna.
- Problema de seguridad crítico de reciente aparición.
- Cambio en el programa de administración, en la posología, o en la población objetivo.
- Insuficiente información proveniente de la vigilancia pasiva.

3.- ¿Se podría abordar la brecha de conocimiento a través de datos de vigilancia pasiva?

El tipo de análisis que se realiza son: análisis de cluster, análisis de causalidad, análisis de desproporcionalidad y data mining.

4.- Son los de estudios de seguridad post autorización la estrategia apropiada

Si la respuesta a la pregunta 3 fue "NO", vale decir la brecha de conocimiento es lo suficientemente significativa para ameritar una acción adicional, se confirma que la estrategia más indicada para abordar esta brecha es realizar estudios de seguridad post autorización.

A continuación, se detallan los tipos de estudios post autorización.

VIII.- ESTUDIOS DE SEGURIDAD POST AUTORIZACIÓN.

En farmacovigilancia se pueden utilizar diferentes métodos para la monitorización de la seguridad de los medicamentos. Este documento se enfoca en los estudios post autorización, puntualmente en los de seguridad que son complementarios a las actividades de vigilancia pasiva.

Los estudios de seguridad post autorización son aquellos que se llevan a cabo después que un medicamento ha sido autorizado por la Agencia de Medicamentos para su distribución. Estos se inician a partir de la información de potenciales señales de seguridad (hipótesis) detectadas previamente, ya sea por vigilancia pasiva u otro método, con el fin de caracterizar, identificar patrones y finalmente confirmar o descartar dicha hipótesis, generando información útil para la toma de decisión de la Agencia en materia de uso de medicamentos.

Tanto el tipo como el diseño del estudio de seguridad post autorización dependen entre otros factores de:

1. Tipo de pregunta de investigación que se quiere responder.
2. Frecuencia del evento que se pretende analizar.
3. Frecuencia de la exposición al medicamento.
4. Tiempo que transcurre en aparecer el evento.
5. Disponibilidad de información confiable.
6. Recursos disponibles.
7. Aspectos éticos.

Todos estos factores deben ser considerados al momento de diseñar un estudio post autorización.

A continuación, en la tabla N° 1 se describe los tipos de estudio de seguridad post autorización:

Tabla N°1: Tipos de estudios de seguridad post autorización:

1.- Vigilancia Activa	1.1.- Monitorización Intensiva. 1.2.- Monitoreo de eventos de prescripción. 1.3.- Registros médicos.
2.- Estudios Observacionales	2.1.- Estudio transversal. 2.2.- Estudio de cohorte. 2.3.- Estudio de caso-control. 2.4.- Diseño de sólo casos o autocontrolados.
3.- Estudios clínicos Fase IV	3.1.- Estudio clínico randomizado.
4.- Estudios de utilización de medicamentos	4.1.- Estudio de utilización de medicamentos en la práctica clínica de rutina.

1.-VIGILANCIA ACTIVA.

La vigilancia activa se basa en la recolección sistemática y detallada de datos sobre todos los efectos perjudiciales que pueden suponerse inducidos por medicamentos en determinados grupos de la población.

A diferencia de la vigilancia pasiva, busca conocer de manera más precisa el número de eventos adversos en una población determinada a través de un proceso de recolección de datos continuo y organizado. El sistema de vigilancia activa entrega mayor información que a través de un sistema de notificación pasiva. Sin embargo, se deben tener presente que pueden presentarse limitaciones al igual que los sistemas de vigilancia pasiva, especialmente cuando se evalúan los efectos retardados.

El objetivo final de este tipo de vigilancia es poder contribuir a caracterizar los medicamentos que se distribuyen en el país en materia de su potencial para producir un daño en quien los utiliza. Dentro de la vigilancia pasiva se utilizan distintos subtipos de estudios, a continuación, se detallan los más usados:

1.1.- Monitorización Intensiva.

