

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO BIOBADASER ESTUDIO DE LA CAUSALIDAD

<u>Fecha de realización:</u> 02/09/2019	<u>Realizado por:</u> Carlos Alberto Sánchez Piedra
<u>Fecha de aprobación:</u>	<u>Aprobado por:</u>.....
<u>Fecha de revisión:</u> 27/12/2019	

ÍNDICE

1. Miembros de BIOBADASER.....	3
2. Objetivos	3
3. Obligaciones y responsabilidades	3
4. Definiciones	4
5. Fármacos de interés	5
6. Pregunta discrecional sobre la causalidad	5
7. Algoritmo de Naranjo	5
8. Instrucciones para completar el Algoritmo de Naranjo.....	6
9. Puntuaciones posibles en Naranjo	8
Resumen comunicación acontecimientos adversos en BIOBADASER	9

1. Miembros de BIOBADASER

Nombre	Función	Teléfono	Fax	E-mail
Federico Díaz	Director de la UI			
Carlos Sánchez	Metodólogo/Coordinador del proyecto			
Silvia Herrera	Responsable UI contratos y presupuestos			
Jesús Tomás Sánchez Costa	CRA Metodólogo			
Susana Hernando	CTA y especialista en temas regulatorios			
Nuria Montero	CRA y Farmacovigilancia			
Fernando Alonso	Estadístico			

**Este cuadro deberá actualizarse siempre que haya alguna modificación*

2. Objetivos

Este documento pretende ampliar la información recogida en el PNT de Farmacovigilancia general de la Unidad y recopilar las medidas incluidas en BIOBADASER para establecer la relación causal de los acontecimientos adversos con los fármacos de interés en este estudio.

3. Obligaciones y responsabilidades

Responsabilidades del investigador:

- El investigador registrará y documentará los acontecimientos adversos o los resultados de laboratorio anómalos que el protocolo considere para la evaluación de seguridad y los comunicará al promotor con arreglo a los requisitos de comunicación.
- En BIOBADASER se deben comunicar:
 - Todos los acontecimientos adversos,
 - Graves o leves,
 - Independientemente de su relación causal con los tratamientos de interés en el estudio.

Responsabilidades del promotor (Sociedad Española de Reumatología):

- El promotor debe mantener un registro detallado de todos los acontecimientos adversos que le sean comunicados por los investigadores.
- El promotor atenderá los requerimientos de información sobre acontecimientos adversos que le exija la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

- El promotor debe comunicar las reacciones adversas graves al sistema informático Notificaram de la AEMPS.

4. Definiciones

Acontecimiento adverso (AA): *Cualquier incidente perjudicial para la salud que sobreviene a un sujeto de ensayo al que se ha administrado un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con el mismo. AA puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un medicamento (en investigación), esté o no relacionado con el medicamento (en investigación). Fuente: ICH BPC, 1.2.*

Reacción adversa: *Cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento. RD 1090/2015 Art. 2.1.c.*

Acontecimiento adverso grave: *Cualquier incidente perjudicial para la salud que, a cualquier dosis:*

- *Haga necesaria la hospitalización o prolongación de esta (la asistencia al servicio de urgencias no se considera hospitalización).*
- *Produzca invalidez o incapacidad permanente o importante.*
- *Dé lugar a una anomalía o malformación congénita.*
- *Ponga el peligro la vida o produzca la muerte.*

RD 1090/2015 Art. 2.2.

Reacción adversa grave: *Cualquier reacción adversa que ocasione:*

- *La muerte o pueda poner en peligro la vida,*
- *Exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente,*
- *Ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente,*
- *O constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento.*

RD 1090/2015 Art. 2.1.d

A efectos prácticos y de notificación, cualquier reacción adversa considerada importante desde un punto de vista clínico se considera como una reacción adversa grave.

Reacción adversa grave e inseperada: *Reacción adversa grave cuya naturaleza, gravedad o desenlace no sean coherentes con la información de seguridad de referencia.*

RD 1090/2015 Art. 2.11.aj.

5. Fármacos de interés

Los fármacos considerados objetivo del estudio en BIOBADASER incluyen todos los fármacos biológicos y biosimilares, así como las pequeñas moléculas (incluidos los inhibidores de JAK) disponibles en el área de Reumatología. Cualquier fármaco de estas categorías utilizado en la consulta de Reumatología se considera de interés en el estudio.

6. Pregunta discrecional sobre la causalidad

La pregunta 4.7.1 del Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) de BIOBADASER dice así *“De acuerdo con su criterio médico, ¿considera posiblemente relacionado el tratamiento biológico, biosimilar o la pequeña molécula objeto de estudio con el acontecimiento adverso que notifica?”*.

