

SALUD

Norma Técnica de Salud que regula la Elaboración del Plan de Gestión de Riesgo de los Productos Farmacéuticos

(La Resolución Ministerial en referencia fue publicada en la edición del día 3 de setiembre de 2019)

**ANEXO - RESOLUCIÓN MINISTERIAL
N° 796-2019/MINSA****NTS N° 156-MINSA/2019/DIGEMID****NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LA
ELABORACIÓN DEL PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO
DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS****I. FINALIDAD Y JUSTIFICACIÓN TÉCNICA**

La finalidad de la presente Norma Técnica de Salud es contribuir al uso seguro de los productos farmacéuticos que circulan en el mercado farmacéutico nacional.

La presente Norma Técnica de Salud se justifica técnicamente en la medida que es necesario alcanzar el siguiente objetivo:

Establecer la información que debe contener el plan de gestión de riesgo, para identificar y minimizar los riesgos en el uso de los productos farmacéuticos a los que pueden estar expuestos los pacientes.

II. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Las disposiciones contenidas en la presente Norma Técnica de Salud son de cumplimiento obligatorio por los administrados y titulares del registro sanitario que, en los procedimientos administrativos seguidos ante la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), como Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM), requieran presentar el plan de gestión de riesgo, así como cuando la ANM lo requiera en aplicación a lo dispuesto en la normatividad vigente.

Para el cumplimiento de la presente Norma Técnica de Salud debe entenderse que, al hacer referencia a productos farmacéuticos, se está incluyendo aquellos productos farmacéuticos normados en el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, aprobado por Decreto Supremo N° 016-2011-SA, y sus modificatorias, con excepción de gases medicinales, medicamentos herbarios, productos dietéticos y edulcorantes y productos galénicos.

III. BASE LEGAL

3.1 Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, y modificatorias.

3.2 Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.

3.3 Decreto Supremo N° 014-2011-SA, que aprueba el Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos, y sus modificatorias.

3.4 Decreto Supremo N° 016-2011-SA, que aprueba el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, y sus modificatorias.

3.5 Decreto Supremo N° 008-2017-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, y sus modificatorias.

IV. DISPOSICIONES GENERALES**4.1 DEFINICIONES OPERATIVAS**

Para efectos de la presente Norma Técnica de Salud, se adoptan las siguientes definiciones:

4.1.1 Actividad de minimización de riesgo o medidas de minimización de riesgos: Acciones para

prevenir o reducir la probabilidad de la ocurrencia de una reacción adversa, asociada con la exposición a un producto farmacéutico.

4.1.2 Eficacia: Grado en que determinada intervención origina un resultado beneficioso en ciertas condiciones, medido en el contexto de un ensayo clínico controlado.

4.1.3 Factor de riesgo: Característica congénita, hereditaria o derivada de una exposición o del hábito de vida que se asocia a la aparición de una enfermedad. Condiciones sociales, económicas o biológicas, conductas o ambientes que están asociados con un aumento de la susceptibilidad a una enfermedad específica, una salud deficiente o lesiones que lo causan.

4.1.4 Información faltante: Información de seguridad de un medicamento que no está disponible en el momento de la presentación de un Plan de Gestión de Riesgo y que representa una limitación de la seguridad del producto farmacéutico.

4.1.5 Plan de Gestión de Riesgo: Documento que describe el conjunto de actividades de farmacovigilancia e intervenciones destinadas a identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos de los medicamentos, incluida la evaluación de su eficacia e incorpora un programa específico de prevención o minimización de riesgos, incluyendo las actividades de formación e información a profesionales y usuarios. Los planes de gestión de riesgo involucran la descripción de las especificaciones de seguridad de un producto farmacéutico, su plan de farmacovigilancia, la evaluación de la necesidad de las actividades de minimización del riesgo y el plan de minimización de riesgos. Para su elaboración se toma en cuenta lo estipulado en las guías emitidas por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

4.1.6 Población diana (tratamiento): Pacientes a los que está dirigido el tratamiento con el producto farmacéutico de acuerdo con la indicación y contraindicaciones en la información del producto farmacéutico autorizado.

4.1.7 Riesgo identificado: Ocurrencia no deseada con evidencia científica que sustenta su asociación con el producto farmacéutico, tal como:

a) Una reacción adversa que se demostró adecuadamente en estudios preclínicos y se confirma con información clínica;

b) Una reacción adversa observada en un ensayo clínico bien diseñado o en estudios epidemiológicos en los cuales la magnitud de la diferencia con el grupo comparador (placebo, principio activo o grupo no expuesto), sobre el parámetro de interés, sugiere una relación causal;

c) Una reacción adversa sugerida bien documentada por un número de notificaciones espontáneas, en las cuales la causalidad está fuertemente apoyada por la relación temporal y la plausibilidad biológica, como reacciones anafilácticas y reacciones en el sitio de la aplicación.

