

International Federation
of Pharmaceutical
Manufacturers & Associations

Farmacovigilancia

*Principios y Consideraciones
sobre Buenas Prácticas de
Farmacovigilancia para los
Medicamentos Bioterapéuticos*



IFPMA

Contents

<i>Sección</i>	<i>Página</i>
Motivos para Informarse sobre la Farmacovigilancia	1
1 Farmacovigilancia y Medicamentos Bioterapéuticos	2
2 Importancia de la Trazabilidad de los Medicamentos Bioterapéuticos	4
3 Recopilación de Reacción Adversa y Detección de Señales	6
4 Planes de Gestión de Riesgos y Elementos de Minización de Riesgos en el Sistema de Farmacovigilancia	9
5 Roles y Responsabilidades de las Partes Interesadas	11
6 Detección de Señales a Nivel Mundial	14
Resumen	15
Glosario	16

Motivos para Informarse sobre la Farmacovigilancia

Todos deben entender el valor de notificar los efectos secundarios de los medicamentos. Esto constituye una medida importante según la cual se puede mejorar la seguridad de los medicamentos y tratamientos de los pacientes en todo el mundo. Poco se sabe acerca de la forma en la que se produce realmente la notificación, qué es lo que puede evitar cuando se realiza de forma efectiva y qué se hace con los datos recopilados. Estas actividades se denominan, en su conjunto, farmacovigilancia (FV), y todos tenemos un papel que desempeñar para generar una FV efectiva.

A fin de anticipar, identificar, registrar y notificar efectos secundarios, primero debemos comprender bien los medicamentos. Los medicamentos bioterapéuticos (o bioterapéuticos) son complejos y tienen características únicas; por lo tanto, requieren una adecuada monitorización de su FV. El objetivo de esta publicación es ayudar a exponer los desafíos, explicar la forma en la que pueden encararse a través de las prácticas de FV y describir los distintos roles que debemos desempeñar para contribuir a una monitorización efectiva en aras de un uso seguro de los medicamentos.





Farmacovigilancia y Medicamentos Bioterapéuticos

La Organización Mundial de la Salud (OMS) describe la “farmacovigilancia” como “la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.”¹ Existe un amplio reconocimiento de los sistemas de FV como herramientas importantes en el proceso regulatorio de los medicamentos, para la protección de la salud pública y como componente integral de la atención de la salud de los pacientes. La OMS describe un sistema de FV nacional “como una inversión obligatoria en el futuro de la salud pública del territorio.”²

Es imposible caracterizar completamente el perfil de seguridad de un medicamento nuevo a través de investigaciones clínicas anteriores a la concesión de la primera autorización de comercialización. La FV es necesaria ya que permite a las autoridades sanitarias continuar evaluando la relación riesgo/beneficio durante el ciclo de vida de un medicamento y detectar potenciales reacciones adversas (RA) graves e infrecuentes del medicamento que no fueron detectadas antes de la autorización de comercialización. Asimismo, la FV puede identificar nuevas señales de seguridad relacionadas con la calidad del producto y/o con los cambios en los patrones de prescripción y uso. Para ello, es necesario establecer un sistema de FV nacional sólido.

Sin embargo, el mantenimiento de un sistema de FV sólido se basa en la adquisición, integración y análisis de los datos de las RA, de forma sistemática y precisa.^{3,4} En ausencia de esta base sólida, importantes señales de seguridad pueden quedar ocultas, confundirse o diluirse. Además, es imperativo que para todo medicamento que se utiliza en el mundo, se recopilen las RA y se identifiquen y analicen las señales de seguridad de forma integral, combinando los resultados de múltiples sistemas nacionales de FV. Para ello, en 1978, la OMS estableció el Programa de Monitorización Internacional de Medicamentos (Program for International Drug Monitoring) que se lleva a cabo en el Centro Colaborador de la OMS en Uppsala (Uppsala Monitoring Centre).⁵

¹ WHO (2014) Essential Medicines and Health Products: Pharmacovigilance. World Health Organization, February 3, 2014 [online].

http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/

² The Safety of Medicines in Public Health Programmes: Pharmacovigilance an essential tool, 2006.

³ La OMS ha creado directrices sobre los sistemas de farmacovigilancia que pueden encontrarse en el siguiente enlace:

http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Pharmacovigilance_B.pdf

⁴ La OMS también avala una herramienta basada en la red, desarrollada por expertos en farmacovigilancia, revisada por el Uppsala Monitoring Centre y financiada por el Global Fund, que puede encontrarse a través del siguiente enlace: <http://pvtoolkit.org/>

⁵ En octubre de 2013, 117 países se habían sumado al Programa de Monitorización Internacional de Medicamentos de la OMS, y además 30 “miembros asociados” están a la espera de ser miembros de pleno derecho mientras se establece la compatibilidad entre los formatos de notificación nacionales e internacionales.” World Health Organization, February 3, 2014[online]

<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98080&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7324>

⁶ The European Parliament and the Council of the European Union (2010) Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council. The European Parliament and the Council of the European Union, January 6, 2015 [online].