Características de esta pregunta:

- Es una pregunta de respuesta obligatoria.
- Esta pregunta se refiere al criterio del investigador reumatólogo sobre la posible relación causal del acontecimiento adverso con el fármaco de interés en el estudio.
- Las respuestas posibles son “Sí” o “No”.
- Esta pregunta se utiliza como primer filtro para determinar la relación causal de un acontecimiento adverso con el fármaco de interés.

7. Algoritmo de Naranjo

El algoritmo de Naranjo (también conocido como la escala de Naranjo) es un cuestionario de diez preguntas diseñadas por Naranjo et al (referencia: Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. (1981). "A method for estimating the probability of adverse drug reactions". Clin. Pharmacol. Ther. 30 (2): 239–45).

Esta herramienta permite evaluar casualidad del acontecimiento adverso con el fármaco de interés.

Las preguntas y posibles respuestas (con sus puntuaciones) que componen el Algoritmo de Naranjo son las siguientes:

ALGORITMO DE NARANJO	sí	no	no sabe
¿Existen estudios previos acerca de esta reacción?	1	0	0
¿Apareció el efecto adverso después de la administración del medicamento?	2	-1	0
¿Mejora el paciente cuando se suspende el medicamento, o bien se administra un antagonista específico?	1	0	0
¿Aparece de nuevo la reacción cuando se re-administra el medicamento?	2	-1	0
¿Existen causas alternativas, distintas a medicamentos que podrían haber causado la reacción?	-1	2	0
¿Aparece de nuevo la reacción al administrar placebo?	-1	1	0
¿Se detectó el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones sabidas como tóxicas?	1	0	0
¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis o menos severa cuando se la disminuyó?	1	0	0
¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar en una exposición anterior?	1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	1	0	0

8. Instrucciones para completar el Algoritmo de Naranjo

1) ¿Existen estudios previos acerca de esta reacción?

Instrucciones: Esta pregunta hace referencia a reacciones adversas previamente documentadas a través de la publicación de trabajos científicos en los que se haya puesto de manifiesto la aparición de una determinada reacción adversa con el fármaco de interés.

2) ¿Apareció el efecto adverso después de la administración del medicamento?

Instrucciones: Habitualmente, en BIOBADASER, esta respuesta debe responderse con un "S". Todos los acontecimientos adversos que se recogen en el estudio se producen después de la administración del medicamento.

Hay una excepción, pacientes que se encuentren sin fármaco de interés después de su interrupción y que sufran un acontecimiento adverso. En este caso, se debe responder esta pregunta a criterio del investigador teniendo en cuenta el lapso de tiempo que ha transcurrido desde la última vez que se administró el tratamiento en el paciente.

3) ¿Mejora el paciente cuando se suspende el medicamento, o bien se administra un antagonista específico?

Instrucciones: No siempre es posible comprobar esto en la práctica clínica habitual. Si no se dispone de información (si no se ha suspendido el fármaco de interés), se debe responder “No sabe”.

4) ¿Aparece de nuevo la reacción cuando se re-administra el medicamento?

Instrucciones: Es poco frecuente que se pueda re-administrar un fármaco en práctica clínica habitual después de un acontecimiento adverso, especialmente si se considera una reacción adversa al fármaco de interés. Si no se dispone de información (si no se ha re-administrado el fármaco de interés), se debe responder “No sabe”.

5) ¿Existen causas alternativas, distintas a medicamentos que podrían haber causado la reacción?

Instrucciones: Esta pregunta hace referencia a otras posibles causas que puedan explicar la aparición del acontecimiento adverso. Por ejemplo, un acontecimiento adverso que se debe registrar en BIOBADASER es una fractura de tibia. Sin embargo, si esta fractura de tibia es fruto de un accidente de tráfico se puede afirmar que hay una causa alternativa distinta a los fármacos de interés que podría explicar el acontecimiento.

6) ¿Aparece de nuevo la reacción al administrar placebo?

Instrucciones: Esta pregunta se debe responder siempre “No sabe” puesto que no es habitual, ni ético, en práctica clínica la utilización de placebos.

7) ¿Se detectó el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones sabidas como tóxicas?

Instrucciones: Es difícil disponer de información sobre la concentración del fármaco de interés en práctica clínica habitual. Este dato no siempre está disponible o no se recoge de manera habitual. Si no se dispone de información se debe señalar “No sabe”.

8) ¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis o menos severa cuando se la disminuyó?

Instrucciones: No siempre se dispone de esta información. No siempre, después de que se produzca un acontecimiento adverso, se reduce o incrementa la dosis en práctica clínica. Si se ha producido un cambio de dosis, con posterioridad al acontecimiento adverso se podría responder si ha cambiado la severidad del acontecimiento. Si no se ha producido un cambio de dosis, se responderá “No sabe”.

9) ¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar en una exposición anterior?

Instrucciones: Esta pregunta se refiere a la aparición de un acontecimiento adverso en un paciente en tratamiento con un determinado fármaco, que ya se hubiera producido con anterioridad estando el paciente expuesto a este mismo fármaco.