4.1.8 Riesgo potencial: Ocurrencia no deseada, sobre la cual hay indicios para sospechar que existe una asociación con el producto farmacéutico de interés, pero esta asociación no ha sido confirmada. Entre estas, se incluye:

a) Resultados toxicológicos de estudios preclínicos que no hayan sido encontrados o resueltos en los estudios clínicos; eventos adversos observados en ensayos clínicos o en estudios en los cuales la magnitud de la diferencia con el grupo comparador (placebo, principio activo o grupo no expuesto), sobre el parámetro de interés, produce una sospecha, pero no es suficiente para sugerir la relación;

b) Una señal producto de las notificaciones espontáneas de reacciones adversas recibidas.

c) Un evento conocido asociado con otro Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) de la misma clase farmacológica, el cual podría esperarse que ocurra basado en las propiedades farmacológicas del producto farmacéutico.

4.1.9 Riesgo identificado importante: Ocurrencia no deseada con evidencia científica que sustenta su

asociación con el producto farmacéutico, que podría tener un impacto sobre el balance beneficio/riesgo del producto farmacéutico y que puede tener implicancia para la salud. Constituye un riesgo importante dependiendo de varios factores, tales como el impacto individual, la seriedad del riesgo y el impacto en la salud pública. Normalmente, cualquier riesgo debe ser incluido en las contraindicaciones y precauciones en el inserto del producto farmacéutico.

4.1.10 Riesgo potencial importante: Ocurrencia no deseada para la cual hay indicios para sospechar que existe una asociación con el producto farmacéutico de interés, pero esta asociación no ha sido confirmada; que podría tener un impacto sobre el balance beneficio/riesgo del producto farmacéutico y que puede tener implicancia para la salud pública. Constituye un riesgo importante dependiendo de varios factores, tales como el impacto individual, la seriedad del riesgo y el impacto en la salud pública. Normalmente, cualquier riesgo debe ser incluido en las contraindicaciones y precauciones en el inserto del producto farmacéutico.

4.1.11 Seguridad: Característica de un producto farmacéutico que puede usarse con una probabilidad muy pequeña de causar efectos tóxicos injustificables. La seguridad de un producto farmacéutico es, por lo tanto, una característica relativa.

V. DISPOSICIONES ESPECÍFICAS

5.1 CONTENIDO DEL PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

El plan de gestión de riesgo de los productos farmacéuticos debe contener la siguiente información:

- Identificación y caracterización del perfil de seguridad del producto farmacéutico;
- Planificación de las actividades de farmacovigilancia para caracterizar y cuantificar los riesgos conocidos e identificar los nuevos riesgos;
- Planificación e implementación de actividades de minimización de riesgos y la evaluación de la efectividad de estas actividades.

5.2 ESTRUCTURA DEL PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

El plan de gestión de riesgo de los productos farmacéuticos debe elaborarse teniendo en cuenta la siguiente estructura:

5.2.1 Portada, que debe contener:

- Número de versión del documento: Orden secuencial;
- Nombre del producto farmacéutico: Nombre comercial, Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) – IFA(s) o Denominación Común Internacional (DCI);
- Nombre y dirección del administrado o titular de registro sanitario en el Perú;
- Número de Registro(s) Sanitario(s) (si aplica);
- Nota referente a la confidencialidad y veracidad de la información incluida en el plan de gestión de riesgo;
- Datos completos y firma del responsable de farmacovigilancia en el país.

5.2.2 PARTE I: Generalidades del producto farmacéutico

Debe contener la información sobre el(los) Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) – IFA(s) e información relacionada al producto farmacéutico, de acuerdo a lo establecido en la Tabla N° 1 del Anexo.

5.2.3 PARTE II: Especificaciones de seguridad

Debe contener una sinopsis del perfil de seguridad del producto farmacéutico, así como un resumen de los riesgos de importancia que se han identificado o que son potenciales para el producto farmacéutico y la información faltante con la que aún no se cuenta.

Las especificaciones de seguridad son la base del plan de farmacovigilancia y plan de minimización de riesgos.

Esta parte consta de seis módulos:

5.2.3.1 Módulo I: Epidemiología y población diana

Debe describir:

a) La epidemiología de la(s) enfermedad(es) para la(s) cual(es) ha sido indicado el producto farmacéutico, es decir, la incidencia, prevalencia, tasa de mortalidad, comorbilidad, factores de riesgo y principal(es) opción(es) de tratamiento. Cuando sea posible, se debe estratificar por edad, sexo, origen racial y étnico y deben registrar, si son factibles, las diferencias epidemiológicas de las distintas regiones, si esta información está disponible especialmente del país.

b) Otros productos farmacéuticos frecuentemente usados por la población diana que acompañan al tratamiento indicado.

c) La frecuencia y características de las reacciones adversas relevantes que se pueden presentar en la población diana.

5.2.3.2 Módulo II: Especificaciones de seguridad no clínicas

Debe contener el resumen de la seguridad no clínica en estudios preclínicos en animales y células, así como su relevancia para el uso humano, establecida en la Tabla N° 2 del Anexo.

Si el producto farmacéutico está diseñado para uso en poblaciones especiales, se puede añadir información siempre y cuando haya la necesidad específica de datos no clínicos.

Además, deben ser considerados los aspectos de calidad por ser relevantes en el marco de la seguridad (información sobre impurezas del IFA, tales como: Impurezas que podrían ser genotóxicas).