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf

A modo de contexto en términos prácticos, la Comisión Europea definió la siguiente previsión para ser promulgada a nivel nacional por los Estados Miembros de la UE:

Directiva de la Comisión Europea 2010/84/EU:A⁶

(e) asegurar, a través de los métodos de recopilación de información y cuando fuera necesario, a través del seguimiento de notificaciones de sospechas de reacciones adversas, que se adoptan todas las medidas adecuadas para identificar claramente cualquier medicamento biológico prescrito, dispensado o vendido en su territorio, objeto de una notificación de sospecha de reacción adversa, con debida consideración del nombre del medicamento, de acuerdo con el Artículo 1(20), y del número de lote;



Principios Claves

- Todos los medicamentos pueden causar RA. Debido a su naturaleza biológica y estructura compleja, los medicamentos bioterapéuticos presentan características únicas que requieren el seguimiento de las RA del producto individual. Ciertos eventos que pueden ser muy infrecuentes como para ser detectables durante los ensayos clínicos previos a la autorización de comercialización pueden llevar a RA o incluso a una disminución de la eficacia.

Si bien esta necesidad de contar con una base sólida es común a todos los medicamentos, lo es aún más en el caso de los medicamentos bioterapéuticos.^{7,8} Las características específicas del potencial inmunogénico de estos productos complejos requieren mayor énfasis en el control de la FV. Los reguladores de la Unión Europea (UE) han establecido mecanismos para fortalecer la monitorización de la FV a fin de asegurar la asignación precisa de las RA al medicamento.⁹ La Food and Drug Administration de los Estados Unidos (US FDA) ha efectuado sugerencias similares en el borrador de la guía sobre productos biosimilares, emitido en febrero de 2012.¹⁰

Un debate reciente sobre FV para medicamentos bioterapéuticos en el Brookings Institution de Washington D.C. resumió lo esencial: “Los sistemas de FV dependen de la identificación precisa de los productos individuales y de la capacidad de relacionar la exposición con posibles resultados adversos.”¹¹ Este desafío se torna aún más difícil en un entorno global con múltiples fuentes de una clase dada de medicamentos bioterapéuticos, incluidos los biosimilares y otros bioterapéuticos que fueron autorizados bajo diferentes vías regulatorias. La trazabilidad a nivel del producto es un objetivo central de los sistemas de FV para medicamentos bioterapéuticos; el desafío es cómo lograrlo en los respectivos países y cómo conectar estos sistemas globalmente, a fin de que las señales de seguridad sean identificadas y evaluadas de forma rápida y correcta.

⁷Giezen, T., et al. Safety-Related Regulatory Actions for Biologicals Approved in the United States and the European Union. *JAMA*, 2008; 300(16): 1887

⁸Giezen, T., et al. (2009). Pharmacovigilance of Biopharmaceuticals. *Drug Safety* 32(10): 811-817.

⁹Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010. *Official Journal of the European Union*. 2010;348:1-16; Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 que modifica, respecto de la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/EC en el código de la Comunidad relacionado con los medicamentos para uso humano.

¹⁰FDA. Guidance for Industry. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product (February 2012); section VIII.

¹¹Engelberg Center for Health Care Reform at Brookings, Developing Systems to Support Pharmacovigilance of Biologic Products: Discussion Guide (Nov. 15, 2013) (Brookings Paper)



Importancia de la Trazabilidad de los Medicamentos Bioterapéuticos

Como se destacó en la sección anterior, la identificación precisa de un determinado medicamento bioterapéutico y lote producido es uno de los pilares de un buen sistema de FV. Debido a su complejidad, los bioterapéuticos pueden causar respuestas inmunitarias indeseadas, que difieren en rango y gravedad y, a veces, son difíciles de identificar con rapidez. El complejo proceso de producción de un bioterapéutico determina, en parte, las características del producto final, y este proceso se controla estrechamente en cuanto a su uniformidad. Cuando se producen cambios en el proceso, ya sea de forma intencional o no, estos cambios tienen la capacidad de desencadenar RA que pueden producirse hasta varios meses después del inicio del tratamiento. Por lo tanto, más que para los medicamentos convencionales de moléculas pequeñas sintetizadas químicamente, el seguimiento post-aprobación a nivel de producto individual resulta esencial. La trazabilidad completa requiere no solamente que el informe de la RA pueda asignarse a un medicamento bioterapéutico determinado y a un lote dado, sino también que pueda verificarse que se trata en verdad del mismo producto que fue originalmente dispensado al paciente (ver *Figura 1*).

