INFORMACIÓN CLÍNICA.

6. Para las solicitudes de trámites de inscripción en el Registro Sanitario de Medicamentos del CECMED debe presentarse la siguiente información clínica:

I. PARA MEDICAMENTOS CATEGORÍA A, DE ACUERDO A SU GRADO DE NOVEDAD

6.1. Índice:

Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada, con independencia de que cada una de los módulos presente su índice específico.

6.2. Aspectos General:

La documentación que respalda la información clínica que se presentará para la solicitud de inscripción en el registro sanitario de medicamentos deberá responder a tres secciones fundamentales:

a) **Sección A - Panorámica General de la Evaluación Clínica,** que requiere de una visión integral del desarrollo clínico del producto.

b) **Sección B.- Resumen de la Información Clínica,** que requiere de una información detallada de los resultados obtenidos en los estudios clínicos realizados.

c) **Sección C.- Informes finales de los estudios Clínicos**, que brinda las pautas para la estructura y organización de los informes finales y otros datos clínicos.

6.2.1. Sección A.- Panorámica general de la evaluación clínica:

Deberá incluir un resumen con el análisis crítico de los datos e información clínica que se presenta por cada producto, así como, una discusión e interpretación de los hallazgos clínicos en los estudios realizados con el producto. Deben incluirse las fortalezas y debilidades del programa de desarrollo clínico del producto, resultados de estudios, análisis beneficio /riesgo y el soporte de la información terapéutica (Prospecto y monografía del producto).

6.2.1.1. Desarrollo del Producto:

a) Identificación de la clasificación farmacológica del producto.

b) Descripción de la condición clínica en la que el producto está indicado (tratamiento, prevención o diagnóstico).

c) Justificación científica que apoye la investigación clínica en la indicación estudiada.

d) Breve descripción del programa de desarrollo clínico del producto, incluyendo los estudios en curso y planificados y su justificación para presentarlos en esta solicitud.

e) Información sobre la concordancia o falta de ésta con los estándares actuales de la investigación, conforme al diseño, la conducción y al análisis de los estudios realizados.

6.2.1.2. Resumen de los aspectos biofarmacéuticos:

a) Presentación de un análisis crítico de cualquier evento importante relacionado con la biodisponibilidad, en forma abreviada BD, que pueda afectar seguridad y eficacia de la formulación (dosis, forma farmacéutica /proporcionalidad de las fortalezas, diferencia entre la formulación a registrar y la utilizada en los estudios clínicos, influencia de los alimentos).

6.2.1.3. Resumen de la farmacología clínica:

a) Presentación de un análisis crítico de la farmacocinética, en forma abreviada FC y farmacodinamia, en forma abreviada FD y su relación con los datos de estudios "in vitro". Considerar los datos relevantes, justificar y sustentar las conclusiones al respecto y enfatizar resultados inusuales y problemas conocidos o potenciales o declarar la falta de estos resultados.

b) Incluir en FC, resultados de estudios FC comparados en sujetos sanos, pacientes y poblaciones especiales; relacionada con factores intrínsecos (edad, sexo, raza, fallo renal o hepático) y extrínsecos (fumadores, medicamentos concomitantes, dieta); datos de absorción; distribución (unión a proteínas plasmáticas); metabolismo (ruta metabólica específica, efecto de posible polimorfismo genético y formación de metabolitos activos e inactivos); excreción; interacciones FC con otros productos o sustancias con relevancia clínica; otros aspectos relevantes.

c) Incluir en FD, información sobre los mecanismos de acción y sus principios, relación de efectos favorables y desfavorables de la dosis. Soporte FD de la dosis propuesta y el intervalo de dosis. Interacciones FD con relevancia clínica y posibles diferencias genéticas en la respuesta.

d) Interpretación de los resultados e implicaciones de los estudios de inmunogenicidad, microbiológicos y otros estudios de FD para medicamentos específicos.

6.2.1.4. Resumen de eficacia:

a) Análisis crítico de los datos clínicos de eficacia en la población estudiada (favorables o desfavorables) y la explicación de lo que aportan a la indicación propuesta y la información terapéutica. Juzgar los estudios de eficacia que se consideren relevantes y dar consideraciones acerca de los que aún siendo controlados y con diseño aparentemente adecuado, no tengan esta condición. Declarar los estudios que terminan abruptamente y dar las consideraciones de su impacto en la eficacia del producto.

b) Entre los aspectos generales se consideran:

- Características relevantes de la población estudiada (demografía, estado de la enfermedad, y otras variables importantes, población importante de excluidos en estudios críticos y participación de poblaciones especiales). Diferencias entre la población estudiada y la población a que se dirige el producto.
- Implicaciones del diseño del estudio (selección del paciente, duración del estudio, variables principales y grupo control, entre otras). Atención particular con las variables principales de eficacia en las que se tiene experiencia limitada. Justificar el uso de variables subrogadas. Discutir la validación de cualquier escala utilizada.
- Evidencias que apoyen el uso del ensayo de no inferioridad para demostración de eficacia (ensayos de sensibilidad adecuada y justificación de la elección del margen de inferioridad).