5.2.3.3 Módulo III: Exposición en ensayos clínicos, el que debe contener:

a) La información resumida y combinada de los ensayos clínicos en formato adecuado, como tablas y/o gráficos. Se debe detallar el tamaño de la población de estudio, especificando el número de pacientes y cuando sea apropiado en unidades tiempo-persona (paciente-año, paciente-meses) expuesta al producto farmacéutico. Se debe estratificar por categorías relevantes y también por tipo de ensayo que incluya:

- Edad y género;
- Indicación;
- Dosis;
- Otras estratificaciones deben ser descritas si se considera información significativa para el plan de gestión de riesgo.

b) La información referida a la duración de la exposición en poblaciones especiales (mujeres embarazadas, en lactancia, pacientes con insuficiencia renal, hepática y cardíaca, sub-poblaciones con polimorfismos genéticos relevantes, pacientes inmunodeprimidos, entre otros). Cuando se presenten los datos de edad, se deben elegir las categorías de acuerdo a la población diana relevante; así, por ejemplo, para datos pediátricos deben ser divididos por categorías de edades, de forma similar para pacientes adultos mayores (ejemplo: 65-74, 75-84 y 85 a más) y para los fármacos teratogénicos, la estratificación debe ser por categorías según edad gestacional.

La información debe presentarse de acuerdo a lo establecido en la Tabla N° 3 del Anexo.

5.2.3.4 Módulo IV: Población no estudiada en ensayos clínicos

Debe contener la siguiente información:

a) Las poblaciones no estudiadas o que han sido poco estudiadas en los ensayos clínicos, considerados como información faltante;

b) Las limitaciones de los ensayos clínicos en términos de la relevancia de los criterios de inclusión y exclusión en relación a la población diana, particularmente cuando los criterios de exclusión no son propuestos como

contraindicaciones del producto farmacéutico, así como las limitaciones en relación a la detección de reacciones adversas en los ensayos clínicos;

c) Las implicancias con respecto a la predicción de la seguridad del producto farmacéutico en el mercado de alguna de las poblaciones sin investigación o limitadas de información. Las poblaciones a ser consideradas deben incluir (pero no limita) a:

- c.1) Población pediátrica;
- c.2) Adultos mayores;
- c.3) Mujeres embarazadas o en etapa de lactancia;
- c.4) Pacientes con insuficiencia hepática;
- c.5) Pacientes con insuficiencia renal;
- c.6) Pacientes con otras comorbilidades relevantes (cardiovascular o inmunosupresión);
- c.7) Pacientes con distinta severidad de las enfermedades diferentes a las del estudio clínico;
- c.8) Pacientes con variaciones genéticas que afectan la seguridad;
- c.9) Pacientes con diferentes orígenes raciales y/o étnicos.

La información debe ser presentada de acuerdo a lo establecido en la Tabla N° 4 del Anexo.

Cuando la información faltante constituya un riesgo importante para la población diana, también debe señalarse como un problema de seguridad en el Módulo VI.

5.2.3.5 Módulo V: Experiencia post-autorización

Se deben brindar los detalles y las acciones tomadas por cada problema de seguridad.

Si está disponible la información referida a la experiencia post-autorización, deben proporcionarse los datos posteriores a la comercialización de su producto farmacéutico previamente autorizado o la experiencia post-autorización en otros países o regiones donde el producto ya está autorizado. Esta información es útil para la planificación de gestión de riesgos.

Si la información está disponible, se debe incluir el número y características de los pacientes expuestos en el período post-autorización; uso del producto farmacéutico en la práctica clínica o cuando ha sido utilizado en indicaciones no autorizadas (*off label*), incluyendo su uso en poblaciones especiales señaladas en el apartado 5.2.3.4 (Módulo IV). De considerarse relevante el problema de seguridad, esta información también debe incluirse en el Módulo VI.

La información debe presentarse de acuerdo a lo establecido en la Tabla N° 5 del Anexo.

5.2.3.6 Módulo VI: Riesgos identificados importantes, riesgos potenciales importantes e información faltante

Los riesgos encontrados deben ser clasificados en: identificados importantes, potenciales importantes e información faltante, según corresponda.

Asimismo, cada riesgo identificado importante y riesgo potencial importante debe ser caracterizado bajo los siguientes parámetros:

- a) Nombre del riesgo;
- b) Frecuencia;
- c) Mecanismo potencial;
- d) Fuentes de evidencia científica y robustez de la misma;
- e) Factores de riesgo (del paciente, comorbilidades, medicación concomitante, dosis, períodos, factores sinérgicos y aditivos, entre otros);
- f) Previsibilidad (predictibilidad de un riesgo, si el factor de riesgo ha sido identificado o su posibilidad de detección en estadios tempranos que pueda mitigar el riesgo);
- g) Impacto en el individuo (efecto sobre la calidad de vida);
- h) Impacto en la salud pública (severidad/resultados y seriedad/naturaleza del riesgo/reversibilidad/resultados);

En caso de información faltante, se deben considerar los siguientes parámetros:

- i) Nombre de la información desconocida;
- ii) Riesgo anticipado/consecuencia de la información desconocida;
- iii) Fuente de evidencia científica y robustez de la misma;
- iv) Impacto en el balance beneficio-riesgo del producto.