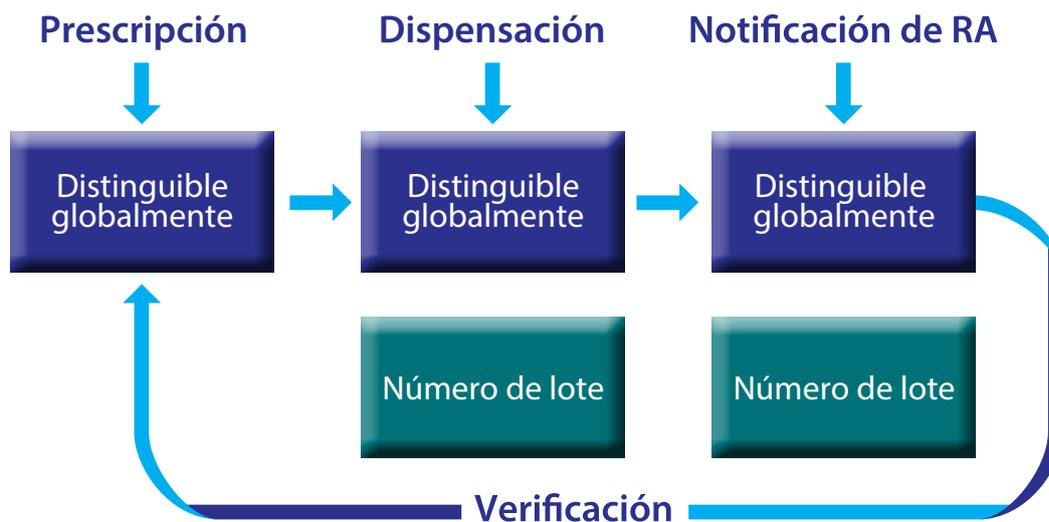


Figura 1: Trazabilidad completa a través de la cadena de prescripción, dispensación y notificación de RA

Para lograr la trazabilidad a nivel de producto para los bioterapéuticos, se requieren una identificación y un registro claros. Una medida esencial para la identificación es el uso de un nombre distinguible, que se utilice de forma uniforme en todo el mundo y que sea único para cada medicamento bioterapéutico individual. El número de lote es también un identificador importante para la trazabilidad, y ha resultado especialmente útil en la identificación de las RA relacionadas con el lote de un producto perteneciente a un Titular de Autorización de Comercialización (TAC). Sin embargo, experiencias recientes en algunas regiones demuestran que, con frecuencia, los números de serie no se registran en las notificaciones de RA.¹² Por lo tanto, se requieren medios de identificación y registro adicionales en todas las etapas de uso: a través de la prescripción, dispensación, mantenimiento de registros, informe de RA y análisis de señales, a fin de asegurar que pueda realizarse una relación entre la RA notificada en alguna jurisdicción y el producto exacto dispensado a ese paciente.

¹²Vermeer, N., et al. (2013). Traceability of Biopharmaceuticals in Spontaneous Reporting Systems: A Cross-Sectional Study in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and EudraVigilance Databases. *Drug Safety* 36(8): 617-625.



Fuente: Amgen

Figura 2: En un entorno de múltiples fuentes, los nombres distinguibles aseguran la trazabilidad.

La pérdida de trazabilidad puede ocurrir por múltiples razones. Se ofrece un ejemplo en la Figura 2. La Figura 2 describe el impacto cuando se prescribe un medicamento en un medio en el que se comercializan distintos productos que utilizan la misma denominación común internacional y los médicos y farmacéuticos no registran un nombre distinguible para el producto prescrito y dispensado. Posteriormente, un informante, que podría ser el prescriptor o el paciente, necesita asociar el efecto secundario con el medicamento dispensado e informar a una compañía o a la agencia reguladora nacional (ARN).

Principios Claves

- Debe requerirse que cada medicamento bioterapéutico, incluidos los biosimilares, tenga un nombre distinguible que lo diferencie claramente de otros medicamentos bioterapéuticos. Esto asegurará clara identificación, prescripción y dispensación seguras a los pacientes y posibilitará informes y análisis precisos de los datos de RA (es decir, mejorará la trazabilidad).
- Es muy importante que se capacite y aliente a los profesionales sanitarios a utilizar el nombre distinguible cuando prescriben y dispensan a fin de asegurar que cualquier RA notificada sea asignada al medicamento bioterapéutico y número de lote correctos.