- Métodos estadísticos y aspectos que puedan afectar la interpretación de los resultados de los estudios (ej. modificaciones al diseño – mediciones de variables y análisis planificado - , fundamentación de análisis no planificado, procederes para el manejo de pérdida de datos).
- Similitudes y diferencias entre los resultados de los estudios o en diferentes subgrupos de pacientes incluidos y sus efectos en la interpretación de los datos de eficacia.
- Relación entre eficacia, dosis, régimen de dosis para cada indicación, tanto para la población como para los diferentes subgrupos de pacientes.
- Fundamentación de la aplicabilidad de los datos generados en una región, para otra nueva, cuando proceda.
- Para los productos de tratamiento a largo plazo, la necesidad de presentar resultados de eficacia mantenida durante su uso por largos períodos y el establecimiento de una dosis para estos casos.
- Datos que sugieran que el tratamiento puede mejorar con el monitoreo de concentración plasmática y documentación que avale un rango de concentración óptima, si procede.
- La relevancia clínica de la magnitud de los efectos observados. Si se utiliza una variable subrogada para esto, debe brindarse la naturaleza y magnitud de los beneficios clínicos esperados y la base para estas expectativas.
- Eficacia en las poblaciones especiales.

6.2.1.5. Resumen de seguridad:

a) Análisis crítico de los datos de seguridad, declarando los resultados que apoyen y justifiquen la información terapéutica propuesta. Incluir:

b) Características de las reacciones adversas, según su clasificación farmacológica y propuesta de monitoreo.

c) Propuestas especiales para el monitoreo de eventos adversos particulares (ej. oftálmicos, prolongación de QT)

d) Datos relevantes de toxicología animal e información de calidad del producto que afecten o puedan afectar la seguridad en el uso clínico.

e) Datos según tipo de paciente y duración de la exposición para tratamiento y control. Se considerarán las limitaciones de las bases de datos de seguridad (ej. criterios de inclusión y exclusión, características demográficas de los sujetos, entre otras) y se discutirá de manera explícita, su implicación con respecto a la predicción de seguridad del producto en el mercado.

f) Resumen de los eventos adversos comunes y no serios (preferible en forma tabular), para el producto y el control. Discusión breve de los eventos adversos más frecuentes, con respecto a placebo, controles, u otros miembros de la misma clase terapéutica.

g) Resumen de los eventos adversos serios, discutiendo número, frecuencia, muertes y otros eventos adversos significativos (descontinuación o modificación de la dosis). Establecer relación de causalidad. Incluir información sobre los hallazgos de laboratorio relacionados o con posibilidad de reflejar eventos adversos serios.

h) Similitud y diferencias de resultados entre estudios o sus efectos en la interpretación de los datos de seguridad.

i) Diferencias en los datos de eventos adversos en subgrupos de población (datos demográficos, peso, enfermedades y /o tratamientos concomitantes o metabolismo polimórfico).

j) Relación de eventos adversos relacionados con la dosis, régimen de dosis y duración de tratamiento.

k) Seguridad a largo plazo.

l) Métodos para prevención y tratamiento de los eventos adversos.

m) Reacciones adversas debidas a sobredosis, dependencia, abuso, efecto rebote o la falta de estos datos.

n) Experiencia de comercialización en el mundo (extensión, nuevos aspectos identificados, algunas acciones reguladoras relacionadas con la seguridad del producto).

o) Fundamentación de la aplicabilidad de los datos generados en una región, para otra nueva, cuando proceda.

6.2.1.6. Evaluación Riesgo Beneficio:

a) Integrar todas las conclusiones alcanzadas en los acápites previos que tratan acerca de las características biofarmacéuticas, la farmacología clínica, la eficacia y seguridad del producto; así como, brindar una evaluación general de los riesgos y beneficios de su uso en la práctica clínica. Incluir la discusión de las implicaciones relacionadas con la aparición de desviaciones de las pautas reguladoras y cualquier limitación importante de los datos disponibles obtenidos.

b) Incluir los aspectos críticos de la propuesta de información terapéutica (Prospecto y RCP). Considerar los riesgos y beneficios del producto, (comparar los tratamientos alternativos disponibles o para enfermedades no tratadas, donde el no tratamiento pudiera ser una opción aceptable); y aclarar el alcance esperado del producto en el arsenal terapéutico para la indicación propuesta. Discutir la posible aparición de riesgos diferentes para aquellos que recibirán la droga (ej. riesgos de emergencia de cepas bacterianas resistentes a la droga).