Tratándose de la presentación de la actualización del plan de gestión de riesgo de los productos farmacéuticos, se deben incluir los nuevos riesgos identificados y potenciales importantes y la información faltante disponible desde la última presentación del plan de gestión de riesgo de los productos farmacéuticos; asimismo, para cada riesgo, debe mencionarse el nivel de evidencia científica, gravedad, impacto clínico y balance beneficio-riesgo.

Además, mencionar la justificación de la reclasificación de cada riesgo importante (por ejemplo: de un riesgo potencial a un riesgo identificado).

A efecto de desarrollar el Módulo VI, entre otros, se debe considerar, según corresponda:

- 1) Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas importantes para las diferentes indicaciones y poblaciones;
- 2) Sobredosis;
- 3) Errores de medicación potenciales;
- 4) Transmisión de agentes infecciosos por la naturaleza del proceso de manufactura o los materiales involucrados;
- 5) Mal uso (referido a la situación en la que el producto farmacéutico es usado intencional e inapropiadamente, de acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario);
- 6) Uso en indicaciones no autorizadas (*off label*);
- 7) Los riesgos durante la gestación y lactancia;
- 8) Efectos en la fertilidad;
- 9) Otros riesgos que se consideren importantes.

Para los productos farmacéuticos de terapia avanzada se debe considerar:

- i) Riesgos relacionados con las características de calidad del producto;
- ii) Riesgos relacionados con el almacenamiento y distribución del producto;
- iii) Riesgos relacionados a los procedimientos de administración de producto;
- iv) Riesgos relacionados a la interacción del producto y el paciente (inmunogenicidad);
- v) Riesgos relacionados a las matrices y biomateriales (biodegradación);
- vi) Riesgos relacionados al tiempo de latencia del producto en el paciente;
- vii) Riesgos relacionados a la reexposición del producto;
- viii) Riesgo en los contactos cercanos (medio ambiente, contacto con virus);
- ix) Riesgos específicos entre padres e hijos.

5.2.4 PARTE III: Plan de farmacovigilancia

5.2.4.1 El administrado o titular del registro sanitario debe programar las actividades de farmacovigilancia basadas en la identificación y/o caracterización de los riesgos especificados en el Módulo VI, Riesgos identificados importantes, riesgos potenciales importantes e información faltante, de la Parte II, Especificaciones de seguridad. Para cada problema de seguridad, se deben planear actividades de farmacovigilancia, de tal forma que sea proporcional al riesgo del producto farmacéutico.

Las actividades de farmacovigilancia se dividen en rutinarias y adicionales, a efectos de:

- a) Caracterizar mejor los problemas de seguridad, incluyendo la gravedad, frecuencia y factores de riesgo, a fin de mantener positiva la relación beneficio-riesgo;
- b) Investigar si un problema potencial de seguridad es real o no;
- c) Definir las acciones a realizar en el caso de información faltante;
- d) Medir la efectividad de las medidas de minimización de riesgos.

5.2.4.2 Tratándose de actividades de farmacovigilancia de rutina, el plan de farmacovigilancia debe considerar la siguiente información:

a) Procesos que aseguren la notificación de sospechas de reacciones adversas y la detección de señales, las que, según la normatividad vigente, son comunicadas a la ANM;

b) Monitorización permanente del perfil de seguridad mediante la elaboración y presentación de Informes Periódicos de Seguridad a la ANM, de acuerdo a lo establecido en la normatividad vigente.

Las actividades de farmacovigilancia de rutina se deben llevar a cabo para todos los productos farmacéuticos, independientemente de que sea o no necesaria la realización de medidas adicionales.

5.2.4.3 Tratándose de actividades de farmacovigilancia adicionales, el plan de farmacovigilancia debe contener la siguiente información:

a) Para cada problema de seguridad, se debe justificar la necesidad de realizar actividades adicionales y enumerarlas, detallando la información que espera sea recogida y pueda conducir a una evaluación completa de la relación beneficio-riesgo. Dichas actividades pueden ser estudios post-autorización no clínicos, clínicos o de no intervención (estudios observacionales como: Estudios de cohorte que tengan como objetivo medir la seguridad a largo plazo del producto farmacéutico, estudios de vigilancia intensiva prospectiva, registros, estudios de utilización de medicamentos, estudios multicéntricos y aquellos para medir la efectividad del plan de minimización de riesgos, entre otros), además considerar la realización de estudios de farmacocinética o nuevos trabajos preclínicos, según corresponda;

b) Para los productos biológicos, productos biotecnológicos y aquellos que opten por la vía de la similitud, deben implementar actividades adicionales de farmacovigilancia enfocadas principalmente en la inmunogenicidad y una evaluación continua de los beneficios y riesgos. Esto debe ser realizado para todas las indicaciones aprobadas.

La información debe ser presentada de acuerdo a lo establecido en la Tabla N° 6 del Anexo.

5.2.5 PARTE IV: Plan de estudios de eficacia post-autorización

La información debe presentarse de acuerdo a lo establecido en la Tabla N° 7 del Anexo, cuando existan incertidumbres enfocadas en la eficacia.