Recopilación de RA y Detección de Señales

Un segundo pilar importante de la FV es la capacidad de relacionar la exposición con resultados adversos posibles.¹³ Esto se realiza a través de un proceso denominado detección de señales. Según se describió previamente, la capacidad de realizar FV es una herramienta importante de las autoridades sanitarias para evaluar en forma continua la relación riesgo/beneficio durante el ciclo de vida de un medicamento. El desarrollo del producto y la autorización posterior tienen como objetivo la disponibilidad de medicamentos que han demostrado ser seguros y eficaces. Al mismo tiempo, es importante, sin embargo, garantizar que los medicamentos se pongan rápidamente a disposición de los pacientes que los necesitan. Es necesario que exista un buen equilibrio entre la cantidad y el tipo de datos (por ej. datos de supervivencia, resultados farmacodinámicos) que deben estar disponibles con anterioridad a la autorización y los datos que pueden generarse con posterioridad a la aprobación (por ej. mayor número de pacientes expuestos). Debido a la creciente complejidad de los productos involucrados, este equilibrio se torna más importante, reconociendo que los ensayos clínicos durante el desarrollo de un medicamento nunca podrán brindar certeza completa. Por lo tanto, las autoridades reguladoras nacionales (o reguladores) y la industria buscan constantemente enfoques más basados en el riesgo que permitan acceso temprano y aseguren, a la vez, eficacia y seguridad adecuadas. Estos enfoques se basan en datos adicionales generados con posterioridad a la autorización para informar sobre incertidumbres definidas y reconocidas remanentes en el momento de la autorización de comercialización y para confirmar el perfil de la relación riesgo/beneficio en la práctica clínica.

Debido a la variedad y poca frecuencia de las RA que pueden anticiparse para los medicamentos bioterapéuticos, los sistemas de FV deben ser adecuadamente sensibles a fin de identificar los cambios en las RA respecto de la incidencia, tipo y gravedad, y ser capaces de relacionar de forma correcta estas señales con los productos. Existen varias técnicas de FV disponibles, siendo la notificación espontánea de RA la más ampliamente usada en todo el mundo. Otros métodos más complejos, tales como registros médicos o análisis retrospectivos de bases de datos existentes, pueden usarse de forma adicional para centrarse en un cierto producto (clase) o en un evento. Varios productos de origen biológico, en especial aquellos destinados a las enfermedades graves, utilizan registros para hacer un seguimiento más detallado de la población de pacientes.

El método de FV más ampliamente usado es la notificación espontánea de sospecha de RA y muchas señales de seguridad importantes fueron captadas de esta forma. Las desventajas de la notificación espontánea son la sub-notificación, la información incompleta y la sensibilidad a factores externos conocidos o desconocidos.¹⁴ Además, la gran cantidad de notificaciones espontáneas recibidas convierten al análisis caso por caso y a la evaluación médica en un creciente desafío y, por lo tanto, se han desarrollado herramientas específicas que ayudan a identificar patrones en los datos (por ej. el análisis de desproporcionalidad).^{15,16}

¹³ Engelberg Center for Health Care Reform at Brookings, Developing Systems to Support Pharmacovigilance of Biologic Products: Discussion Guide (Nov. 15, 2013) (Brookings Paper).

¹⁴ The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 1).



A fin de facilitar el análisis total de los datos, las notificaciones espontáneas de RA se recopilan en bases de datos. Sin embargo, estas bases de datos pueden tener también algunas limitaciones (por ej. las prácticas de notificación de los países que presentan datos a la base pueden diferir considerablemente así como la diferencia de tiempo entre el acontecimiento del evento y la disponibilidad en la base de datos).

Ejemplos de Bases de Datos

WHO International Drug Monitoring Program Vigibase

<http://www.umc-products.com/DynPage.aspx?id=73590&mn1=1107&mn2=1132>

US FDA ADR Reporting System for Pharmaceutical Products (FAERS)

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>

Eudravigilance Database en la UE

<https://eudravigilance.ema.europa.eu/highres.htm>

Un *registro* es un sistema organizado que utiliza métodos observacionales para recopilar datos uniformes sobre resultados especificados en una población definida por una enfermedad, afección o exposición determinada.¹⁷ Idealmente, un registro contendrá un grupo control y no debe incluir solamente pacientes a los que se les receta un producto específico. En cuanto a los datos notificados espontáneamente, en la práctica, los datos registrados pueden ser inexactos o incompletos. Además, la participación en un registro es voluntaria y varía en función de la práctica o de la institución. Los registros no son autónomos; se utilizan como una fuente de datos dentro de la cual pueden realizarse estudios (epidemiológicos), teniendo en cuenta las directrices de buena farmacoepidemiología. Además, las RA notificadas en un registro también se tratarán como notificaciones espontáneas y terminarán en una de las bases de datos descritas anteriormente.

Ya sea que las señales se originen en la monitorización de datos de notificaciones espontáneas o en datos que provienen de otras fuentes, pueden basarse en una cantidad de RA recibidas durante un período determinado para una sustancia activa o medicamento definidos. Mayor cantidad de notificaciones de las esperadas para una sustancia activa o producto de interés, se considera una señal que debe ser investigada y validada. La tasa de notificaciones “esperada” puede relacionarse con todas las demás sustancias activas/ medicamentos de la base de datos. Los principios de estos cálculos se muestran en la *Figura 3*. Cuanto más grande sea la base de datos, más representativa será la tasa de notificaciones “esperada”. Pero, también puede observarse fácilmente en esta figura que la mala clasificación de una o más RA puede llevar a una oscilación sustancial del resultado, que podría ser la diferencia entre que se produzca o no una señal, especialmente cuando se trata de una RA poco frecuente.