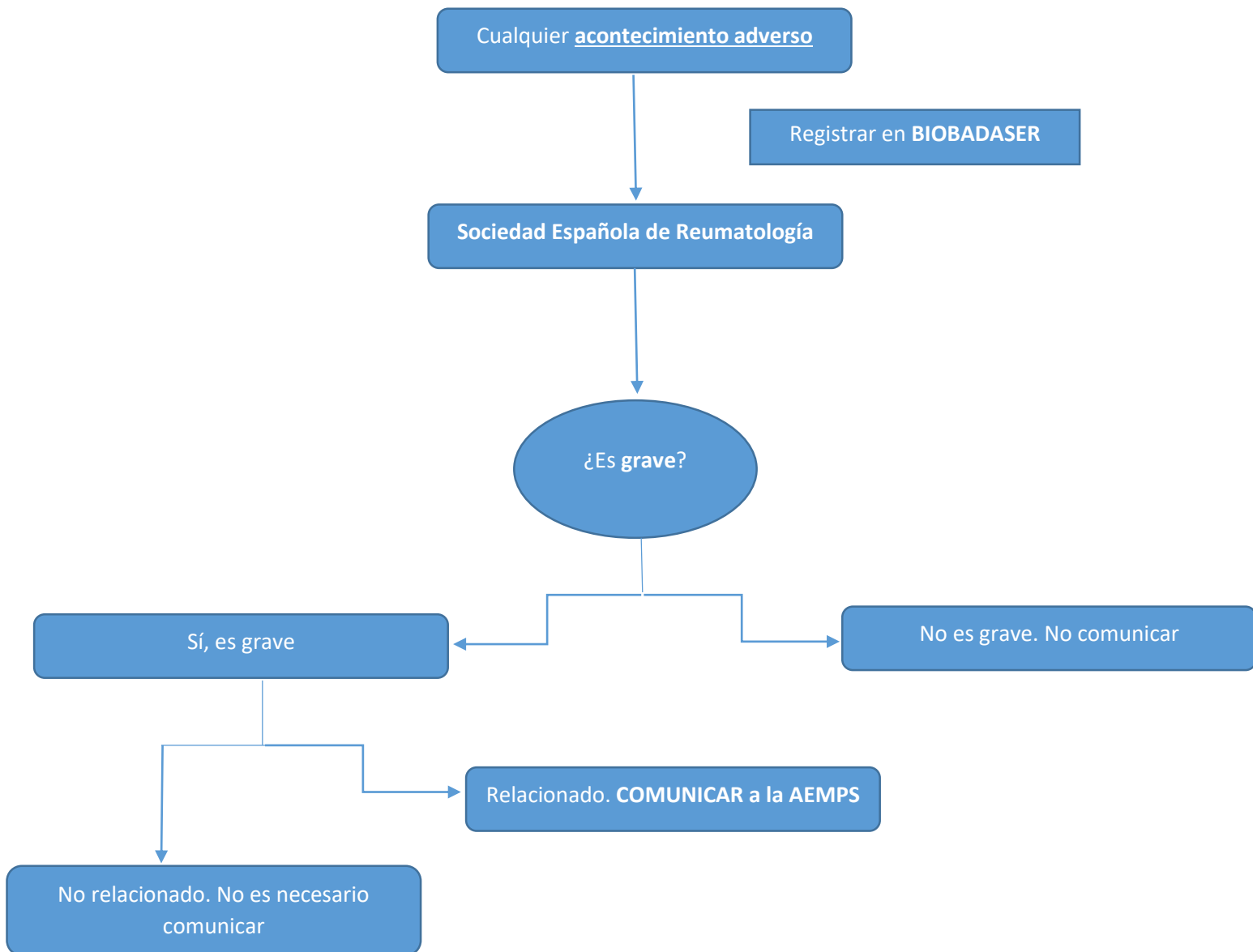
10) ¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?

Instrucciones: Si se ha podido confirmar de manera objetiva (por ejemplo, mediante una biopsia o un dato analítico) la presencia del acontecimiento adverso.

9. Puntuaciones posibles en Naranjo

- Puntuaciones mayores o iguales a 9: Relación definida. Hay una relación definida entre el fármaco de interés y el acontecimiento adverso.
- Puntuaciones entre 5 y 8: Relación probable. Hay una relación probable entre el fármaco de interés y el acontecimiento adverso.
- Puntuaciones entre 1 y 4: Relación posible. Hay una relación posible entre el fármaco de interés y el acontecimiento adverso.
- Puntuaciones iguales o menores a 0: Relación dudosa. Hay una relación dudosa entre el medicamento y el acontecimiento adverso.

Resumen comunicación acontecimientos adversos en BIOBADASER



Versión 1.0. Unidad de Investigación SER.

Diciembre de 2019.