Esta información puede omitirse si no se tiene planificada ni en curso la realización de nuevos estudios de eficacia después de otorgado el registro sanitario al producto farmacéutico.

En la información no deben incluirse los estudios de eficacia destinados a ampliar la indicación del producto farmacéutico.

5.2.6 PARTE V: Medidas de minimización de riesgos

Debe proveer los detalles de las medidas propuestas para reducir cada uno de los riesgos importantes descritos en la Parte II, Especificaciones de seguridad, para mantener favorable la relación beneficio-riesgo. Se deben considerar las características de cada riesgo identificado importante, riesgo potencial importante e información faltante: Severidad, indicación, forma farmacéutica y población diana; además, se puede generar más de una medida de minimización por cada riesgo importante.

Las actividades de minimización de riesgo se dividen en rutinarias y adicionales, para lo cual debe tenerse en cuenta lo siguiente:

5.2.6.1 Rutinarias

La información debe ser presentada de acuerdo a lo establecido en la Tabla N° 8 del Anexo.

Se deben describir las actividades de rutina de minimización de riesgos por cada problema de seguridad relacionado a:

a) La ficha técnica, dirigida a los profesionales de la salud, información contenida principalmente en las secciones de contraindicaciones, advertencias y precauciones;

b) En el inserto y/o en el rotulado mediato e inmediato;

c) Otras medidas de minimización de riesgo como características del envase: Tamaño, forma, capacidad, color, entre otros, cuando ayuda a asegurar que el producto se utilice correctamente;

d) Condiciones específicas de uso: Si está sujeto a prescripción médica o receta médica especial, entre otras.

5.2.6.2 Adicionales

Las actividades de minimización de riesgos adicionales son propuestas por el administrado o titular de registro sanitario o dispuestas por la ANM según la evaluación de las especificaciones de seguridad del producto farmacéutico, las que deben ser detalladas y justificadas para el uso seguro y eficaz del producto farmacéutico, basándose en la comunicación del riesgo y su prevención, las cuales deben ser aplicadas de acuerdo al contexto peruano.

Cuando la minimización de riesgos se realiza a través de material educativo, este no debe ser confundido con material promocional para la comercialización. Las herramientas de comunicación para la minimización de riesgo a utilizarse pueden ser las siguientes:

a) Cartas a los profesionales de la salud;

b) Material de capacitación para el profesional de la salud;

c) Lista de verificación del prescriptor;

d) Guía educativa para los pacientes;

e) Tarjeta de control para el paciente;

f) Tarjeta informativa para el paciente;

g) Publicación de información de seguridad en el sitio web del titular de registro sanitario en caso lo tuviera.

La necesidad de continuar con este tipo de medidas adicionales de minimización de riesgos debe ser revisada periódicamente por el titular del registro sanitario.

La información sobre las actividades adicionales de minimización de riesgos debe ser presentada de acuerdo a lo establecido en la Tabla N° 9 del Anexo.

Evaluación de la efectividad de las actividades de minimización de riesgo adicionales

El éxito de las actividades de minimización de riesgos debe ser evaluado a lo largo del ciclo de vida de un producto para asegurar que la carga de las reacciones adversas se reduce al mínimo y, por lo tanto, se optimiza el balance beneficio-riesgo.

Se deben explicar, de acuerdo a lo establecido en la Tabla N° 9 del Anexo, los criterios a utilizar para verificar el éxito de la actividad para la minimización del riesgo asociado a sus productos.

Tratándose de la actualización del plan de gestión de riesgo de los productos farmacéuticos, las medidas de minimización de riesgos deben incluir una evaluación del impacto de las actividades de minimización de riesgos adicionales.

En caso se requiera de un estudio para evaluar la efectividad de las actividades de minimización de riesgos adicionales o la ANM lo solicite al identificar problemas de seguridad asociados al producto, el estudio debe ser incluido en el plan de farmacovigilancia, en la Parte III del plan de gestión de riesgo de los productos farmacéuticos.

5.2.7 PARTE VI: Resumen del Plan de Gestión de Riesgo de los Productos Farmacéuticos

Debe contener la descripción del producto farmacéutico y su(s) indicación(es), además de incluir la siguiente información:

a) Resumen de los riesgos importantes identificados, potenciales e información faltante;

b) Resumen de las actividades de farmacovigilancia de rutina y adicionales propuestas para cada problema de seguridad;

c) Resumen de las medidas de minimización de riesgos de rutina y adicionales para cada problema de seguridad.

Tratándose de una actualización del plan de gestión de riesgo de los productos farmacéuticos, el resumen debe mencionar los cambios si son considerados importantes referido a lo siguiente:

1. Nuevos riesgos o cambios en un riesgo importante (o remoción de un problema de seguridad que ya no se considera importante);
2. Inclusión o eliminación de las medidas adicionales de minimización de riesgos;
3. Cambios importantes en el plan de farmacovigilancia (por ejemplo, nuevos estudios o la finalización de los estudios en curso).

La información debe ser presentada de acuerdo a lo establecido en la Tabla N° 10 del Anexo.