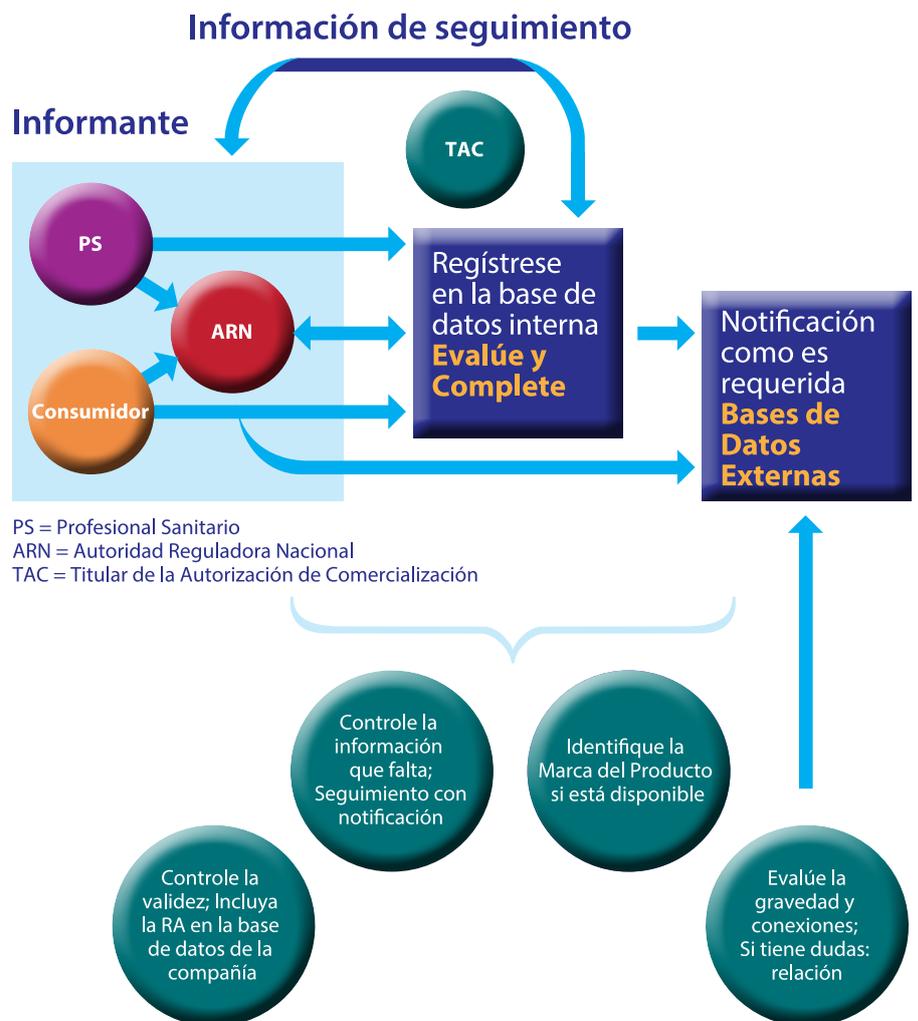
¹⁵ Almenoff JS, Pattishall EN, Gibbs TG, DuMouchel W, Evans SJW, Yuen N. Novel statistical tools for monitoring the safety of marketed drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:157-66.

¹⁶ The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 1).

¹⁷ Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) – Module V, EMA/838713/2001.

Principios Claves

- Los sistemas de notificación de FV deben ser fáciles de utilizar a fin de permitir la notificación de cualquiera de las partes, incluidos los pacientes y los PS, así como bien estructurados para facilitar el análisis significativo de los datos de las RA sobre medicamentos bioterapéuticos.
- Las autoridades sanitarias, las ARN, los investigadores médicos y las compañías debe ser capaces de realizar análisis tanto a nivel de clase de producto (por ej. epoyetinas) como a nivel de producto individual (es decir, separado por fabricante o por TAC) para cada medicamento bioterapéutico.



Fuente: MSD

Figura 3: Vía de notificación de una RA desde el informante hasta la base de datos final

Si se produce una RA inesperada con un producto determinado, la detección temprana y evaluación y validación rápidas posteriores son importantes. Esto permitirá una acción dirigida y rápida (por ej. minimización de riesgos a través de un cambio en la información del producto, comunicaciones con los profesionales sanitarios (PS) o inclusive la retirada temporal del producto del mercado). Cuánto más se tarde en recoger la señal, más pacientes habrán estado expuestos y en riesgo. Al buscar las señales, entonces, las limitaciones del conjunto de datos juegan un papel en la determinación del valor de la evidencia. Por ello, la detección de señales debe cumplir con una metodología reconocida y sólida y con un enfoque multidisciplinario, que incluya análisis estadístico adecuado para el conjunto de datos. La prueba de causalidad requerirá, en todos los casos, la generación de evidencia adicional.



