



# Informes Periódicos de Seguridad. Consideraciones para su adecuada presentación ante el Instituto de Salud Pública.

*Autora: Q.F. Paulina Encina Contreras, M.Sc.  
Revisor: Q.F. José David Mena Roa*

El presente artículo, tiene por objetivo, clarificar aspectos técnicos relacionados con los Informes Periódicos de Seguridad (IPS), y al mismo tiempo, entregar consideraciones que deben tener los Titulares de Registro Sanitario (TRS) de medicamentos para lograr una adecuada presentación de estos documentos ante la Autoridad Sanitaria.

## **¿Qué son los Informes Periódicos de Seguridad?**

Los IPS son documentos preparados por los TRS, los cuales pueden ser requeridos por la Autoridad Sanitaria, cuya finalidad es mantener actualizada la información de seguridad de un medicamento y que, entre otros elementos, contiene información global de las sospechas de reacciones adversas de las que se haya tenido conocimiento en un periodo de referencia determinado, así como una evaluación científica actualizada y periódica del balance beneficio-riesgo de un medicamento.

## **¿Qué medicamentos están afectos a la presentación de Informes Periódicos de Seguridad?**

El Instituto de Salud Pública, en uso de sus atribuciones establecidas en el Decreto Supremo. N° 3/2010, puede establecer, por razones de seguridad, en cualquier momento y mediante resolución fundada, el requisito de presentación de IPS para cualquier medicamento<sup>1</sup>.

En general, este requisito de farmacovigilancia se establece para medicamentos innovadores, en la resolución que concede el respectivo registro sanitario, atendida la necesidad de fortalecer los datos de seguridad de los mismos<sup>2</sup>.

Otras situaciones que frecuentemente ameritan establecer el requisito son: la autorización de nuevas indicaciones terapéuticas, el uso de un medicamento en nuevos grupos de pacientes o poblaciones especiales, cuando surge nueva información de seguridad que pueda afectar el perfil beneficio-riesgo del medicamento o cuando se autoriza el registro de un medicamento similar de un medicamento innovador que ya cuenta con el requisito de presentación de IPS.

En definitiva, un TRS de medicamentos tiene la obligación de presentar el IPS para los medicamentos que la autoridad sanitaria determine a través de una resolución.

## **¿Con qué frecuencia se deben presentar los IPS al Instituto de Salud Pública?**

La periodicidad o frecuencia de presentación de los IPS, depende del tiempo que el producto ha estado en el mercado y el alcance del conocimiento del perfil beneficio-riesgo del producto. Siguiendo esta lógica, durante los años iniciales de comercialización de nuevos medicamentos, los IPS se solicitan con mayor frecuencia y, cuando un medicamento se

ha comercializado durante varios años, la frecuencia de presentación se extiende a intervalos de tiempo más largos.

A nivel nacional, y siguiendo esta misma lógica, en las resoluciones que instauran el requisito de presentación de IPS se ha establecido que la frecuencia de presentación de estos documentos se determina de acuerdo a la Fecha Internacional de Nacimiento (IBD de sus siglas en inglés, *International Birth Date*). La definición de IBD que considera este Instituto, corresponde a la fecha de la primera autorización de comercialización de la molécula, concedida a cualquier compañía farmacéutica, en cualquier país del mundo<sup>2</sup>.

En base a lo anterior, el Instituto de Salud Pública ha determinado el siguiente esquema de presentación de IPS: durante los primeros dos años de comercialización, el informe debe presentarse cada seis meses como máximo, durante los próximos tres años, en forma anual como máximo, y, posteriormente, cada cinco años como máximo. Es decir, los TRS deben presentar los IPS para los productos afectos al requisito respetando las periodicidades máximas de presentación permitidas según la IBD del medicamento; en otras palabras, en base al tiempo que el medicamento ha estado en el mercado. Por ejemplo, si para un determinado medicamento, según su IBD, se permite un intervalo máximo de presentación cada 5 años, es aceptable que el TRS presente informes cada 6 meses, cada 1 año, cada 3 años y, como máximo, cada 5 años, siempre que el informe se envíe dentro del plazo preestablecido. En ningún caso será aceptable la presentación de un IPS con una frecuencia que exceda los intervalos de tiempo máximos permitidos.

### **¿Cómo puedo conocer la IBD del medicamento afecto al requisito de presentación de IPS?**

En la actualidad, es responsabilidad de cada TRS conocer e informar de forma oportuna a la autoridad sanitaria, el IBD de los productos afectos a este requisito.