c) Cuando el producto es miembro de una clase farmacológica conocida y no hay aspectos especiales a dilucidar, esta sección puede ser breve.

d) El análisis de riesgo beneficio generalmente debe explicar:

- Eficacia del producto para cada indicación propuesta.
- Hallazgos significativos y medidas que puedan realzar la seguridad.
- Relación dosis - respuesta y dosis - toxicidad, rango óptimo de dosis y régimen de dosis.
- Eficacia y seguridad en subpoblaciones.
- Datos en niños de diferentes grupos de edades, si procede y plan para el programa de desarrollo clínico en niños.
- Riesgos de interacciones conocidas o potenciales en los pacientes (drogas – alimentos, drogas – drogas) y recomendaciones para el uso del producto.
- Efectos potenciales de los productos para afectar la habilidad de manejar u operar maquinarias.

e) Ejemplos de aspectos a considerar y modos de poder garantizar discusión detallada de la relación beneficio riesgo:

- La droga es para tratamiento de enfermedades no fatales, pero tiene toxicidad seria conocida o potencial, tal como un signo fuerte de teratogenicidad, carcinogenicidad, potencial pro arrítmico, o sospecha de hepatotoxicidad.
- La propuesta utilizada se basa en una variable subrogada y hay una toxicidad importante bien documentada.
- Uso seguro y/o efectivo de la droga requiere potencialmente la selección difícil o propuestas en el manejo que requieren de una experticia especial del médico o entrenamiento del paciente.

La evaluación de las categorías de riesgo para los medicamentos que se les solicita la inscripción en el registro debe incluir los resultados de la realización del algoritmo de acuerdo a lo establecido en el Anexo No. 7 "Evaluación de riesgo sanitario de los medicamentos" de la *Regulación* "Requisitos para la autorización y modificación de ensayos clínicos" vigente, emitida por el CECMED.

6.2.2. Sección B .- Resumen de la Información Clínica:

Describir de manera objetiva los aspectos relacionados con la información clínica que se obtiene durante el programa de desarrollo clínico del producto, incluyendo los informes finales de los estudios realizados; la información obtenida de metaanálisis, u otros análisis de estudios cruzados; y datos de postcomercialización para productos que han sido comercializados en otras regiones. La comparación y análisis de resultados de estudios cruzados deben focalizarse sobre observaciones objetivas.

Se incluirá información sobre:

a) Estudios Biofarmacéuticos y métodos analíticos asociados.
b) Estudios de Farmacología Clínica.
c) Eficacia Clínica.
d) Seguridad Clínica.

6.2.2.1. Sobre estudios Biofarmacéuticos y métodos analíticos asociados:

a) Generalidades:

- Incluir una revisión con todas las formulaciones vistas en el proceso de desarrollo, las formas farmacéuticas evaluadas in vitro e in vivo, y la propuesta general y racional utilizada en el desarrollo de la BD, BD comparativa, Bioequivalencia, en forma abreviada BE. Incluir o hacer referencia a una revisión de los métodos analíticos utilizados, enfatizando las características de la validación del ensayo (linealidad, sensibilidad, especificidad, etc.) y control de la calidad (precisión, exactitud). No debe incluir detalles de los estudios individuales.

b) Resumen de Resultados de Estudios Individuales:

- Tabular la relación de estudios biofarmacéuticos realizados que describan los estudios de BD y BE, incorporando la identificación del estudio, objetivo, diseño, tratamiento (dosis, forma farmacéutica, vía de administración y producto), sujetos (tipo de población que se estudia, edad promedio y rango, sexo), parámetros evaluados (C_{max}, C_{min}, T_{max}, $AUC_{0-\infty}$, para BE test y referencia) y localización del informe final del estudio.

- Breve descripción de la información relevante de los estudios de BD y BE, que incluya las características críticas del diseño y los resultados.

c) **Comparación y análisis de los resultados de los estudios:**

Resumen objetivo con particular atención a las diferencias entre los resultados de los estudios, resumiendo los hallazgos de las tablas y textos mencionados anteriormente. Considerar:

- Evidencias de los efectos de la formulación y los cambios de producción sobre la disolución, y BD y conclusiones respecto a la BE.
- Evidencia de los efectos de los alimentos en la BD y BE, con respecto al tipo de alimento y momento de la misma.
- Evidencias de la correlación entre la disolución in vitro y la BD, incluyendo los efectos del PH, y conclusiones con respecto a las especificaciones de disolución.
- BE para las diferentes fortalezas de las formas farmacéuticas.
- Biodisponibilidad comparativa de las formulaciones utilizadas en los ensayos clínicos (para los estudios que demuestran eficacia) y la formulación que va a ser comercializada.
- Origen y magnitud de la variabilidad inter e intra sujetos observada para cada formulación en un estudio de biodisponibilidad comparativa.