Planes de Gestión de Riesgos y Elementos de Minización de Riesgos en el Sistema de FV

En el momento del otorgamiento de la aprobación regulatoria, la información de seguridad sobre el medicamento es aún limitada en comparación con la información que estará disponible cuando el medicamento sea realmente utilizado en la práctica sanitaria en los años futuros. La evidencia recopilada para la aprobación regulatoria puede identificar riesgos de seguridad conocidos o potenciales para los pacientes, basados en resultados de estudios pre-clínicos y/o clínicos. Puede también faltar información, lo cual se define como “brechas críticas en el conocimiento de cuestiones de seguridad específicas o poblaciones que utilizan el producto comercializado”.¹⁸

Usualmente, la compañía responsable de un medicamento bioterapéutico acuerda un plan de seguridad con la autoridad reguladora autorizante, conocido como plan de gestión de riesgos (PGR), para encarar la necesidad de recopilar y analizar aún más datos de seguridad sobre un medicamento dado, sus riesgos conocidos y potenciales y cualquier información que falte.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) resumió, recientemente el alcance del PGR como un conjunto definido de actividades de FV que:

- Tiene como objeto caracterizar el perfil de seguridad del medicamento
- Planifica actividades proactivamente para caracterizar los riesgos, identificar los riesgos nuevos e incrementar el conocimiento sobre el perfil de seguridad del medicamento; y
- Planifica e implementa la minimización y mitigación de riesgos y evalúa la efectividad de estos esfuerzos.¹⁹

En muchos países, los PGR son un requisito para la autorización de comercialización y se espera que se los modifique y actualice de forma continua a medida que avanza el trabajo de la FV y se recolectan y evalúan los datos de seguridad.

¹⁸ Annex IV, ICH-E2C(R2) Guideline.

¹⁹ Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) – Module V, EMA/838713/2001.

Principios Claves

- La IFPMA apoya la gestión proactiva de riesgos potenciales para mitigar aún más las consecuencias adversas para los pacientes. A fin de contar con PGR eficaces, se necesita un sistema efectivo de identificación de medicamentos, prescripción clara y registro de la información, y buena comunicación a los PS, a los pacientes y a sus cuidadores.

El PGR y la mitigación de riesgos se aplican a todos los medicamentos, pero en el caso de los bioterapéuticos, incluidos los biosimilares, existe mayor énfasis en la monitorización debido a que el perfil de seguridad de estos medicamentos es sensible a modificaciones en apariencia pequeñas en los procesos de producción, mientras que cualquier problema identificado post-aprobación está relacionado, con frecuencia, al sistema inmunitario como resultado del tratamiento.²⁰ Las medidas de mitigación de riesgos pueden incluir materiales educativos y programas que incluyen registros.

Además, se requiere esfuerzo considerable no solamente para involucrar a los PS, a los pacientes y a sus cuidadores para comprender su papel en la gestión de riesgos, sino también para explicar por qué se necesita la gestión de riesgos y cómo deberían considerarse esos riesgos de seguridad en el contexto de su tratamiento.²¹



A fin de alentar a los pacientes y a los PS a notificar toda RA a través de sus sistemas de notificación nacionales y, así, contribuir a apoyar la identificación y el análisis de señales de seguridad en todo el mundo, algunos países y regiones han instituido requisitos de monitorización específicos para sustancias activas recientemente aprobadas y para todos los medicamentos bioterapéuticos, incluidos los biosimilares.²²

El éxito de un PGR reside en la posibilidad de identificar con rapidez problemas potenciales y con ello, en un sistema efectivo de identificación de medicamentos, prescripción clara y registro de la información, y esto debe ser bien comunicado a los PS, a los pacientes y a sus cuidadores.

²⁰Giezen, T. J., et al. (2008). "Safety-Related Regulatory Actions for Biologicals Approved in the United States and the European Union." *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 300(16): 1887-1896.

²¹Edwards IR, Lindquist M. Understanding and Communicating Key Concepts in Risk Management: What do we mean by Benefit and Risk? *Drug Safety*, 2009, 32(6):449-452.

