

DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN
Hospital Asociado a la Facultad de Medicina
de la Universidad de Buenos Aires



CEPI
COMITE DE ÉTICA DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

PROCEDIMIENTO ESTANDARIZADO de OPERACION

***Informe de Eventos Adversos Serios ocurridos en
Centros de Investigación que
no hayan sido aprobados por el CEPI***

PROCEDIMIENTO NUMERO 2

Versión: V1

Fecha: 05 / 03 / 2008

Puesta en vigencia: 05/ 03 / 2008

Próxima Revisión: 01 / 02 / 2010

Redactado por Leonardo Garfi		
	Firma	Fecha
Aprobado por CEPI		
	Firma	Fecha

CONTEXTO

- En marzo de 2008 entra en vigencia la Res 1067/2008 de ANMAT, destinada a ordenar el curso de las informaciones de seguridad entre patrocinadores, ANMAT, investigadores y Comités de Ética.
- La disposición anterior, 2124/2005 de ANMAT fue derogada
- Esta nueva regulación discrimina bien las obligaciones de los actores frente a los eventos adversos ocurridos en centros de investigación dentro de la **República Argentina** y aquellos ocurridos en el **exterior** del país
- En los ensayos multicéntricos, el **patrocinador** esta en la mejor posición para analizar la **información de seguridad** generada en todos los sitios donde se lleva a cabo la investigación. Además, es una de sus responsabilidades
- El CEPI recibía hasta entonces cuantiosa información que es difícil de contextualizar

PROPOSITOS

Este Procedimiento Operativo Estandarizado tiene como propósitos:

- Uniformar dentro del Hospital Italiano de Buenos Aires la manera en la cual se informan al CEPI los Eventos Adversos ocurridos en otros centros de investigación
- Asegurar que el CEPI cuente con mecanismos adecuados para conocer a tiempo cualquier problema no anticipado que pueda surgir en el curso de una investigación clínica
- Colaborar en la evaluación continua de la **seguridad de los sujetos de investigación**, principalmente en lo referido a:
 - Necesidad de cambios en la información que se brinda a los sujetos de investigación, principalmente el Documento de Consentimiento Informado
 - La aparición de nueva información acerca del perfil de seguridad de una droga o dispositivo en investigación
 - Daños posibles sobre los sujetos de investigación

OBJETIVO

Describir el procedimiento a través del cual se deben enviar al CEPI los informes de los eventos adversos serios e inesperados que ocurrieron en otros centros de investigación.

DEFINICIONES

Se consideran a los fines de este procedimiento las definiciones de Eventos Adversos Serios e Inesperados derivadas de las Normas de Buena Práctica Clínica y su regulación a nivel local, la Disposición ANMAT 1067/2008.

Se considera **Reacción Adversa Medicamentosa** a toda respuesta nociva a un producto medicinal, lo cual implica que la relación causal entre un producto medicinal y un evento adverso es al menos una posibilidad razonable, es decir, la relación no puede ser descartada

Se define como **Seria** a toda Reacción Adversa Medicamentosa que:

- Resulta en fallecimiento
- amenaza la vida
- requiere hospitalización del paciente o prolongación de la hospitalización existente
- da como resultado incapacidad/invalidez persistente o significativa
- es una anomalía congénita/defecto de nacimiento

Se define como **Inesperada** a todo Reacción Adversa Medicamentosa cuya naturaleza, severidad o frecuencia de aparición no es consistente con la información presente en el **Manual del Investigador** o en el **prospecto** de drogas ya comercializadas

PROCEDIMIENTO

1. ¿Qué?

- Deben ser reportadas al CEPI:
 - a. **Todas las RAM serias e inesperadas ocurridas en otros centros de investigación de la República Argentina**
 - b. Toda otra **información relevante** con respecto al producto de investigación
 - c. Las RAM serias e inesperadas ocurridas **fuera de la República Argentina**

LOS EVENTOS ADVERSOS OCURRIDOS **EN CENTROS APROBADOS POR EL CEPI** DEBEN SER INFORMADOS AL CEPI A LA BREVEDAD **POR EL INVESTIGADOR**

EXISTE UN PROCEDIMIENTO ESTANDARIZADO ESPECIAL AL RESPECTO (Procedimiento 1 - Reporte de Eventos Adversos en Centros Aprobados por CEPI)

2. ¿Cómo?

- Eventos ocurridos en otros centros de la **República Argentina**
 - El **patrocinador** debe comunicar inmediatamente **al CEPI y al investigador** de todas las reacciones adversas que sean a la vez serias e inesperadas ocurridas en otros centros de investigación del **país**
 - Si el ensayo es **doblo ciego**, deberá **develarse el código de tratamiento** para ese paciente concreto, preservando el carácter **ciego para el investigador** y las personas que encargadas del análisis de datos
 - Las reacciones atribuibles al **placebo** o al **comparador no están sujetas a este tipo de notificación individualizada.**
- Información **relevante** con respecto al producto de investigación
 - El **patrocinador** debe comunicar **inmediatamente** al CEPI y al investigador **de toda otra información relevante con respecto al producto de investigación**
- Eventos ocurridos fuera de la República Argentina