Se trata de un sistema de recolección sistemática de datos realizado por profesionales de la salud, que consiste en obtener información de calidad y completa de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos.

Este monitoreo puede centrarse en determinados acontecimientos importantes que tienden a estar relacionados con medicamentos como, por ejemplo; trastornos hepáticos, insuficiencia renal, trastornos hematológicos o hemorragias entre otros. Su principal fortaleza es que los encargados de la vigilancia pueden documentar información importante sobre los eventos y la exposición a medicamentos que habitualmente no se encuentra disponible a través de vigilancia pasiva, en tanto,

la principal limitación es mantener recurso humano capacitado en realizar la monitorización a lo largo del tiempo.

Algunos ejemplos de este tipo de vigilancia son:

- Solicitar a los pacientes que respondan una encuesta o que autoricen ser contactados tras utilizar o adquirir un medicamento para responder consultas acerca del tratamiento o manifestaciones presentadas tras su utilización.
- Detección automática de valores de laboratorio anormales a partir de informes de laboratorio computarizados en ciertos entornos clínicos también puede proporcionar un sistema de vigilancia activa eficiente.

1.2.- Monitoreo de eventos de prescripción ("PEM").

En este tipo de estudio los casos a estudiar pueden identificarse a partir de los datos de prescripción electrónica de centros asistenciales. Se puede realizar mediante el envío de un cuestionario de seguimiento a cada médico que prescribe o a cada paciente y este envío puede ser a intervalos preestablecidos. El cuestionario puede incluir información sobre los datos demográficos del paciente, la indicación, duración (incluida la fecha de inicio) y la dosis del tratamiento, los eventos clínicos presentados y los motivos de la interrupción de la terapia farmacológica.

Este tipo de estudio tiende a usarse como un método para estudiar la seguridad justo después de la aprobación de un producto nuevo. Proporciona información detallada sobre eventos adversos de un gran número de médicos y/o pacientes. Las limitaciones del monitoreo de eventos de prescripción son pérdidas sustanciales durante el seguimiento, duración relativamente corta del seguimiento, muestreo selectivo, notificación selectiva y alcance limitado para estudiar productos que se usan exclusivamente en hospitales.

1.3.- Registros Médicos.

Un registro es un sistema organizado que utiliza métodos de observación para recolectar datos uniformes sobre resultados específicos por una enfermedad o estado de un sujeto en una población definida, condición o exposición en particular. Se puede utilizar un registro como fuente de datos dentro de la cual se pueden realizar estudios. La entrada en un registro generalmente se define por el diagnóstico de una enfermedad, la prescripción de un medicamento o ambos (pacientes con una determinada enfermedad tratados con un medicamento definido, un principio activo definido o cualquier medicamento de una clase definida de medicamentos).

La elección de la población y el diseño del sistema de registro deben basar su objetivo en términos de resultados a medir, análisis y comparaciones a realizar. Los registros son particularmente útiles cuando se trata de una enfermedad rara, una exposición rara o una población especial. En muchos casos, los registros pueden considerar datos sobre resultados, variables de confusión y modificadores de efectos obtenidos de un enlace a una base de datos existente, como registros nacionales de cáncer, bases de datos de recetas o registros de mortalidad.

2.-ESTUDIOS OBSERVACIONALES.

Son un componente clave en la evaluación de eventos adversos y son útiles para validar potenciales señales de seguridad provenientes de vigilancia pasiva. Los principales tipos de estos diseños son: estudios transversales, estudios de casos y controles y los estudios de cohorte.

2.1.-Estudio transversal.

Este tipo de estudio tiene como característica fundamental el que todas las mediciones se hacen en una sola ocasión, por lo que no existen períodos de seguimiento, se observa la evolución de la enfermedad o evento de interés. No se puede distinguir si la exposición determinó el desarrollo del evento de interés o si solo afecta el nivel individual de la exposición.