6.2.2.2. Sobre los estudios de Farmacología Clínica:

a) **Generalidades:**

- Incluir una revisión de todos los estudios de farmacología clínica, incluyendo los realizados para evaluar FC y FD humana y los estudios in vitro realizados en células y tejidos humanos o materiales relacionados (Biomateriales). No debe incluir detalles de los estudios individuales.
- Incluir un breve resumen de los estudios realizados con biomateriales humanos que fueron diseñados y conducidos para apoyar la interpretación de los datos de FC y FD. Incluyendo:
  i. información sobre los estudios de permeabilidad (absorción intestinal, paso de barrera hematoencefálica),
  ii. unión a proteínas,
  iii. metabolismo hepático,
  iv. interacciones droga a droga,
  v. estudios clínicos para caracterizar la FC y FD del producto (relación FC/FD en voluntarios sanos y pacientes, efectos relevantes de factores intrínsecos y extrínsecos en FC y relación FC/FD).
- Enfatizar sobre los aspectos críticos del diseño y el análisis de los datos (selección de la dosis – única o múltiple - población estudiada, tipos de factores intrínsecos y extrínsecos, el tipo de variable FD).

b) **Resultados de Estudios Individuales:**

- Tabular la relación de todos los estudios FC y FD, incluyendo los diferentes tipos de estudios (tales como, dosis respuesta, FC/FD, efectos en biomateriales humanos, FC en poblaciones especiales, interacciones).
- Resumir la mayor cantidad de información sobre las características y resultados de los estudios. Ejemplo el contenido de un estudio de interacción debe incorporar: identificación y país, producto, lote, objetivo, diseño, sujetos (tipo de población que se estudia, edad promedio y rango, sexo), tratamiento (sustrato y droga interactuante, esquema de tratamiento), parámetros FC evaluados (Cmax, Tmax, AUC0 - ∞, aclaración), intervalos de confianza de Cmax y AUC, y localización del informe final del estudio.
- Breve descripción de la información relevante de los estudios de FC, incluyendo las características críticas de cada estudio, así como, la evaluación crítica del diseño y los resultados. Incluir resultados de estudios similares y la discusión de analogías y diferencias entre ellos.
- Incluir los estudios de dosis respuesta o concentración respuesta que se evalúan mediante variables FD.

c) **Comparación y análisis de resultados de los estudios:**

Caracterización de los aspectos farmacológicos del producto mediante la discusión de los resultados relacionados con la variabilidad inter e intra individual de los datos y los factores intrínsecos y extrínsecos que afectan la relación farmacocinética. Considerar:

- Metabolismo de la droga, estudios de la interacción droga a droga in vitro y sus implicaciones clínicas.
- Estudios de FC humana, incluyendo la mejor estimación de los parámetros estándares y el origen de la variabilidad. Hacer énfasis en las evidencias que fundamenten la dosis y la individualización de las dosis en la población diana y las poblaciones especiales.
- Comparación entre FC de dosis única y repetida.
- Relaciones dosis – respuesta o concentración – respuesta. Discutir suficientes evidencias que apoyen la selección de la dosis y los intervalos estudiados. Incluir las instrucciones que apoyen la información terapéutica al respecto.
- Estudios FC para determinar si los datos clínicos de estudios realizados en el extranjero pudieran ser extrapolados a esta región. Discutir los resultados de todos los estudios relacionados con este acápite.

d) **Estudios Especiales:**

Incluir información sobre estudios que aporten datos relevantes de productos específicos, como es el caso de radiofármacos, entre otros, para los cuales se brinda información detallada en las normativas correspondientes vigentes.

6.2.2.3. Sobre los estudios de Eficacia Clínica:

Resumen de la información por indicaciones propuestas para Registro, y en caso que estén estrechamente relacionadas, pueden ser consideradas de conjunto.

a) **Generalidades:**

- Describir los estudios controlados y pertinentes, relacionados con la evaluación de eficacia en la indicación específica, así como, un resumen del diseño de estos estudios. Entre los estudios a presentar se incluirán los de dosis – respuesta, eficacia comparativa, eficacia a largo plazo y eficacia en diferentes subpoblaciones.
- Discutir puntos críticos del diseño (cegaje, aleatorización, tipos de tratamiento control, tipo de población, cruzamiento, duración del estudio, variables de respuesta, entre otros). Se pueden relacionar aquí los datos de Farmacología y no clínicos que avalen la eficacia en humanos. No debe incluir detalles de los estudios individuales.

b) **Resumen de Resultados de Estudios Individuales:**

- Tabular la relación de todos los estudios que brinden información sobre la eficacia del producto.
- Breve descripción de los estudios más importantes, que debe incluir las características principales del diseño y los resultados críticos. Describir los resultados de estudios similares y cualquier diferencia importante entre estos estudios.
- Para el caso de estudios que hayan contribuido significativamente al análisis de seguridad del producto, en su descripción se debe incluir información acerca del tiempo de exposición de los sujetos al producto (testado o control) y de cómo se recogieron los datos de seguridad.