Entendiendo las dificultades que puede significar para los TRS obtener la información de la IBD, sugerimos considerar la revisión del documento denominado “*List of Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs)*” disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-publishes-list-eu-reference-dates-frequency-psur-submission>. En este listado, publicado por la Agencia Europea de Medicamentos, se puede encontrar, para cada molécula, la “Fecha de Nacimiento en la UE” (EBD de sus siglas en inglés: *European Birth Date*), que corresponde a la fecha en que la molécula se autorizó por primera vez en algún estado miembro de la Unión Europea. Esta fecha puede ser, o no, igual a la IBD; por lo tanto, los TRS siempre deben tener en cuenta que el medicamento pudo haber sido autorizado para su comercialización, por primera vez, en un país diferente a los de Unión Europea, por lo que deberán considerar realizar una búsqueda más extensa en otras autoridades reguladoras; sin embargo, tener conocimiento de esta fuente puede ser un buen punto de partida.

### **Una vez establecido el requisito ¿Cuándo inicia la exigencia de presentación de IPS?**

A nivel nacional, la Resolución Exenta 481/15 establece que “... la obligación de someter al Instituto de Salud Pública los Informes Periódicos de Seguridad requeridos mediante resolución, comienza a regir desde la fecha de la primera comercialización en Chile de los productos que estén sujetos a este requerimiento, lo cual deberá ser informado oportunamente a este Instituto, y permanece en tanto no sea cancelado el registro, o sea explícitamente revocada”. En términos prácticos, el primer IPS que deberá presentar el TRS para un producto afecto al requisito, será aquel que, dentro del intervalo de datos cubierto, contenga la fecha de inicio de comercialización en Chile del producto; a menos que está última sea anterior a la fecha de la resolución que establece el requisito de IPS. Esta

última situación puede darse cuando, por razones de seguridad, la autoridad determina establecer la exigencia de presentación de IPS para un producto que lleva varios años comercializándose en el país; solo en estos casos, el inicio de la exigencia de presentación de IPS estará determinado por la fecha

de publicación o notificación de la resolución que establezca el requisito y no por la fecha de inicio de comercialización<sup>5</sup>.

Para ejemplificar, a continuación, se grafica un caso hipotético:

Producto Farmacéutico- "X"		
Fecha Internacional de Nacimiento o IBD	Fecha de la Resolución que establece el requisito de IPS	Fecha de inicio de comercialización en Chile
01-01-2000	01-01-2019	01-01-2020

#### Periodos de un IPS desde la IBD del medicamento

Fecha de Inicio de datos	Fecha de cierre de datos	Periodicidad/Frecuencia	
01-01-2000	30-06-2000	Semestral	} Primeros 2 años desde la IBD
01-07-2000	31-12-2000	Semestral	
01-01-2001	30-06-2001	Semestral	
01-07-2001	31-12-2001	Semestral	
01-01-2002	31-12-2002	Anual	} Sigüientes 3 años desde la IBD
01-01-2003	31-12-2003	Anual	
01-01-2004	31-12-2004	Anual	
01-01-2005	31-12-2009	Quinquenal	} A partir del 5º año desde la IBD
01-01-2010	31-12-2014	Quinquenal	
01-01-2015	31-12-2019	Quinquenal	
<b>01-01-2020</b>	<b>31-12-2024</b>	<b>Quinquenal</b>	

En este caso hipotético, considerando la IBD y la fecha de inicio de comercialización en Chile del medicamento "X", el primer IPS con exigencia de presentación, debería cubrir, como máximo, el periodo quinquenal destacado en negrita, y cubrir un periodo que vaya no más allá de la fecha de cierre del periodo respectivo (31 de diciembre de 2024).

#### Continuidad de presentación y fecha de cierre de datos de los IPS

El principal propósito de los IPS es proporcionar, en forma periódica y consolidada, una actualización de los datos globales de seguridad, junto con el análisis de la relación beneficio-riesgo de un producto farmacéutico en el periodo informado. En este sentido, es de suma importancia que, además

de la periodicidad permitida, exista continuidad entre los intervalos de datos cubiertos entre el IPS actual y el próximo IPS a presentar, considerando que el intervalo de datos del próximo IPS deberá iniciar siempre el día posterior a la fecha de cierre de datos (DLP de sus siglas en inglés: *Data Lock Point*) del informe actual. La fecha de cierre de datos o DLP corresponde a la fecha designada como el límite para que los datos se incluyan en un IPS, marca el cierre del periodo y generalmente está ligada a la IBD.