Estos estudios son útiles para examinar la prevalencia de una enfermedad en un momento dado o para examinar las tendencias a lo largo del tiempo donde se pueden capturar datos para puntos de tiempo en serie.

2.2.-Estudio de cohorte.

Una cohorte es un grupo de sujetos que se siguen en el tiempo esperando la aparición de un evento de interés, y por otro lado un factor de exposición. Son estudios en los que el investigador realiza una comparación entre grupos de sujetos buscando factores de riesgo que pudiesen asociarse al desarrollo del evento de interés sin tener control sobre la exposición a estos factores en evaluación.

Su objetivo es asegurar que la aparición de un caso nuevo o evento de interés difiere entre un grupo de individuos expuestos y no expuestos al potencial factor de riesgo. Las cohortes pueden ser simples y dobles; retrospectivas o históricas; prospectivas o concurrentes; y cohortes especiales (bidireccionales, casos y controles anidados en una cohorte, entre otras).

2.3.-Estudio de caso-control.

Son estudios que se basan en la recopilación de datos ya generados, por ende, de carácter retrospectivo. Permiten el análisis comparativo de un grupo de sujetos que han desarrollado un evento de interés (denominado casos), con un grupo de individuos que no la presentan (denominados controles).

El objetivo es determinar si la frecuencia de aparición de la variable en estudio es diferente en los "casos" respecto de los "controles". Dentro de las características propias del diseño, es relevante hacer mención de algunas consideraciones fundamentales tales como la definición y selección de los casos, aspecto de suma importancia, pues la selección de los casos permitirá establecer cuáles serán los límites para la generalización de los resultados. Los casos se pueden obtener a partir de datos de egresos en hospitales, clínicas y consultorios, registros o sistemas de vigilancia, certificados de defunción u otros.

2.4.-Diseño de sólo casos o autocontrolados (self control).

Se han propuesto diseños de casos únicamente para evaluar la asociación entre exposiciones intermitentes y eventos a corto plazo, incluidas las series de casos autocontrolados, los estudios de casos cruzados y los estudios de casos y controles de tiempo. En estos diseños solo se utilizan casos y la información de control se obtiene de la experiencia persona-tiempo de los propios casos.

Una de las fortalezas importantes de estos diseños es que las variables de confusión, que no cambian con el tiempo dentro de los individuos, se emparejan automáticamente. Sin embargo, los diseños de solo caso no se pueden utilizar en todas las circunstancias, por ejemplo, cuando es difícil establecer la fecha exacta de aparición de la enfermedad o cuando se evalúan exposiciones crónicas.

3.-ESTUDIOS CLÍNICOS FASE IV. ESTUDIOS INTERVENCIONALES.

Son aquellos que se caracterizan porque su metodología implica la "intervención en el curso normal de los acontecimientos". Se utilizan estos estudios cuando se identifican riesgos importantes a partir de ensayos clínicos previos a la aprobación (fase II, III). En estos casos es posible que se requieran más ensayos clínicos para evaluar el mecanismo de acción de la reacción adversa. Este tipo de estudios pueden incluir estudios de farmacocinética poblacional y seguimiento farmacoterapéutico en pacientes. Estos estudios de fase IV deben seguir las mismas pautas éticas y científicas aplicadas a los estudios de las fases anteriores.

3.1 Estudio clínico randomizado.

Se trata de un ensayo en el que se asigna al azar un número de pacientes al tratamiento y la recopilación de datos y el seguimiento se mantienen al mínimo en consonancia con los objetivos del estudio de ser una carga relativamente baja.

Asimismo, se puede incluir un seguimiento estandarizado generalmente consistente con la práctica clínica normal para la población de pacientes. Este diseño puede usarse en farmacovigilancia para dilucidar el perfil de riesgo-beneficio de un medicamento fuera del entorno del ensayo clínico formal/tradicional y/o para cuantificar completamente el riesgo de reacciones adversas.

4.-ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS ("EUM").

