

CIRCULAR No. 10 – 2023

DE:	Comité de Ética en Investigación Biomédica IRB.
PARA:	Centro de Investigaciones Clínicas e investigadores de la Fundación Valle del Lili
REFERENCIA:	Actualización de procedimiento para reporte y gestión de eventos adversos serios en estudios de investigación.
FECHA:	1 de noviembre del 2023

El Comité de Ética en Investigación Biomédica (CEIB) de la Fundación Valle del Lili, se permite informar a los investigadores de la FVL y al Centro de Investigaciones Clínicas (CIC), sobre la actualización de sus Guías Operativas del Comité (GOC), con relación al procedimiento para reporte y gestión de eventos adversos serios en estudios de investigación en la Fundación Valle del Lili, disponible en el anexo No. 1 del documento en DARUMA MA-CEI-001.

Mediante esta comunicación se espera facilitar la comprensión y adherencia al nuevo procedimiento.

ANEXO 1: REPORTE Y GESTIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS EN ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN:

Definiciones:

- **Causalidad:** el resultado del análisis de la imputabilidad y de la evaluación individual de la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa permite determinar una categoría de causalidad.
- **Evento Adverso (EA):** Cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente o sujeto de una investigación clínica a quien se le administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un EA puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un producto medicinal (de investigación), esté o no relacionado con éste.
- **Evento Adverso Serio (EAS) o Reacción Adversa Medicamentosa Seria (RAM Seria):** Cualquier ocurrencia desfavorable que a cualquier dosis:
 - Resulta en fallecimiento
 - Amenaza la vida, requiere hospitalización del paciente o prolongación de la hospitalización existente.
 - Da como resultado incapacidad/invalidez persistente o significativa, o es una anomalía congénita/defecto de nacimiento.
- **Evento Adverso No Serio:** Todos los demás eventos adversos que no cumplen con alguno de los criterios de seriedad relacionados anteriormente serán clasificados como no serios.

- **Evento Adverso Serio Esperado/Listado:** Es un evento adverso serio cuya especificidad o severidad es consistente con lo descrito en el Manual del Investigador/ información básica de prescripción o etiqueta del producto.
- **Evento Adverso Serio No Esperado/ No listado:** Es un evento adverso serio cuya especificidad o severidad no es consistente con lo descrito en Manual del investigador/ información básica de prescripción o etiqueta del producto.
- **Evento Adverso Serio Fatal:** Aquellos eventos adversos serios que terminan o causan la muerte del paciente que lo experimenta o amenazan la vida del mismo.

El centro de investigación debe establecer los procesos/actividades que se deben realizar en caso de que se presente un evento adverso con el fin de garantizar la atención médica oportuna y adecuada a los sujetos participantes.

Proceso para notificar Eventos Adversos al CEIB:

Todos los eventos adversos serios ocurridos en los participantes de los estudios de investigación desarrollados en FVL deben ser notificados al CEIB a través de la plataforma **IFUNDANET**.

Para reportar eventos adversos al comité, el investigador o personal delegado deberá:

- Diligenciar de forma **completa** la plantilla de evento adverso, en la web de ensayos clínicos (EECC) de la plataforma Fundanet, localizada sobre el módulo correspondiente al paciente.
- Al diligenciar el evento adverso serio en la plataforma, se debe escribir nuevamente en el campo de observaciones el **ID del sujeto** al que corresponde el reporte, la **fecha de ocurrencia** del evento y el **tipo de reporte (inicial, inicial-final, seguimiento 1, 2, 3... o final)**. Estos datos son necesarios para conservar la fecha de notificación del reporte al CEIB, pues son indispensables para iniciar el análisis de causalidad.
- Posteriormente enviar el correo de notificación a los gestores del Comité de Ética en Investigación Biomédica (comite.etica@fvl.org.co) y del Centro de Investigaciones Clínicas (gestiondocumentalcic@fvl.org.co) sobre la creación del evento adverso en Fundanet y solicitud de la forma 1483: **REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS SERIOS AL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA IRB**. El gestor encargado deberá generar el documento en formato de word correspondiente a la forma 1483 y entregarlo al solicitante. A su vez este documento deberá ser firmado por el investigador principal o por el investigador secundario, en los casos que aplique y escanearlo en formato PDF.
- Finalmente ingresar a **IFundanet** para diligenciar la plantilla en la convocatoria de "**sometimiento de eventos adversos**" y adjuntar el PDF del reporte.
- El personal delegado del CIC que realiza el reporte, tiene **24 horas** para someter el SAE (en PDF) por **IFundanet**, contadas a partir del envío del correo de notificación al CEIB.
- Cuando el investigador tenga conocimiento de la ocurrencia de un evento adverso serio **inicial** en horario **no hábil** (de lunes a viernes por fuera del horario: 7:00 am a 17:00 pm, fines de semana y festivos), debe realizar todos los pasos descritos anteriormente. El recibido del sometimiento por parte del CEIB será firmado con fecha y hora del **día calendario** en el que se notificó por correo al CEIB.