²²Por ejemplo, actualmente, la Unión Europea requiere que se incluya un símbolo especial en el envase de las sustancias activas recientemente aprobadas y para los productos biológicos, incluidos los biosimilares, autorizados con posterioridad al 1 de enero de 2011. Para mayor detalle, véase European Commission. Pharmaceuticals: New symbol to identify medicines undergoing additional monitoring. European Commission, April 19, 2013[online]. http://europa.eu/rapid/press-release_IP-13-199_en.htm?locale=en



Roles y Responsabilidades de las Partes Interesadas

La diversidad global en la organización de los sistemas de salud pública implica que muchos países carecen de las instalaciones, experiencia y recursos necesarios para FV.²³ La asistencia sanitaria primaria puede no ser proporcionada por personal con formación médica, sino por trabajadores locales entrenados que no son médicos con comprensión incompleta de las RA. La escasez de recursos puede conducir a sistemas de control médico subdesarrollados y a la falta de instalaciones de laboratorio para ayudar en el diagnóstico de las RA. Pueden existir Programas de Salud Pública (PHP por sus siglas en inglés) o Programas de Apoyo de Pacientes (PSP por sus siglas en inglés), basados en la administración directa de medicamentos, ya sea controlada de forma directa por el país o bajo el liderazgo de una organización internacional como la OMS o UNICEF. También, en estos programas, rara vez los pacientes tienen contacto directo con un médico, y los recursos se centran, generalmente, en el establecimiento del programa.

En los lugares en los que coexisten los sistemas de FV y los PHP, puede producirse duplicación del esfuerzo y falta de armonización en terminología, recopilación de datos y evaluación de causalidad. Dependiendo del país, los centros nacionales de FV pueden ser centralizados o descentralizados y funcionar en diferentes niveles (distrito, estado o país). Independientemente de la estructura, es importante asegurar buena coordinación, reunir la experiencia pertinente e integrar la actividad de FV entre las distintas estructuras verticales (los PHP para enfermedades específicas u otros sistemas) en un país o región.

Para lograr una FV efectiva, se requieren estándares y directrices globales así como el libre intercambio de información respecto de las RA a nivel local, regional o mundial. Ese intercambio se ha simplificado por medio de la estandarización de criterios mínimos para la notificación de una RA significativa y el Programa de Monitorización Internacional de Medicamentos de la OMS en el Centro Colaborador de Uppsala ha desempeñado un papel fundamental en este esfuerzo. El objetivo actual es extender esto aún más y ofrecer mayor asesoramiento y directivas respecto de los medicamentos bioterapéuticos.

Aún el sistema de FV mejor diseñado carece de sentido sin los aportes de todas las partes interesadas (reguladores, TAC, PS, pacientes y sus cuidadores y el público en general) (ver *Figura 4*) para proporcionar información acerca de un medicamento y cualquier impacto potencial en la seguridad. A continuación se destacan las responsabilidades de cada una de las partes interesadas en el ciclo de gestión de riesgos con referencia especial a los productos bioterapéuticos.



²³ WHO. The Safety of Medicines in Public Health Programmes. Pharmacovigilance an Essential Tool.

Figura 4: Partes interesadas claves

TAC (Titulares de Autorizaciones de Comercialización)

Los TAC son los “dueños” de un medicamento y, como tales, son principalmente responsables de garantizar que se cumplan los objetivos de la FV y que se adopten las medidas adecuadas cuando fuera necesario. En muchas jurisdicciones, su responsabilidad está legislada.

Respecto de los productos bioterapéuticos, los TAC deben proporcionar inmunología clínica y apoyo analítico a los PS y a los pacientes, a fin de ayudarlos a identificar y manejar las RA relacionadas.

TAC

Los TAC, usualmente a través de una persona calificada para FV, son responsables de:

- Monitorización continua de los datos de FV y evaluación científica de toda la información sobre riesgos del medicamento.
- Presentación de datos precisos y verificables sobre las RA a la autoridad competente.
- Comunicación efectiva con la autoridad competente sobre cualquier información que pudiera tener un impacto en el equilibrio de la relación riesgo/beneficio.
- Actualizar la información sobre el producto para reflejar la totalidad del conocimiento científico y la comunicación de información de seguridad relevante a los PS y a los pacientes.



Reguladores

Los reguladores desempeñan un papel doble en las actividades de FV. Por un lado, supervisan que los solicitantes cumplan con sus actividades de FV.

Por otra parte, desempeñan el papel de facilitar las actividades de FV en su territorio (por ej. facilitando la notificación de RA o por medio de la creación de bases de datos que permitan agrupar datos a fin de facilitar el análisis). También pueden jugar un rol en las revisiones de seguridad proactivas y en la captación de datos que pueden organizarse para la monitorización de eventos de cohortes, relacionados con una inversión o iniciativa sanitaria en particular. Tales ejemplos son evidentes para los programas sanitarios iniciados por la OMS y por otras organizaciones no gubernamentales y entidades benéficas.²⁴