Los estudios de utilización de medicamentos tienen por objeto examinar en qué grado se pueden transferir a la práctica habitual los conocimientos adquiridos en los ensayos clínicos. Por otra parte, son una forma de auditoría terapéutica, cuyo fin es identificar áreas de intervención informativa, educativa o de otro tipo, para mejorar la calidad de la terapéutica en la práctica clínica.

4.1.- Estudio de utilización de medicamentos en la práctica clínica de rutina.

Estos describen cómo se prescribe y utiliza un medicamento en la práctica clínica habitual en grandes poblaciones, incluidas personas mayores, niños, mujeres embarazadas o pacientes con disfunción hepática o renal. Estas poblaciones a menudo no son elegibles para su inclusión en ensayos clínicos aleatorios.

La estratificación por edad, sexo, medicación concomitante y otras características permite una caracterización integral de los pacientes tratados, incluida la distribución de aquellos factores sociales y económicos que pueden influir en los resultados clínicos. Los datos del denominador pueden derivarse de estos estudios para determinar las tasas de eventos adversos.

Los EUM son particularmente útiles como primer paso en el diseño de estudios de seguridad post autorización, para obtener una comprensión suficiente de las características de la población de usuarios del medicamento en estudio y la determinación del comparador más apropiado, así como importantes factores de confusión potenciales para considerar.

También son útiles para proporcionar una primera indicación del nivel de impacto en la salud pública anticipando si existe una verdadera asociación causal entre la exposición de interés y un evento adverso, por ejemplo, dado el tamaño de la población expuesta, el alcance de los efectos no aprobados en la etiqueta, uso, y otros. Luego de describir los tipos de estudios de seguridad post autorización es importante se consideren algunos aspectos prácticos, que se definen en la siguiente sección.

IX.- CONSIDERACIONES PRÁCTICAS PARA DEFINIR EL MÉTODO DEL ESTUDIO DE SEGURIDAD EN MEDICAMENTOS, ACTORES INVOLUCRADOS Y SOLICITUD.

1.- CONSIDERACIONES PRÁCTICAS PARA DEFINIR EL MÉTODO DEL ESTUDIO DE SEGURIDAD EN MEDICAMENTOS.

Previo a la realización de un estudio de seguridad en medicamentos se deben definir algunos aspectos prácticos, a modo de identificar las gestiones y recursos necesarios para desarrollar el proyecto. Algunos de esos aspectos prácticos son:

- ¿Quién financiará el estudio?
- ¿Quién será el responsable de ejecutar el estudio?
- ¿Qué requisitos se deben cumplir para la aprobación del estudio?
- ¿Qué institución, organismos regulatorios o comité ético están involucrados en el proceso, tanto en la revisión, evaluación, comunicación o aprobación del estudio?

Las respuestas de cada una de estas preguntas determinarán el rol que cumplirá cada una de las partes involucradas en el desarrollo, aprobación y ejecución del estudio. La respuesta probablemente varíe dependiendo del tipo de estudio y contexto en el que este se ejecute.

A continuación, la tabla N° 2 presenta un resumen de los pasos prácticos, actividades y recursos que deben disponerse antes de conducir un estudio de seguridad en medicamentos:

Tabla N° 2: Resumen de pasos prácticos a considerar en la realización de un estudio de seguridad post autorización.

PASOS	REFERENCIA	ACTIVIDADES	FUENTE DE LOS RECURSOS
Planificación	-Estudiar el protocolo, búsqueda de referencias bibliográficas. -Diseñar el protocolo. - Consideraciones éticas para desarrollar el estudio (por ej. protección de datos de paciente).	-Definir objetivos y las hipótesis que se estudiarán. -Considerar aspectos éticos: ej: consentimiento informado, confidencialidad. -Definir los datos que serán recogidos. -Identificar las fuentes de información relevantes. - Contar con asesoramiento de especialistas sobre las opciones de diseño del estudio. -Definir los roles y responsabilidades de todos los participantes. -Planificar el análisis de datos y la comunicación de los hallazgos. Información acerca de la racionalidad del estudio.	Fondos concursables del estado. Organismos internacionales (OMS; OPS, etc.). Recinto del estudio. Academia. Industria farmacéutica.
Escritura del protocolo	-Redacción del protocolo.	-Escritura del protocolo de estudio incluyendo tamaño de muestra, sitio de estudio, población de referencia asignada	-Recinto del estudio.