5.2.8 PARTE VII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Debe incluir las citas bibliográficas utilizadas en la elaboración del plan de gestión de riesgo de los productos farmacéuticos.

5.2.9 PARTE VIII: ANEXOS

Debe incluir las Tablas señaladas en el Anexo.

5.3 PRESENTACIÓN DEL PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

El administrado o titular de registro sanitario debe presentar el plan de gestión de riesgo de los productos farmacéuticos en idioma inglés o español y en formato digital (disco compacto en formato pdf). Si el plan de gestión de riesgo está en idioma inglés, debe presentarse el resumen del Plan de Gestión de Riesgo (Parte VI) de los Productos Farmacéuticos en idioma español y la información solicitada en el subnumeral 5.2.1 Portada, relacionada a los literales c), d), e) y f) debe adjuntarse como anexo del Plan de Gestión de Riesgo.

Se aceptarán la última versión disponible de los Planes de Gestión de Riesgo en formatos que cumplan los estándares internacionales vigentes al momento de su elaboración, siempre y cuando el contenido cumpla con lo solicitado en la presente norma.

La información sobre actividades específicas para el país debe adjuntarse como anexo del Plan de Gestión de Riesgo.

Para el caso de los productos biológicos y aquellos que opten por la vía de la similaridad, deben considerarse en el plan de gestión de riesgo de los productos farmacéuticos los aspectos de inmunogenicidad en el desarrollo de las Partes II, III y V; asimismo, la estructura del plan de gestión de riesgo de los productos farmacéuticos que opten por la vía de la similaridad es la misma que se detalla en la presente Norma Técnica de Salud, con excepción del Módulo I de la Parte II, que no se presenta.

Para el caso de nuevas combinaciones a dosis fija, ya sea de dos o más IFAs ya registradas en el país o de dos o más IFAs, una de ellas ya registrada en el país, se deben presentar la Parte I, el Módulo VI de la Parte II, la Parte III, la Parte IV, la parte V y la parte VI.

La elaboración del plan de gestión de riesgo de los productos farmacéuticos para los medicamentos multifuente se basa en la información contenida en el plan de gestión de riesgo del producto innovador.

En el caso que el producto innovador no haya presentado el plan de gestión de riesgo de los productos farmacéuticos, o no se pueda obtener la información contenida en el plan de gestión de riesgo de los productos farmacéuticos, el administrado o el titular del Registro Sanitario del medicamento multifuente sólo debe presentar la información de acuerdo a lo siguiente:

- a) Parte I, de acuerdo a lo establecido en el numeral 5.2;
- b) Parte II, sólo el Módulo VI, en el que debe proponer una lista de riesgos importantes identificados y potenciales, así como la información faltante en base al análisis crítico de la información científica relevante disponible (por

ejemplo: los datos preclínicos y clínicos de la literatura científica) y mencionar la referencia bibliográfica;

c) Parte III, IV, V y VI, de acuerdo a lo establecido en el numeral 5.2.

5.4 Actualización de la información del plan de gestión de riesgo de los productos farmacéuticos

Cuando exista un cambio significativo en la relación beneficio riesgo de uno o más IFAs por nueva indicación, nueva forma farmacéutica, nueva vía de administración, un nuevo excipiente o nuevo proceso de fabricación de un producto biológico, o si considera que la evidencia disponible justifica la modificación de un problema de seguridad, se debe actualizar la información comunicando a la ANM el plan de gestión de riesgo de los productos farmacéuticos, presentando únicamente las partes y módulos afectados.

En el caso que la presentación de la actualización del plan de gestión de riesgo de los productos farmacéuticos coincida con la presentación del Informe Periódico de Seguridad (IPS), el plan de gestión de riesgo de los productos farmacéuticos debe reflejar las conclusiones del perfil de seguridad mencionado en el IPS. Por ejemplo: si una nueva señal se discute en el IPS, y este concluye que hay un riesgo identificado o riesgo potencial importante, entonces debe ser incluido como un problema de seguridad en el documento.

5.5 Presentación del plan de gestión de riesgo de los productos farmacéuticos a solicitud de la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM)

Cuando, por razones de seguridad, la ANM solicite a los titulares del registro sanitario y del certificado de registro sanitario la presentación de un plan de gestión de riesgo de los productos farmacéuticos, debe comunicar a la ANM presentándolo en la forma siguiente:

a) Tratándose de un producto farmacéutico que presentó en la inscripción el plan de gestión de riesgo por primera vez por ser un nuevo Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) o de productos biológicos que presentaron el plan de gestión de riesgo en la inscripción y reinscripción, cuando se identifique un nuevo problema de seguridad, se debe presentar un nuevo plan de gestión de riesgo del producto farmacéutico, incluyendo el problema de seguridad o nuevo riesgo en:

- La Parte II, en el Módulo VI, Riesgos identificados importantes, riesgos potenciales importantes e información faltante.
- La Parte III, Plan de Farmacovigilancia; y,
- La Parte V, Medidas de Minimización de Riesgo

b) Tratándose de productos farmacéuticos que no presentaron el plan de gestión de riesgo en la inscripción de registro sanitario, debe elaborar dicho documento de acuerdo a lo establecido en el numeral 5.2 de la presente Norma Técnica de Salud, incluyendo el nuevo riesgo o problema de seguridad en el Módulo VI de la Parte II.