c) **Comparación y análisis de resultados de los estudios:**

- Resumir todos los datos disponibles que caractericen la eficacia del producto y discutir cualquier inconsistencia de los datos con respecto a la eficacia utilizando generalmente 2 tipos de análisis, la comparación de los resultados de los estudios individuales y el análisis combinado de los datos de varios estudios.
- Incluir evidencias y referencias cruzadas de estudios que apoyen los resultados de la sección de Farmacología Clínica, por ejemplo, datos que apoyen las dosis y los esquemas de tratamiento (dosis, intervalo de dosis recomendado, evidencias pertinentes a la individualización de las dosis, necesidad de modificaciones para subgrupos poblacionales específicos, entre otros) en la información del producto (Prospecto y RCP).

d) **Poblaciones en estudio:**

Describir las características demográficas de los pacientes incluidos en los estudios de eficacia, que incluyan:

- Características de la enfermedad, tratamientos previos y criterios de selección.
- Diferencias de las características basales de las poblaciones estudiadas en diferentes estudios o grupos poblaciones.
- Cualquier diferencia esperada entre las poblaciones incluidas en el análisis crítico de eficacia y la población diana.
- Evaluación de las salidas del estudio (número, tiempo y razones para la descontinuación).

e) **Comparación de resultados de eficacia de todos los estudios:**

- Resumen y comparación de todos los resultados de los estudios diseñados para evaluar la eficacia del producto, incluyendo resultados inconclusos o negativos. Identificar diferencias importantes en el diseño (dosis, grupo control, población, duración del estudio, métodos estadísticos, variables de respuesta).
- Incluir información sobre los intervalos de confianza para la evaluación del efecto del tratamiento apoyando la interpretación de los resultados. Si existen diferencias entre el placebo y la droga evaluada, discutir tanto los valores basales como, la magnitud del efecto en todos los grupos de tratamiento (placebo, control activo).
- Discutir las diferencias en los resultados entre estudios con diseños similares y describir las comparaciones de factores que pueden haber contribuido a estas diferencias.
- Si se realiza un metaanálisis de los estudios clínicos, debe quedar claro si se realiza en concordancia con el protocolo predefinido o si es fuera de este contexto. Describir cualquier diferencia en el diseño de los ensayos, poblaciones o en las medidas de eficacia entre los ensayos, de manera que permitan medir la relevancia y validez de los resultados y conclusiones.

f) **Comparación de resultados en Subpoblaciones:**

- Análisis general de eficacia en poblaciones especiales. Mostrar que los efectos del tratamiento evaluado son observados consistentemente a través de todas las subpoblaciones estudiadas.
- Realizar un análisis a través de múltiples estudios para evaluar los efectos en la eficacia de los factores demográficos más importantes (edad, sexo y raza) y de otros factores intrínsecos y extrínsecos relevantes (severidad de la enfermedad, tratamientos previos, tratamientos concomitantes, alcoholismo, tabaco, peso corporal) cuando hay tamaño de muestra limitado.
- Aclarar aspectos generales que se relacionen con poblaciones especiales, tales como ancianos u otros. Detallar los aspectos relacionados con la eficacia en población pediátrica, cuando proceda, según la indicación propuesta.

g) **Análisis de información clínica relevante para la recomendación de la dosis:**

- Incluir un resumen integrado y análisis de todos los datos que pertenecen a la relación de efectividad dosis respuesta o niveles de respuesta en sangre y aquellos que han contribuido a la selección de la dosis y del intervalo de dosis. Referir los datos relevantes de estudios no clínicos, y resumir los datos de estudios de Farmacocinética, otros estudios de farmacología clínica, estudios controlados y no controlados, para ilustrar las relaciones de dosis respuesta o niveles de respuesta en sangre.
- Resumir los resultados de los estudios individuales y cualquier análisis cruzado de los estudios que serán utilizados para avalar las dosis recomendadas, (incluyendo las dosis de inicio y las dosis máximas recomendadas, el método de titulación de dosis y cualquier otra instrucción relacionada con la individualización de la dosis).
- Describir cualquier evidencia de diferencias en las relaciones de dosis respuesta como resultado de factores relacionados con los pacientes (sexo, edad, raza, enfermedad y otros) y el análisis y forma en que se detectaron dichas diferencias.

h) **Persistencia de eficacia y/o efectos de tolerancia:**

- Resumir la información disponible de la persistencia de la eficacia en el tiempo. Brindar información sobre el número de pacientes con datos de eficacia a largo plazo y el tiempo de exposición. Describir cualquier evidencia de tolerancia (pérdida de efecto terapéutico en el tiempo). Brindar información sobre la relación entre los cambios de dosis en el tiempo y la eficacia a largo plazo.
- Brindar especial atención a los estudios controlados para evaluar la eficacia a largo plazo. Además considerar los efectos de la discontinuación prematura del tratamiento o el cambio a otras terapias, sobre los resultados obtenidos.