	<ul style="list-style-type: none"> - Revisión y aprobación del protocolo. 	<p>al sitio, los datos a ser recogidos, definir investigador principal, coordinador y monitor.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Revisión de requisitos para presentar el protocolo para evaluación de comité de ética del establecimiento u otro según corresponda. -Solicitud de autorización al ISP para la realización del estudio. 	<ul style="list-style-type: none"> -Otros centros de investigación o instituciones de acuerdo a quienes participen en él.
Preparación del estudio	Preparación del estudio	<ul style="list-style-type: none"> -Identificación del personal con experiencia/ conocimientos para la implementación, análisis e interpretación de resultados. -Identificación y entrenamiento del equipo que realizará el estudio y otros colaboradores. -Acuerdos sobre factibilidad y aspectos prácticos (entre el comité ético científico y los investigadores). -Preparar la comunicación para presentar el estudio a la población objetivo, cuando corresponda. 	<ul style="list-style-type: none"> -Recinto de estudio. -Instituciones involucradas en el estudio.
Implementación del estudio	Recolección de datos	<ul style="list-style-type: none"> -Realización del estudio de seguridad. -Recolección de datos de acuerdo al protocolo. -Ingreso de datos en el programa de análisis. -Monitorizar el cumplimiento del protocolo en forma permanente. -Cooperación entre las partes interesadas. 	<ul style="list-style-type: none"> -Recinto del estudio -Instituciones involucradas en el estudio.
Análisis de datos y reporte	<ul style="list-style-type: none"> -Análisis de datos. -Realización de reporte del estudio. 	<p>Estrategias para análisis, incluyendo plan de análisis estadístico.</p> <ul style="list-style-type: none"> -Análisis de los datos acorde al protocolo. -Nivel de robustez de los datos. -Elaboración del reporte del estudio. -Comunicación de resultados al ISP. -Publicación de resultados. 	<ul style="list-style-type: none"> -Recinto del estudio. -Instituciones involucradas en el estudio. -ISP.
Comunicación de hallazgos del estudio	Comunicación de hallazgos del estudio	<p>Información acerca de la racionalidad del estudio y nivel de robustez de los datos.</p> <ul style="list-style-type: none"> -Información acerca del balance beneficio/ riesgo y seguridad. -Comunicación de los resultados de forma pública. 	<ul style="list-style-type: none"> -Recinto del estudio. - Instituciones involucradas en el estudio. -ISP.

2.- ACTORES INVOLUCRADOS.

Para la realización de un estudio de seguridad en medicamentos se deben identificar algunos de los actores involucrados y las responsabilidades o funciones que a cada uno de ellos les corresponde, las que están claramente señaladas en la normativa específica que rige la materia, no obstante, y a modo informativo se indicarán algunas de estas responsabilidades:

2.1.- Agencia Regulatoria.

Para la realización de los estudios post autorización la Agencia debe:

- *Recibir para su evaluación todos los estudios post autorización que se efectúan en el país.*
- *Implementar formularios que contengan al menos los siguientes datos: identificación del medicamento, nombre del producto, establecimientos, profesionales, información de la aprobación del Comité Ético Científico acreditado.*
- *Implementar vías de comunicación con los Comités Ético Científicos, establecimientos de salud y con los regulados.*
- *Publicar los estudios post autorización aprobados y rechazados.*
- *Publicar los estudios post autorización aprobados, que se encuentren en ejecución.*
- *Realizar las acciones de seguimiento, control, vigilancia y fiscalización de los estudios autorizados.*
- *Publicar los resultados de los estudios finalizados.*
- *Tomar las medidas sanitarias correspondientes en base a los resultados obtenidos desde los estudios de seguridad, a saber, emisión de notas informativas, modificaciones al registro sanitario tales como: folleto al profesional, folletos de información al paciente, rótulos, restricciones de uso, entre otros.*

2.2.- Sujetos participantes, Consentimiento Informado y Protección de Datos Personales.