- Teniendo en cuenta que la plataforma permite reportar los eventos adversos serios en cualquier momento, cuando se cumpla el plazo recomendado para los seguimientos de acuerdo al estado clínico del paciente (hospitalización en UCI, hospitalización no UCI o ambulatorio) u ocurra el cierre de un SAE en horario **no hábil** (de lunes a viernes por fuera del horario: 7:00 am a 17:00 pm, fines de semana y festivos), se podrá gestionar en IFundamet el mismo día, anticiparlo ó realizarlo el día hábil siguiente. En el caso de que el sometimiento se realice en horario no hábil, el recibido por parte del CEIB será firmado con fecha y hora del **día hábil siguiente** en el que se notificó por correo al CEIB.
- La información del reporte contenida en la plataforma debe coincidir con la del documento digital sometido y firmado. En cada caso, cualquier **inconsistencia** que el Comité considere relevante, será motivo de devolución del sometimiento quedando en la plataforma en estado "**rechazado**" para su debida corrección. Se recuerda que no es buena práctica en investigación que existan inconsistencias en los registros como se especifica en los principios ALCOA.
- Si posterior a la generación del evento adverso en la plataforma, el usuario identifica que el reporte requiere modificaciones, **no se debe sobrescribir** en los campos, debido a que una vez la plataforma genera el informe a partir del reporte, queda como independiente en el gestor documental de Fundamet, es decir que las modificaciones que algún usuario del CIC realice **no podrán ser visualizadas por el CEIB**. En estos casos, se deberá eliminar el evento adverso en la plataforma IFundamet y crearse nuevamente para ingresar la información correcta. Posteriormente, **notificar de inmediato** por correo al Comité de Ética en investigación Biomédica sobre la eliminación y los cambios efectuados antes de continuar con el proceso habitual para el reporte de SAEs. Por la misma razón, los eventos adversos serios **rechazados** también deben ser eliminados en la plataforma IFundamet antes de crear el evento adverso corregido, de lo contrario se generarán duplicados que podrían afectar la validez de los indicadores de las áreas (CIC y CEIB). De acuerdo con lo anterior, **la única forma efectiva de comunicación para que el CEIB identifique cambios** en los reportes, es a través de la notificación por correo electrónico. Si esto no ocurre, no se podrán recibir ni gestionar de manera eficiente por parte del CEIB.
- En situaciones de fallas técnicas presentadas en la plataforma, se establecerán planes de contingencia que serán informados al CIC, mientras se recibe el soporte técnico.
- Se recomienda que el usuario tenga elaborado previamente la descripción completa del SAE y toda la información relacionada que se requiere para el registro de eventos adversos serios en IFundamet. Lo anterior evita errores, que conlleven modificaciones y garantiza el adecuado reporte, pues navegar entre aplicaciones (SAP, microsoft office, comparto, etc...), implica inactividad de IFundamet por tiempos prolongados, dificultando el correcto funcionamiento de la plataforma para la captación de los datos. No es recomendable duplicar las pantallas del navegador al realizar registros porque se desconoce sobre esta funcionalidad corriendo el riesgo de comprometer la calidad de los datos del reporte.
- Si el reporte inicial, seguimiento o final del evento adverso serio se realiza por fuera de los tiempos recomendados, se deberá someter adicionalmente la respectiva desviación con incumplimiento a las buenas Prácticas Clínicas, para que el SAE sea aceptado.

Nombre del evento adverso: El investigador, con base en sus conocimientos clínicos, debe definir el evento adverso que está cursando el participante de investigación (signo desfavorable, diagnóstico, hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad). Por cada evento adverso serio, se debe realizar un reporte independiente desde su inicio hasta el desenlace.

Descripción del evento adverso:

En la descripción del evento adverso se debe consignar de forma detallada lo sucedido con base en la revisión de la historia clínica. La evolución clínica deberá incluir el estado actual del participante a la fecha del reporte, antecedentes patológicos y farmacológicos, medicación concomitante, resultados de ayudas diagnósticas, procedimientos realizados, fecha de inicio del medicamento de estudio, fecha de última dosis administrada y cualquier otra información relevante para argumentar la causalidad.

El investigador principal evaluará si hay relación causal del evento adverso con la intervención del estudio, de acuerdo con su competencia clínica y experiencia en investigación. El Químico Farmacéutico, como parte del equipo investigador apoyará el análisis de cada evento para determinar su causalidad. De igual manera, dentro del análisis realizado por el comité de ética, se puede determinar la causalidad del evento adverso de manera diferente.