VI. RESPONSABILIDADES

6.1 El Ministerio de Salud, como Autoridad Nacional de Salud (ANS), a través de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), como ANM es responsable de la difusión, evaluación y supervisión del cumplimiento de la presente Norma Técnica de Salud.

6.2 Los laboratorios de productos farmacéuticos y las droguerías, que son titulares de registro sanitario, así como los administrados que tengan que presentar el plan de gestión de riesgo, son responsables de la aplicación de la presente Norma Técnica de Salud.

VII. ANEXO

- Tabla N° 1: Parte I. Generalidades del producto farmacéutico
- Tabla N° 2: Parte II. Especificaciones de seguridad. Módulo II Especificaciones de seguridad no clínica.

- Tabla N° 3: Parte II. Especificaciones de seguridad. Módulo III Exposición en ensayos clínicos.
- Tabla N° 4: Parte II. Especificaciones de seguridad. Módulo IV Población no estudiada en ensayos clínicos.
- Tabla N° 5: Parte II. Especificaciones de seguridad. Módulo V Experiencia post-autorización.
- Tabla N° 6: Parte III Plan de farmacovigilancia. Actividades adicionales de farmacovigilancia
- Tabla N° 7: Parte IV Plan de estudios de eficacia post-autorización.
- Tabla N° 8: Parte V Medidas de minimización de riesgos. Actividades rutinarias de minimización de riesgos.
- Tabla N° 9: Parte V Medidas de minimización de riesgos. Actividades adicionales de minimización de riesgos.
- Tabla N° 10: Parte VI Resumen del Plan de Gestión de Riesgo de los Productos Farmacéuticos.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- 8.1 European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2). Publicado 28 de marzo 2017 EMA/838713/2011.
- 8.2 Red PARF Documento Técnico No. 5 Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas Washington, DC. Diciembre del 2010.
- 8.3 FDA Guidance for Industry – Development and use of risk minimization action plans – March 2005.
- 8.4 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH).

ANEXO

Tabla N° 1: Parte I. Generalidades del producto farmacéutico

Nombre comercial e Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) (IFA):	
Grupo Farmacoterapéutico (código ATC)	
Número de productos farmacéuticos a los que se aplica este Plan de Gestión de Riesgo de los productos farmacéuticos (PGR)	
Fecha y país de la primera autorización en el mundo	
Fecha y país del primer lanzamiento en el mundo	
Fecha de Cierre del PGR	
Fecha de autorización de la versión y número de versión del PGR	
Para cada IFA incluido en el PGR	
Breve descripción del producto farmacéutico	Clase química
	Resumen de su mecanismo de acción
	Información sobre su composición y origen (ejemplo, el origen de las sustancias activas de los productos biológicos, adyuvantes pertinentes o residuos de vacunas)
Indicaciones	Actual
	Propuesta (si es aplicable)
Dosificación	Actual
	Propuesta (si es aplicable)
Forma farmacéutica y concentración	Actual
	Propuesta (si es aplicable)

Tabla N° 2: Parte II. Especificaciones de seguridad. Módulo II Especificaciones de seguridad no clínicas.

Problema de seguridad (a partir de estudios no clínicos)	Relevancia para el uso humano
Toxicidad, incluyendo: • Toxicidad aguda incluyendo resultados importantes de los estudios farmacológicos de seguridad (ej.: cardiovasculares, incluyendo prolongación del intervalo QT potencial, SNC, entre otros) • Toxicidad a dosis repetidas (por órgano diana) • Genotoxicidad • Carcinogenicidad • Toxicidad en el desarrollo y reproducción (mencionar si el producto farmacéutico puede ser utilizado en mujeres en edad fértil)	
Otros datos o información relacionada con toxicidad.	

Tabla N° 3: Parte II. Especificaciones de seguridad. Módulo III Exposición en ensayos clínicos.

1- Duración de la Exposición		
Acumulativo de todas las indicaciones (tiempo/persona)		
Duración de la exposición (Ser adaptado al Producto Farmacéutico)	N° Personas	Tiempo /Persona
Ej. <1 m		
1 a < 3 m		
3 a < 6 m		
≥6 m etc.		
Total paciente-tiempo		
<Indicación >		
Duración de la exposición		
Ej. <1 m		
1 a < 3 m		
3 a < 6 m		
≥6 m etc.		
Total paciente-tiempo por indicación		

2-Grupo de Edad y Sexo				
Grupo de edad	Persona		Tiempo- persona	
	M	F	M	F
Prematuros				
Recién nacidos a término (0 a 27 días)				
Bebes (28 días a 23 meses)				
Niños (2 a 11 años)				
Adolescentes (12 a 17 años)				
Adultos (18 a 64 años)				
Ancianos				
65-74				
75-84				
85 + años				
Total				

Indicación 1				
Grupo de edad	Persona		Tiempo- persona	
	M	F	M	F
Grupo de Edad 1				
Grupo de Edad 2, etc.				
Total				