- *Los estudios observacionales con medicamentos que conlleven entrevistar al sujeto participante y los estudios intervencionales requerirán de un consentimiento informado, sin perjuicio de las excepciones que la autoridad sanitaria pueda considerar.*
- *Cuando se trate de un estudio con datos anónimos o que hayan sido sometidos a un tratamiento de seudonimización, el protocolo recogerá el procedimiento establecido para conseguir dicha anonimización o seudonimización.*
- *El acceso a los datos de los sujetos participantes se realizará, en todo caso, en las condiciones que establezca el responsable del tratamiento de dichos datos, de modo que se garantice el cumplimiento de la normativa sobre protección de datos personales.*

2.3.- Responsables del Estudio.

Patrocinador:

- *Identificar las fuentes de financiación del estudio y asegurar que se dispone de los medios necesarios para llevarlo a cabo.*
- *Firmar el contrato con la entidad involucrada en la realización del estudio.*
- *Suministrar a los investigadores el protocolo del estudio y antecedentes respectivos.*
- *Realizar las solicitudes necesarias para cumplir con los requisitos previos a la fecha de inicio del estudio, de acuerdo con los procedimientos aplicables.*

- *Firmar el protocolo y cualquier modificación del mismo, como responsable último del estudio, junto con el investigador principal o, en su caso, investigador coordinador de estudios que se realizan en más de un centro.*
- *Responder a los requerimientos de notificación del inicio de la ejecución del estudio, presentación de informes de avance e informe final, solicitado por el CEC que emitió el dictamen favorable y, en su caso, por las autoridades sanitarias intervinientes, sin perjuicio de lo dispuesto en la normativa aplicable.*
- *Comunicar la interrupción del estudio y las razones de la misma al CEC que emitió el dictamen favorable y, en su caso, a las autoridades sanitarias implicadas.*
- *Asegurar la fiabilidad de los datos aplicando los controles de calidad.*
- *Comunicar las sospechas de reacciones adversas a las autoridades sanitarias de acuerdo con la normativa sanitaria específica.*
- *Comunicar la información resultante del estudio que pueda modificar la relación beneficio-riesgo de un medicamento al Instituto de Salud Pública.*
- *Respetar la confidencialidad de los datos de los sujetos participantes.*
- *Conservar el contenido del archivo maestro y documentos esenciales del estudio de acuerdo con la normativa aplicable.*
- *Facilitar las inspecciones de las autoridades sanitarias.*
- *Hacer públicos los resultados del estudio.*

Representante Legal o Director del centro donde se realizará el estudio:

- *Conocer el protocolo, así como la normativa vigente aplicable a la realización de estudios de seguridad con medicamentos, asumiendo las obligaciones que le corresponden de acuerdo con dicha normativa.*
- *Proporcionar la información y obtener el consentimiento de los sujetos participantes, de acuerdo con lo previsto en el protocolo.*
- *Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta garantizando su veracidad, calidad y actualización, así como la realización de auditorías oportunas.*
- *Comunicar según proceda, las sospechas de reacciones adversas que surjan a lo largo del estudio.*
- *Facilitar las auditorías y la monitorización del patrocinador y las inspecciones de la autoridad sanitaria.*
- *Respetar la confidencialidad de los datos de los sujetos participantes, y acordar con el investigador principal o, en su caso, con el investigador coordinador las obligaciones en cuanto al tratamiento de datos.*
- *Supervisar que los resultados del estudio se comuniquen a la Agencia.*