6.2.2.4. Sobre la Seguridad Clínica:

a) Resumir los datos relevantes de seguridad en la población evaluada integrando los resultados de los informes clínicos finales y de otros reportes, incluyendo:

- datos de la extensión de la exposición (dosis, duración, número y tipo de pacientes) para determinar el grado de seguridad.
- resumen y clasificación de los eventos adversos más comunes y los cambios encontrados en los exámenes de laboratorio.
- resumen de los eventos adversos serios y otros eventos adversos significativos identificados. Examinarlos por frecuencia en el tiempo, particularmente para drogas que pueden tener uso crónico.
- Describir el perfil de seguridad de la droga, de manera clara y objetiva, sobre la base del análisis de los datos clínicos.

b) **Exposición a la droga:**

Plan de evaluación de seguridad y descripción de los estudios de seguridad:

- Describir brevemente como se evaluaron los parámetros de seguridad incluyendo consideraciones de datos no clínicos, cualquier efecto relevante propio de la clase farmacológica y el origen de los datos de seguridad (ensayos controlados, estudios abiertos, otros).
- Tabular la relación de todos los estudios clínicos que aporten datos de seguridad, incluyendo los aspectos especiales de seguridad (ej. estudios para comparar eventos adversos particulares para 2 tratamientos, para evaluar seguridad en subgrupos demográficos particulares, para evaluar fenómenos de rebote o retiro, entre otros). Pueden incluirse resultados de estudios en otras indicaciones diferentes a la propuesta y estudios en curso que contribuyan al análisis de seguridad.
- Brindar una breve descripción de todos los estudios de seguridad, exceptuando los que fueron descritos con anterioridad en la sesión de eficacia.

Panorámica de la extensión de la exposición:

- Tabular los datos de seguridad, incluyendo número de sujetos expuestos, dosis, ruta de administración y duración de la exposición (agrupada según el tiempo).

- Presentar los niveles de dosis utilizados de acuerdo con la dosis máxima recibida por el sujeto, la dosis de mayor exposición, y/o la dosis media diaria, para correlacionar con los eventos adversos y los cambios en las variables de laboratorio. Cuando estén disponibles incluir los datos de concentración de la droga en los sujetos (concentración en el tiempo de un evento adverso, concentración máxima en el plasma, área bajo la curva).

- Realizar el análisis de seguridad con todos los sujetos incluidos en los estudios que reciban al menos una dosis del producto en evaluación.

Aspectos demográficos y otras características de la población:

- Tabular las características demográficas de población expuesta durante el desarrollo del producto (valorar selección del rango de edad, estudios en poblaciones especiales). Incluir las características relevantes de la población en estudio (severidad de la enfermedad, hospitalización, daño de la función renal, enfermedades concomitantes, tratamiento concomitante, localización geográfica) y las salidas del estudio.

c) **Eventos adversos:**

Análisis de Eventos adversos:

- Resumir todos los eventos adversos o empeoramiento del paciente después del comienzo del tratamiento, incluyendo los siguientes datos:
  - i. características del evento,
  - ii. número de sujetos en que ocurre,
  - iii. frecuencia de ocurrencia en los sujetos tratados con el producto en estudio, control y/o placebo,
  - iv. relación de frecuencia de eventos adversos por dosis,
  - v. severidad de los eventos,
  - vi. causalidad,
  - vii. otras variables.
  - viii. Discutir las razones que provocan las diferencias sustanciales en las tasas de eventos adversos en los diferentes estudios. Definir los eventos adversos que conllevan a cambios en los tratamientos.
  - ix. Analizar en conjunto los datos de los resultados de seguridad, para mejorar la precisión de la estimación y la sensibilidad de las diferencias que puedan ser encontradas. Describir la racionalidad del método seleccionado para realizar el análisis en conjunto de los datos de seguridad.

Eventos adversos comunes:

- Análisis combinado de las categorías de severidad y causalidad de los eventos. Resumir los métodos estadísticos utilizados conforme:
  - i. Dosis, especificar unidades de dosis (mg/Kg o mg/m2).
  - ii. Régimen de dosis.
  - iii. Duración del tratamiento.
  - iv. Características demográficas (edad, sexo y raza).

v. Uso de tratamiento concomitante.

vi. Otros aspectos basales del individuo, ej. estado renal, hepático.

vii. Resultados de eficacia.

viii. Concentración de la droga..