3.- Dosis		
Dosis de exposición	Persona	Tiempo- persona
Nivel de dosis 1		
Nivel de dosis 2, etc.		
Total		
Indicación 1		
Dosis de exposición	Persona	Tiempo- persona
Nivel de dosis 1		
Nivel de dosis 2 etc.		
Total		

**Tabla N° 4: Parte II. Especificaciones de seguridad.
Módulo IV Población no estudiada en
ensayos clínicos**

Capacidad para detectar el efecto adverso.	Limitación del ensayo clínico	Discusión de las implicaciones para población diana
<i>Aquellas reacciones adversas poco frecuentes (podría ser apropiado elegir otra frecuencia de reacciones adversas)</i>	<i>Por ejemplo: 12.600 pacientes estuvieron expuestos durante todo el programa de ensayos clínicos</i>	<i>Por ejemplo: Las reacciones adversas con una frecuencia por encima de 1 en 4200 podrían ser detectadas a pesar de no contar con una incidencia reportada previamente en otros estudios.</i>
<i>Debido a la exposición prolongada</i>	<i>Por ejemplo: 3000 mujeres estuvieron expuestas a X por más de 4 años, tiempo durante el cual no se produjo ningún caso de carcinoma endometrial. 42 mujeres en el grupo tratado experimentaron hiperplasia endometrial en comparación con 35 en el grupo que no estuvo expuesto al producto farmacéutico.</i>	<i>Por ejemplo: Al parecer, no hay una relación causal entre la proliferación endometrial y el estar expuesto a X durante los primeros cuatro años de tratamiento. Se piensa que X</i>
<i>Debido a los efectos acumulativos</i>	<i>Por ejemplo, toxicidad en órganos específicos.</i>	
<i>Aquellos de larga duración</i>		

Efecto de los criterios de exclusión en el plan de desarrollo de ensayos clínicos

Los criterios de exclusión que permanecerán como contraindicaciones		
Criterio	Implicaciones para la población diana	
1		
2, etc.		
Los criterios de exclusión que NO deben permanecer como contraindicaciones		
Criterio	Justificación (¿por qué es criterio de exclusión)	Justificación para no ser una contraindicación
1		
2, etc		

**Tabla N° 5: Parte II. Especificaciones de seguridad
Módulo V Experiencia post-autorización**

Problema de seguridad	
Antecedentes del problema	
Fuentes de evidencia	
Acción tomada	
Países afectados	
Fechas de acción	

Lista acumulativa

Problemas de seguridad 1			
País (es)	Acción tomada	Comentario	Fecha(s)

**Tabla N° 6: Parte III Plan de farmacovigilancia
Actividades adicionales de farmacovigilancia**

Estudio (nombre corto del estudio) Estado (planificado / en ejecución/ finalizado)	Resumen de objetivos	Problemas de seguridad abordados	Hitos (tiempo estimado del estudio)	Fecha límite de entrega
<i>Ejemplo: Estudio observacional de cohorte Planificado</i>	<i>Ejemplo: Evaluar durante mínimo de 1 año la incidencia de todos los eventos adversos de especial interés y la causa de mortalidad en pacientes con lupus eritematoso</i>	<i>Ejemplo: -infecciones graves (incluyendo infecciones oportunistas graves y no graves y leucoencefalopatía multifocal progresiva) - Neoplasias malignas (incluyendo cáncer de piel no melanoma) - Reacciones graves a la perfusión - Reacciones de hipersensibilidad - Eventos psiquiátricos graves (trastornos del humor, ansiedad y suicidio).</i>	<i>Presentación del Protocolo</i>	<i>31-01-2016</i>
			<i>Reporte final</i>	<i>31-12-2018</i>

Tabla N° 7: Parte IV Plan de estudios de eficacia post-autorización.

Título del estudio (Nombre del estudio) Estado (planificado, en ejecución)	Objetivos	Incertidumbres enfocadas en la eficacia	Hitos (tiempo estimado del estudio)	Fecha límite de entrega

Tabla N° 8: Parte V Medidas de minimización de riesgos

Actividades rutinarias de minimización de riesgos.

Problema de seguridad	Descripción de las actividades rutinarias

Tabla N° 9: Parte V Medidas de minimización de riesgos.

Actividades adicionales de minimización de riesgo

Problema de Seguridad	
Acción(es) propuesta(s)	
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	
Justificación de la propuesta	
Criterios a utilizar para verificar el éxito de la actividad para la minimización (Evaluación de la efectividad de las actividades de minimización de riesgos)	

Tabla N° 10: Parte VI Resumen del Plan de Gestión de Riesgo de los productos farmacéuticos

Breve descripción de la Epidemiología de la(s) enfermedad(es) para la(s) que está(n) indicada(s)	
(Texto)	
Problemas de seguridad	Objetivo de la actividad propuesta
Actividades de farmacovigilancia (rutinarias y adicionales)	Medidas de minimización de riesgo (rutinarias y adicionales)
Riesgos identificados importantes	
Riesgo 1	
Riesgo 2	
Riesgos potenciales importantes	
Riesgo 1	
Riesgo 2	
Información faltante	
Riesgo 1	
Riesgo 2	