Investigador:

- *Someter a evaluación de un Comité Ético Científico acreditado el protocolo del estudio de seguridad post autorización junto con los antecedentes respectivos.*
- *En estudios que se realicen en más de un centro, servicio o establecimiento sanitario, debe identificarse además la figura del investigador coordinador como responsable de la coordinación de los investigadores de los centros participantes.*
- *Firmar el protocolo y cualquier modificación del mismo, como responsable último del estudio, junto con el patrocinador.*
- *Delegar las funciones del estudio en el equipo de investigación de cada centro, que colabora en la ejecución del mismo, debiendo quedar establecido en el protocolo u otro documento afín en el archivo maestro del estudio.*

- Verificar que el protocolo del estudio que se realice en el centro se ajuste a la normativa vigente, procurando que se soliciten las autorizaciones correspondientes, se cumplan los requerimientos del estudio y los plazos para la ejecución y reporte del mismo.
- Co-responsabilizarse con el patrocinador en la elaboración de los informes de avance e informes finales.
- Comunicar a la Agencia, en los formularios correspondientes, el inicio del estudio.
- Comunicar a la Agencia la finalización del estudio y sus resultados.

3.- SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA REALIZAR UN ESTUDIO DE SEGURIDAD POST AUTORIZACIÓN

A continuación, como complemento a la normativa específica en esta materia, se señalan a modo de orientación algunos de los requerimientos para la solicitar al Instituto la autorización para la realización de un estudio de seguridad con medicamentos, los que deben ser presentados mediante los formularios correspondientes emitidos por el Servicio para estos fines, los que deben acompañarse de:

- Protocolo del estudio clínico en español, incluyendo el plazo tentativo requerido para la ejecución del estudio.
- Manual del investigador.
- Monografía o folleto profesional del producto.
- Formulario de consentimiento informado (FCI), y asentimiento si corresponde, aprobado por un Comité Ético Científico acreditado.
- La cantidad de productos farmacéuticos a emplear en el estudio.
- Informe favorable para la ejecución del estudio, emitido por un Comité Ético Científico acreditado.
- Copia de la resolución de autorización sanitaria del establecimiento que participará del estudio.
- Los laboratorios clínicos, además de cumplir con la regulación sanitaria que les afecta, deberán cumplir con la Norma NCh/ISO 15.189 de Buenas Prácticas de Laboratorio o participar en los Programas de Evaluación Externa de la Calidad del Instituto de Salud Pública de Chile o estar acreditados por una entidad acreditada para estos efectos por la Superintendencia de Salud.
- La solicitud deberá presentarse en los formularios autorizados por el Instituto y ser suscrita por el Director Técnico o el Representante Técnico del patrocinador, según corresponda, acreditando su condición, o por el representante de una Organización de Investigación por Contrato (OIC o CRO), en el caso que se le haya delegado una o más labores y funciones relacionadas con el estudio, debiendo adjuntar los documentos relacionados con su personería y el correspondiente contrato con el patrocinador, todos debidamente legalizados, o apostillados, según sea el caso.
- Los requirentes deberán ingresar su solicitud en un expediente único, electrónico y debidamente foliado; acompañando todos los documentos señalados precedentemente o, en su defecto, los motivos por los cuales se considera que no le es aplicable el requisito específico de que se trate. Sin perjuicio de lo anterior, nada obsta para que el interesado inicie su procedimiento manualmente.
- En todas las solicitudes y antecedentes constará la expresión de la fecha de presentación, otorgándose un número de referencia para su ingreso y seguimiento una vez pagado el arancel correspondiente.

X.- MARCO REGULATORIO Y DOCUMENTOS DE REFERENCIA.