Muerte:

- Brindar una relación de las muertes que ocurrieron en todos los estudios, acotando el momento en que ocurre el fallecimiento (ej. entre los 30 días después de terminado el tratamiento o según especifique el protocolo).
- No se incluirán las muertes:
  i. que no estén relacionadas claramente con la enfermedad.
  ii. las no relacionadas con el producto en estudio.
  iii. las que ocurren en estudios en que la mortalidad es elevada (cáncer avanzado).
  iv. en los estudios en que la mortalidad es una variable principal.

  Estas muertes deben estar bien explicadas en los informes finales de los estudios.
- Análisis de las muertes de manera individual y sobre la base de las tasas por ensayo individual y en el conjunto de estudios, considerando la mortalidad total y la causa específica de la muerte.

Otros eventos adversos serios y otros eventos adversos significativos:

- Resumen de todos los eventos adversos serios (incluyendo los temporalmente asociado o que preceden a la muerte). Incluir las anormalidades de laboratorio, de los signos vitales y del examen físico. Clasificar con relación a la frecuencia en el tiempo, particularmente en las drogas destinadas a uso crónico.
- Resumen de los eventos adversos que no fueron clasificados como serios pero que tienen una repercusión importante para el estudio (descontinuación prematura de la droga en el estudio, reducción de la dosis, adición sustancial de terapia concomitante), que se detectan por anormalidades hematológicas y de laboratorio marcadas y cualquier evento que conlleve a una intervención sustancial. Discutir ampliamente las razones para la descontinuación de la droga y compararla con el uso de placebo y tratamiento control.

d) Evaluación de Laboratorio Clínico:

- Resumen breve de los cambios mayores en los valores de laboratorio (hematología, orina, química clínica y otros) a través de todos los estudios clínicos. Incluir una evaluación de parámetros tales como, la tendencia central de los valores (media, mediana); el rango de valores y el número de sujetos con valores anormales; anormalidades individuales de importancia clínica, incluyendo aquellas que llevan a la descontinuación del tratamiento.

e) Seguridad en situaciones y grupos especiales:

- **Factores intrínsecos** (edad, sexo, peso, talla, masa corporal, polimorfismo genético, disfunción de órganos y otras enfermedades).

- **Factores extrínsecos** (medio ambiente, uso de otras drogas, tabaco, alcohol, hábitos nutricionales).
- **Interacciones de drogas** (impacto potencial en la seguridad de las interacciones droga - droga y droga - alimento, basadas en las observaciones clínicas, farmacocinéticas y/o farmacodinámicas).
- **Uso en embarazo y lactancia** (cualquier información de seguridad durante el embarazo o la lactancia disponible).
- **Sobredosis** (toda la información clínica disponible relacionada con la sobredosis, incluyendo síntomas y signos, hallazgos de laboratorio, mediciones y /o tratamiento terapéutico y antídotos, cuando proceda).
- **Abuso de la Droga** (cualquier información o estudio en animales o humanos, relacionado con la potencial dependencia de nuevas drogas.
- **Rebote y Retiro** (cualquier información clínica o resultados disponibles relacionados con los efectos de rebote incluyendo los eventos que ocurren o incrementan la severidad después de la descontinuación).
- **Efecto en la habilidad para manejar u operar maquinarias** (datos de seguridad relacionados con cualquier daño en el sensorio, coordinación, u otro factor que pueda disminuir la capacidad para manejar u operar maquinarias o que pudiera dañar la capacidad mental).

f) **Datos de Farmacovigilancia:**

- Resumir todos los datos de seguridad disponibles, cuando la droga que solicita registro ha sido comercializada, relacionando el número de sujetos que ha sido expuesto, según indicación, dosis, vía de administración, duración del tratamiento, localización geográfica.
- Tabular los eventos serios postcomercialización, incluyendo cualquier interacción medicamentosa potencialmente seria.

6.2.3. Sesión C Informes Finales de los Estudios Clínicos:

En esta sección se debe presentar los informes finales de los estudios clínicos realizados y otros datos clínicos de interés y se recomienda que se ajusten a lo establecido en el Anexo No. 5 "Guía para la elaboración del informe final de ensayo clínico" de la *Regulación* "Requisitos para la autorización y modificación de ensayos clínicos" vigente, emitida por el CECMED.

La estructura organizativa y el contenido de los informes finales se describen a continuación:

6.2.3.1. Organización detallada de los Informes Finales de los estudios clínicos:

a) El lugar en que se ubica el informe está determinado por el objetivo del estudio.

b) Cada informe final debe aparecer en una sola sesión.

c) Donde existan múltiples objetivos, el estudio deberá tener referencia cruzada en varias sesiones.

d) Cuando no exista información disponible en una sesión, deberá declararse como "No Aplicable" o "Estudio no realizado".