La información sobre la evolución clínica del sujeto de investigación se puede obtener a través de las siguientes estrategias:

Revisión de historia clínica (HC): Aplica para todos los casos cuando se disponga de la HC, en especial en los participantes atendidos en FVL.

Llamada telefónica: Aplica para participantes hospitalizados en otra institución, ambulatorios, o con evento crónico. También podrá realizarse llamada telefónica a participantes que se encuentren hospitalizados en FVL si así lo considera el investigador.

Cita presencial: Aplica para los participantes a los que se les debe realizar algún estudio de control, o que coincide el seguimiento con día de visita programada en el estudio.

Solicitud de historia clínica y paraclínicos al sujeto o familiar/representante legal: Para sustentar la información clínica en los reportes de eventos adversos de participantes que se encuentren hospitalizados en una institución diferente a la Fundación Valle del Lili, se puede solicitar al sujeto o familiar/representante legal, la copia de la historia clínica, paraclínicos, prescripciones, etc. del lugar donde el participante recibió la atención médica.

Los reportes de eventos adversos serios se clasifican en: **inicial, seguimiento y final.**

a. Reporte inicial: El investigador debe reportar al CEIB todos los eventos adversos serios iniciales, en un plazo **no mayor a 24 horas posteriores a su detección**, manteniendo la confidencialidad de la información. Para el CEIB es muy importante conocer las causas de reporte extemporáneo y las acciones preventivas que realizará el grupo investigador para evitar que se presenten futuros reportes por fuera del tiempo establecido, durante la conducción del estudio. Por lo anterior, es importante que el sometimiento de reportes iniciales extemporáneos se acompañe de su respectiva desviación.

b. Reporte de Seguimiento: El investigador reportará al Comité de Ética en Investigación Biomédica los seguimientos de los eventos adversos serios **enumerados cronológica y secuencialmente** (por ej: seguimiento 1, seguimiento 2, etc) e informando detalladamente la evolución clínica del sujeto participante hasta que se presente el desenlace del mismo.

La periodicidad de los reportes de seguimiento al CEIB, varía de acuerdo al estado clínico del sujeto de investigación de la siguiente manera:

- **Participante hospitalizado en UCI:** Aplica para los participantes que se encuentran en UCI de la Fundación Valle del Lili. Se debe notificar seguimiento al CEIB a los 3 días calendario del reporte inicial (o antes si el estado del participante empeora). Continuar con esta frecuencia de reportes mientras el participante se encuentre en cuidado crítico. Cuando sea trasladado a hospitalización general, cambia la frecuencia del reporte a cada 7 días. Para los participantes que se encuentran en UCI de otras instituciones de salud, el equipo investigador deberá generar la estrategia más adecuada para obtener información sobre su evolución y documentarla en las notas de la historia clínica de investigación. El reporte de seguimiento se debe realizar al Comité de Ética en la medida de lo posible, cada 7 días, comprendiendo que no hay acceso a la historia clínica del sitio de internación y, por tanto, la información con la que cuenta el investigador proviene de otra fuente (familiar/representante legal/cuidador).
- **Participante con conducta de hospitalización (no UCI):** Aplica para los participantes que se encuentran hospitalizados en salas generales de la Fundación Valle del Lili o en otra institución. Se debe notificar el seguimiento al CEIB dentro de los (7) días calendario siguientes, contando a partir del reporte inicial y cada 7 días mientras continúe en hospitalización no UCI.
- **Participante ambulatorio:** Se deben notificar los seguimientos cada 30 días calendario hasta el desenlace del evento.

c. Reporte de cierre o final del evento adverso: Este se deberá realizar cuando ocurra el desenlace del evento adverso serio, entre los cuales la norma establece:

- Recuperación con o sin secuelas.
- Condición de salud crónica (controlada).
- Mejoría del evento adverso serio que se vuelve evento adverso no serio.
- Muerte del participante.

En el formato de cierre del evento debe registrarse el estado clínico del participante al momento del cierre. En los casos en que los participantes sean **retirados del estudio** o **terminen su participación** en la investigación en este centro, pero estén cursando con un evento adverso serio, se deberá continuar con el reporte al CEIB de sus seguimientos hasta el cierre del mismo.

En el caso de identificar posterior al cierre, algún dato relevante que no haya sido informado durante la vigencia del evento adverso, se deberá someter una carta aclaratoria especificando la modificación e incluyendo ID del sujeto, número y fecha de solicitud (Fundanet) o número del radicado en GEDO (aplica para sometimientos previos al 10 de abril del 2023).

d. Reporte Inicial – Final del evento adverso: Cuando el reporte inicial de un evento adverso serio incluye dentro del mismo, la información sobre su desenlace. Se reportará en un solo formato indicando en el tipo de reporte: **“Inicial-final”**.