1. Código Penal.
2. Código Sanitario.
3. D.F.L. N° 1, de 1989, del Ministerio de Salud.
4. Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud.
5. Decreto Supremo 466, de 1984, del Ministerio de Salud.
6. Ley N° 18.164.
7. Ley N° 19.628.
8. Ley N° 19.880.
9. Ley N° 20.120.
10. Ley N° 20.584.
11. Norma Técnica N° 140, Sobre farmacovigilancia de productos farmacéuticos de uso humano.
12. Resolución Exenta N° 108, de 2013, del Instituto de Salud Pública de Chile.
13. Resolución Exenta N° 273, de 2022, del Instituto de Salud Pública de Chile.
14. Resolución Exenta N° 2741 de 2013, del Instituto de Salud Pública de Chile.
15. Resolución Exenta N° 3496, de 2013, del Instituto de Salud Pública de Chile.
16. Resolución Exenta N° 4310, de 2016, del Instituto de Salud Pública de Chile.
17. Resolución Exenta N° 460, de 2015, del Instituto de Salud Pública de Chile.
18. Resolución Exenta N° 5161, de 2016, del Instituto de Salud Pública de Chile.
19. Resolución Exenta N° 5174, de 2016, del Instituto de Salud Pública de Chile.
20. Vigilancia epidemiológica de la Subsecretaría de Redes Asistenciales.
https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/09/5_VIGILANCIA-EPIDEMIOLOGICA-EN-APS.pdf
21. Post-authorisation safety studies PASS [https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation /pharmacovigilance/post-authorisation-safety-studies-pass-0](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/post-authorisation-safety-studies-pass-0)
22. Note For Guidance On Planning Pharmacovigilance Activities. CPMP/ICH/5716/03)
23. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-viii-post-authorisation-safety-studies-rev-3_en.pdf
24. Post-authorisation efficacy studies: questions and answers <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/post-authorisation-efficacy-studies-questions-answers>
25. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica 2010
26. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII – Post-authorisation safety studies. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-viii-post-authorisation-safety-studies-rev-3_en.pdf
27. Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano. <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2020-14960>
28. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2013-8191>
29. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/networks/european-network-centres-pharmacoepidemiology-pharmacovigilance>

30. Postmarketing Adverse Event Reporting for Nonprescription Human Drug Products Marketed Without an Approved Application <https://www.regulations.gov/docket/FDA-2007-D-0434/document>
31. Postmarketing Requirements and Commitments: Legislative Background. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-requirements-and-commitments/postmarketing-requirements-and-commitments-legislative-background>
32. Guidance for Industry Postmarketing Studies and Clinical Trials — Implementation of Section 505(o)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. <https://www.fda.gov/media/131980/download>
33. Guidance E2E Pharmacovigilance Planning. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e2e-pharmacovigilance-planning>
34. Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/good-pharmacovigilance-practices-and-pharmacoepidemiologic-assessment>
35. CIOMS Guide to Active Vaccine Safety Surveillance. 2017. <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2020/04/240WEB-CIOMS-Guide-AVSS-20170202-protected.pdf>
36. WHO Strategy for Collecting Safety Data in Public Health Programmes: Complementing Spontaneous Reporting Systems. Pal Sh, Duncombe C, Falzon D, Olsson S. 2013. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40264-012-0014-6.pdf>
37. Herrera R. Aleso L; Farmacovigilancia Hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos 2012".

2.- **PUBLÍQUESE** el presente acto administrativo en el sitio web institucional www.ispch.cl.

Anótese, comuníquese y publíquese



08/02/2023
Resol. A1/N° 147
Ref., S/R
ID N° 894355

Distribución:
- Asesoría Jurídica.
- Departamento Agencia Nacional de Medicamentos.
- Gestión de Trámites.
- Unidad de Comunicaciones e Imagen Institucional.

Transcrito Fielmente
Ministro de F.E.
Mauricio Orellana Valdés

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
09 FEB. 2023
SECRETARIA JEFATURA
DEPARTAMENTO ANAMED

488