6.2.3.2. Contenido:

a) Tabla de Contenido.

b) Listado tabular de todos los ensayos clínicos.

c) Informes finales de los ensayos clínicos:

- Informes de estudios biofarmacéuticos:
  - i. Informes de BD.
  - ii. Informes de estudios de BD comparativa y BE.
  - iii. Informes de estudios de correlación in vitro/in vivo.
  - iv. Informes de métodos analíticos y bioanalíticos para estudios en humanos.
- Informes de estudios de FC utilizando biomateriales humanos:
  - i. Informes de estudios de unión a proteínas plasmáticas.
  - ii. Informes de metabolismo hepático e interacción de drogas.
  - iii. Informes de estudios utilizando otros biomateriales.
- Informes de estudios de Farmacocinética Humana:
  - i. Informes de estudios de FC y tolerabilidad inicial en sujetos sanos.
  - ii. Informes de estudios de FC y tolerabilidad inicial en pacientes.
- Informes de estudios de FC en factores intrínsecos.
  - i. Informes de estudios de FC en factores extrínsecos.
  - ii. Informes de estudios de FC en la población.
- Informes de estudios de Farmacodinamia en Humanos:
  - i. Informes de estudios de FD relación FC/FD en sujetos sanos.
  - ii. Informes de estudios de FD relación FC/FD en pacientes.
- Informes de estudios de Eficacia y Seguridad:
  - i. Informes de estudios clínicos controlados relacionados con la indicación propuesta.
  - ii. Informes de estudios clínicos no controlados.
  - iii. Informes de análisis de datos de más de un estudio.
  - iv. Informes de otros estudios clínicos.
- Informe de experiencia postcomercialización.
- Listado de CRD y pacientes individuales.

II. PARA MEDICAMENTOS CATEGORÍAS B, DE ACUERDO A SU GRADO DE NOVEDAD

6.3. Para los medicamentos que se clasifican como categoría B por tratarse de IFAs de uso conocido, que se presentan con una nueva:

- Sal, éster, isómero, complejo o derivado.
- Forma farmacéutica y vía de administración.
- Fortaleza o concentración que no se ajusta al rango posológico aprobado.
- Asociación de IFAs.

6.3.1. Debe presentarse, de la información descrita en este módulo, la que corresponda de acuerdo al caso que se trate.

6.3.2. Se presentará además para los productos de importación la siguiente información de vigilancia post-comercialización:

a) Los Informes Periódicos de Seguridad disponibles, de acuerdo a lo establecido en los "Requisitos para la presentación de Informes Periódicos de Seguridad de Medicamentos", vigente emitido por el CECMED.

b) Cualquier dato de vigilancia post-comercialización, que avale la seguridad y la eficacia del medicamento.

III. PARA MEDICAMENTOS CATEGORÍAS C, DE ACUERDO A SU GRADO DE NOVEDAD

6.4. Para determinados medicamentos que se clasifican como **categorías C** *pero no son multiorigen,* ya que aunque llevan más de cinco años de uso en el mercado, se encuentran protegidos por patentes y son producidos por uno o en algunos casos por más de un fabricante (bajo licencia), se debe presentar la siguiente información:

6.4.1. Resúmenes de los estudios clínicos realizados y copias de publicaciones nacionales e internacionales.

6.4.2. Esta información se requiere en los siguientes casos:

a) En formas farmacéuticas de liberación modificada (ya sea prolongada, controlada, retardada, sostenida).

b) En formas farmacéuticas orales de liberación inmediata, parenterales, parches transdérmicos, supositorios, óvulos vaginales, etc. de acción sistémica, que se ajusten a una o varias de las siguientes características:

- Están indicadas en condiciones que requieren una respuesta terapéutica segura.
- Tienen una estrecha ventana terapéutica /margen de seguridad.
- Tienen una absorción variable o incompleta o ventana de absorción, farmacocinética no lineal, eliminación presistémica/ intenso efecto del metabolismo primer paso (>70 %).
- Sus propiedades físico-químicas son desfavorables: baja solubilidad, inestabilidad, modificaciones metaestables, pobre permeabilidad, etc.
- Combinaciones a dosis fijas.

- Existen evidencias documentadas de problemas de biodisponibilidad relacionadas con IFA o IFAs de estructura química similar o formulaciones similares.

6.4.3. Se presentará además para los productos de importación la siguiente información de vigilancia post-comercialización:

a) Los Informes Periódicos de Seguridad disponibles, de acuerdo a lo establecido en los "Requisitos para la presentación de Informes Periódicos de Seguridad de Medicamentos", vigente emitido por el CECMED.

b) Cualquier dato de vigilancia post-comercialización, que avale la seguridad y la eficacia del medicamento.

6.5. Para determinados medicamentos que se clasifican como **categoría C** y *son multiorigen*, se debe presentar la información descrita en el **Módulo 7 M** Intercambiabilidad terapéutica.