Respuesta sobre análisis de causalidad del SAE:

El CEIB emitirá una respuesta escrita al investigador en un tiempo menor o igual a 7 días calendario posterior al sometimiento de los reportes de eventos adversos serios (inicial, seguimientos y final). En las respuestas del CEIB se podrán solicitar aclaraciones, reportar desviaciones, planes de acción o tareas específicas, las cuales sean requeridas para subsanar o hacer seguimiento a la eventualidad referida o encontrada durante la revisión. Estos requerimientos deberán ser respondidos al CEIB en la menor brevedad posible.

Si durante el análisis de causalidad se detectan eventos adversos o casi eventos en seguridad del paciente, se deberá realizar el autoreporte en el aplicativo SAP destinado para ese fin, o serán reportados directamente por el CEIB al Comité de Seguridad del Paciente a través de sus canales oficiales. Es probable que estos sucesos evidencien incumplimientos a las metas internacionales, farmacovigilancia, hemovigilancia y otros estándares de calidad que apliquen. Todas estas actividades hacen parte de la Gestión del Riesgo Clínico para crear estrategias de mejora continua que apliquen de manera transversal para la institución.

Eventos Adversos No Serios Nacionales e internacionales:

El Investigador y el CIC deben reportar al patrocinador o a la Organización de Investigación por Contrato, los eventos adversos no serios nacionales e internacionales en la forma establecida por el protocolo de investigación. El patrocinador reportará anualmente al CEIB los eventos adversos no serios nacionales e internacionales, a través del Manual del Investigador, desde el inicio hasta la finalización del estudio clínico o antes si lo solicita este el CEIB.

Estos eventos son susceptibles de revisión por parte del comité durante las auditorías que se realizan a los estudios de investigación, donde se verificará la trazabilidad de su reporte en la herramienta definida por el patrocinador y en la historia clínica del participante.

El Comité en virtud de su composición y competencia, puede refutar los análisis, decisiones y cambios en el proyecto de investigación, que de acuerdo con su criterio afecten la seguridad del participante en el centro que está avalando. Por lo cual, podrá definir la calificación de un evento adverso no serio a un evento adverso serio por encima del criterio del investigador, siempre y cuando esta decisión afecte al participante.

Reporte de Eventos Adversos Serios Internacionales Esperados:

El consolidado de estos eventos adversos se deberá presentar anualmente al comité en el **Manual del Investigador** (o antes si la duración del estudio es menor a un año).

Reporte de Eventos Adversos Serios Internacionales No Esperados y relacionados con la molécula (SUSARs):

El Investigador principal, deberá reportar al CEIB estos eventos adversos dentro de los 15 quince (15) días hábiles a partir de su conocimiento, tal como lo indica la Resolución No. 2011020764 del 10 de junio de 2011. El Químico Farmacéutico del Comité revisará y consolidará la información presentada, solicitando ampliación de la información al investigador principal, en los casos en que lo considere pertinente.

- Diligenciar la forma presentación de eventos adversos (Forma 1482, V 2 de septiembre del 2014).
- Ingresar a la plataforma **IFundanet** en la convocatoria: "**otros sometimientos**" y diligenciar los datos generales de la solicitud.
- Adjuntar a la solicitud la forma 1482 en formato PDF, debidamente firmado por el investigador.
- Inmediatamente al finalizar el envío de la solicitud, se deberá enviar por correo al gestor documental del CIC, toda la documentación sobre los SUSARs que debe anexar para completar el reporte. El gestor del CIC cuenta con 24 horas para adjuntar los anexos.
- Si el tiempo entre el sometimiento y la presentación de los anexos, excede las 24 horas, la fecha de recibido por parte del Comité, será cuando se encuentren los anexos disponibles en Fundanet.

Informes de Seguridad:

El investigador principal deberá notificar al comité todos los informes de seguridad recibidos del patrocinador. En caso de los informes de seguridad extraordinarios que se relacionen con situaciones que ponga en riesgo la integridad de los participantes en investigación o se genere una alerta sanitaria sobre la molécula objeto de estudio, se deberá notificar al comité en un plazo máximo de cinco (5) días calendario contados a partir de que se tenga conocimiento de la situación.

Se anexa la forma 1483: REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS SERIOS AL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA IRB, versión 6 de octubre del 2023.

Cordialmente,



FUNDACIÓN VALLE DEL LILI
Dra. Teresa Gomez Rodriguez
Presidente Comité de ética
en Investigación biomédica

DRA. TERESA GÓMEZ RODRÍGUEZ.
PRESIDENTE COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA IRB.