EL CEPI NO RECIBIRÁ EN ADELANTE REPORTES DE CASOS INDIVIDUALES

- Se aceptará **un resumen semestral por droga** en investigación, independientemente de la cantidad de ensayos que la contengan
- El **resumen** será presentado ante el **CEPI** por el **Investigador**, aclarando a que número(s) interno(s) de protocolo pertenece
- Este resumen semestral **coincide con el que el patrocinador deberá presentar ante la ANMAT**
- El reporte se hará en forma de **un cuadro** que incluya:
 - Código del paciente
 - Reacción adversa observada
 - País de origen
 - Fecha de aparición del evento
 - **Análisis del balance riesgo-beneficio global** para la totalidad de los reportes del período
 - **Análisis del balance riesgo-beneficio individual** para cada una de las reacciones adversas presentadas. En caso que el balance determine un **cambio negativo y grave** deberá

adjuntar el reporte (CIOMS o MEDWatch) inicial, de seguimiento y final.

- El resto de los reportes (CIOMS o MEDWatch) no deben ser enviados al CEPI y quedan en poder del patrocinador o del investigador

- Si existen, deberán adjuntarse los reportes del **Comité de Seguridad de Datos** junto a los reportes semestrales
- El CEPI **firmará la recepción de los informes semestrales** y/o los reportes del Comité de Seguridad de Datos

3. ¿Cuándo?

- Para las RAM Serias e Inesperadas ocurridas en otros centros de la República Argentina, el **patrocinador** cuenta con no más de **15 días hábiles** desde que recibe inicialmente la información
- De aparecer **información relevante con respecto al producto de investigación**, especialmente información de seguridad, el **patrocinador** deberá presentarla a los investigadores y al CEPI **a la brevedad**
- Los listados de **eventos ocurridos en otros países** serán presentados por los investigadores **al menos dos veces en el año** a partir de la fecha de aprobación del protocolo por el CEPI. Las fechas **pueden coincidir** con los **informes periódicos** o bien ajustarse a las fechas en las que el patrocinador presenta el mismo listado ante ANMAT
- El CEPI no recibe información de seguridad hasta que el protocolo no logre la aprobación definitiva y se cumplimenten los requerimientos para comenzar la investigación en los centros que aprueba. Al recibir la **aprobación**, el Investigador deberá firmar la correspondiente **declaración de lectura y comprensión** del presente procedimiento. Aquellos protocolos que se **encuentran en curso** a la fecha de entrada en vigencia de este procedimiento **se encuentran alcanzados sin más trámite**

DOCUMENTACION ADICIONAL

En caso que lo considere relevante, el CEPI podrá solicitar al investigador **información clínica adicional** acerca de su interpretación de los hechos observados en la investigación en otros centros.

DOCUMENTOS RELACIONADOS

- Disp 1067/2008 ANMAT
 - Res 1490/2007 - Ministerio de Salud de la Nación
- CEPI - Departamento de Docencia e Investigación
Procedimiento Estandarizado Operativo Número 2
Versión V1 - 12/03/2008 - Página 5 de 8

- Documento de las Américas - OPS
- Normas de Buenas Prácticas Clínicas - ICH
- Comunidad Europea – EMEA – ENTR/CT3
- Gran Bretaña – National Research Ethics Service (NRES) del NHS
<http://www.nres.npsa.nhs.uk/index.htm>
- FDA
 - o CFR 21
 - o Draft Abril 2207 – Guidance for Clinical Investigators, Sponsors and IRB´s – Event Adverse Reporting

APENDICES

- Criterios de asignación de causalidad

DECLARACION DE LECTURA Y COMPRENSIÓN

Luego de haber leído y comprendido el presente procedimiento operativo, firmo de conformidad la aceptación de conducir el ensayo clínico de acuerdo al mismo:

Título del Protocolo:		Número Interno:
Fecha de Lectura y Comprensión: ___/___/____		
Firma	Aclaración	Rol dentro del ensayo

Criterios de asignación de Causalidad

Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden

Lancet 2000; 356: 1255-59

Relación Certa

Evento clínico, incluyendo una alteración de laboratorio, que ocurre dentro de una relación temporal evidente con la administración de la droga y no puede ser explicada por enfermedades concurrentes u otras drogas o tóxicos. La respuesta al retiro de la droga debe ser clínicamente evidente. El evento debe ser farmacológicamente o fenomenológicamente definitivo, con el empleo de un procedimiento de desafío si es necesario

Relación Probable

Evento clínico, incluyendo una alteración de laboratorio, que ocurre dentro de una relación temporal razonable a la administración de la droga y es improbablemente explicada por enfermedades concurrentes u otras drogas o tóxicos. La respuesta al retiro de la droga sigue una respuesta clínicamente razonable. El empleo de un procedimiento de desafío no es necesario para satisfacer esta definición

Relación Posible

Evento clínico, incluyendo una alteración de laboratorio, que ocurre dentro de una relación temporal razonable a la administración de la droga y que también podría ser explicada por enfermedades concurrentes u otras drogas o tóxicos. La respuesta al retiro de la droga no se conoce o no es del todo clara.

Relación Improbable - No Relacionada

Evento clínico, incluyendo una alteración de laboratorio, que ocurre dentro de una relación temporal a la administración de la droga que hace que sea improbable una relación causal y en la que enfermedades concurrentes u otras drogas o tóxicos proveen explicaciones alternativas evidentes.