Eventualmente, con fines de armonización global de presentación de los IPS, los TRS pueden exponer al Subdepartamento de Farmacovigilancia (SDFV) del Instituto de Salud Pública, la necesidad de un cambio en la DLP predefinida para un IPS. El SDFV evaluará dicha necesidad y, si procede, acordará en conjunto con el TRS una nueva DLP junto con el correspondiente cambio en la fecha de inicio del siguiente intervalo a cubrir por el próximo IPS.

Otro aspecto a considerar es cuando un IPS contiene información sobre diferentes formas farmacéuticas, formulaciones o usos (indicaciones, vías y / o poblaciones), que podrían aprobarse en diferentes momentos. En estos casos los TRS deben considerar el IBD original de la molécula para determinar el DLP, con la finalidad de presentar un IPS unificado que incluya todas las presentaciones farmacéuticas.

### **¿Cuál es el formato y vía de presentación establecidos para los IPS?**

En virtud de armonizar la documentación que deben presentar los TRS, el Instituto de Salud Pública ha puesto a disposición de los titulares de registro sanitario el Instructivo de Farmacovigilancia para la Elaboración de los IPS, aprobado mediante Resolución Exenta 108/13, que tiene como finalidad proporcionar una herramienta práctica que facilite la elaboración de estos documentos, orientando de manera clara a los TRS acerca de la información mínima que estos documentos deben contener, y el formato que deberá usarse para su presentación. Este instructivo ha sido modificado en relación al

formato de la portada y el resumen ejecutivo de IPS, mediante la resolución 2741/13. En síntesis, todos los IPS deberán ser presentados conforme al formato antes mencionado, en idioma español o inglés; sin embargo, el resumen ejecutivo del IPS siempre deberá presentarse en idioma español. Estos documentos deberán ser enviados en formato digital al correo electrónico [cenimef@ispch.cl](mailto:cenimef@ispch.cl) o vía gestión de trámites, a menos que el ISP disponga otro canal oficial para su envío<sup>3,4</sup>.

### **¿Cuál es plazo para la presentación de los IPS?**

Para un total cumplimiento en la presentación de los IPS, los TRS deberán considerar, además de los aspectos descritos en las secciones anteriores de este artículo, el plazo establecido para el envío de estos documentos al SDFV. Este plazo quedará siempre consignado en la resolución que disponga el respectivo requisito y, a menos que se señale un plazo diferente, será de **90 días hábiles** luego de la DLP del IPS que corresponda presentar. Solo aquellos IPS que sean presentados conforme a la frecuencia (periodicidad) y plazo de presentación correspondiente, serán considerados en total cumplimiento con la normativa vigente. Tanto la no presentación, como la presentación inadecuada de los IPS, constituyen infracción a la normativa sanitaria vigente y podrá derivar en la instrucción del respectivo Sumario Sanitario, de acuerdo a lo establecido en el artículo 174 del Código Sanitario. Lo anterior, sin perjuicio de las medidas sanitarias que este instituto pueda adoptar.

### **¿Existe un documento emitido por la Autoridad Sanitaria en el que se formalice toda esta información?**

Si, con fecha 28 de enero del presente año, el Instituto de Salud Pública ha emitido el Ordinario N° 0106, el cual "Aclara aspectos importantes para la adecuada presentación de los Informes Periódicos de Seguridad". Este Ordinario ha sido

difundido recientemente a los Directores Técnicos y Encargados de Farmacovigilancia de los laboratorios farmacéuticos, así como también a las cámaras y asociaciones farmacéuticas<sup>6</sup>.

**REFERENCIAS:**

1. Ministerio de Salud. Decreto Supremo N° 3. Aprueba Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano. Chile; 2010.
2. Ministerio de Salud. Resolución N° 381. Aprueba Norma General Técnica N° 140 sobre Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Productos Farmacéuticos de Uso Humano. Chile, 2012.
3. Instituto de Salud Pública. Resolución N° 108. Aprueba instructivo de farmacovigilancia para la elaboración de los Informes Periódicos de Seguridad, elaborado por el departamento Agencia Nacional de Medicamentos. Chile, 2013.
4. Instituto de Salud Pública. Resolución N° 2741. Modifica la Resolución Exenta N° 108 de 14 de enero de 2013, que aprueba instructivo de farmacovigilancia para la elaboración de los Informes Periódicos de Seguridad, Chile, 2013.
5. Instituto de Salud Pública. Resolución N° 481. Entrega aclaración sobre el requisito de presentar informes periódicos de seguridad que se ha establecido para los registros sanitarios afectados. Chile, 2015.
6. Instituto de Salud Pública. Ordinario N° 0106. Aclara aspectos importantes para la adecuada presentación de los Informes Periódicos de Seguridad. Chile, 2021,