En el caso de los bioterapéuticos, los reguladores deben brindar también asesoramiento y apoyo a los PS y a los pacientes para ayudarlos a identificar y notificar las RA, aconsejando específicamente sobre la necesidad de identificadores específicos del producto, incluidos los números de lote. Respecto de los cambios en el proceso de los productos bioterapéuticos, los reguladores deben evaluar estrechamente estos cambios en cuanto a su impacto sobre la seguridad y eficacia y monitorear los resultados en consecuencia. Debido a que la sustitución

de un medicamento bioterapéutico por otro en el curso del tratamiento de un paciente requiere considerar cuidadosamente las circunstancias individuales del paciente, el regulador y la autoridad sanitaria deben alentar al PS a considerar detenidamente y documentar la sustitución para garantizar la trazabilidad precisa. Por otra parte, debe ofrecerse orientación acerca de la sustitución de productos, incluidos los biosimilares y sus productos de referencia, a fin de garantizar que estos productos no sean utilizados de forma intercambiable sin la evidencia que sustente la falta de impacto sobre la seguridad o la eficacia del paciente.

Una forma directa y eficiente de proporcionar información esencial a los PS es incluir tal información y orientación en el etiquetado del medicamento. De un modo más general, los métodos y plantillas de comunicación comunes podrían facilitar el registro y la notificación más efectivos de eventos adversos y la gestión proactiva de riesgos.

Reguladores

Los reguladores organizarán inspecciones de FV para asegurarse de que:

- Los TAC tengan instalado todo lo necesario para cumplir con los requisitos de FV.
- Identifican y encaran los incumplimientos y adoptan acciones para exigir el cumplimiento cuando fuera necesario.

²⁴Para mayor información sobre monitoreo y ejemplos de eventos de cohortes, véase: http://www.who.int/hiv/topics/pharmacovigilance/4_pharmacovigilance_cem.pdf

PS (Profesionales Sanitarios)

Los sistemas de notificación espontánea son el mecanismo más común a través del cual se producen los informes de seguridad, y estos sistemas se basan fuertemente en los aportes directos de todas las partes interesadas que participaron en la prescripción, entrega y uso del medicamento por parte del paciente. Se incluye a los médicos, farmacéuticos u otros trabajadores sanitarios. Su papel consiste en garantizar que el paciente esté suficientemente informado y motivado para notificar cualquier efecto indeseable que pudiera sufrir. Tienen también un rol crucial en garantizar la trazabilidad del producto prescrito, asegurándose que toda la información necesaria sobre el producto prescrito y dispensado está incluida en la historia clínica del paciente, a la que se puede acceder para verificación, por ej. en el caso de una RA notificada. Para el caso de los productos bioterapéuticos, estos roles y responsabilidades son los mismos, sin embargo, mayor capacitación

y participación pueden ser útiles para preparar a todas las partes interesadas a identificar y manejar las RA relacionadas.

Pacientes y sus cuidadores

Los pacientes tienen, principalmente, la responsabilidad de cumplir con los esquemas de tratamiento y recomendaciones incluidas en el etiquetado del producto y de tomar conocimiento de los riesgos importantes. A pesar de que el foco de la notificación de RA se ha centrado, principalmente, en las autoridades reguladoras, los fabricantes responsables de los medicamentos y el profesional sanitario informante, los sistemas de FV se están abriendo a datos directos de los pacientes así como de otros organismos representativos. Es probable que una buena comprensión por parte de los pacientes de los beneficios y riesgos potenciales de un medicamento tenga un efecto positivo en la notificación de RA y en el cumplimiento de las actividades de minimización de riesgos sugeridas (véase *Tabla 1*).

Disponibilidad de números de lotes de productos biofarmacéuticos sospechosos notificados clasificados por tipo de informante

Reporter type	FAERS (n=487.065)		EV (n=356.293)	
	Cantidad Total de Medicamentos ^a	Medicamentos con número lote disponible [n(%)]	Cantidad Total de Medicamentos	Medicamentos con número lote disponible [n(%)]
Médico	112.770	15.026 (13'3)	94.928	6.667 (7'0)
Farmacéutico	12.971	2.984 (23'0)	9.999	1.896 (19'0)
Otro Profesional Sanitario	64.235	9.087 (14'1)	46.765	5.366 (11'5)
Consumidor	198.282	76.006 (36'3)	117.411	47.800 (40'7)
Abogado	1.489	10 (0'7)	1.242	5 (0'4)

^a Para un total de 97.318 productos biofarmacéuticos en el FAERS y 85.948 en EV, el tipo de informante no fue único o no estaba disponible. EV *Eudra Vigilance FAERS FDA Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA*.

Tabla 1: Disponibilidad de números de lotes de productos biofarmacéuticos sospechosos notificados clasificados por tipo de informante²⁵

²⁵ Vermeer, N., et al. (2013). "Traceability of Biopharmaceuticals in Spontaneous Reporting Systems: A Cross-Sectional Study in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and EudraVigilance Databases". *Drug Safety* 36(8): 617-625.

²⁶ WHO <http://www.who.int/biologicals/en/>; International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use <http://www.ich.org/>; Council for International Organizations of Medical Sciences <http://www.cioms.ch/>

Principios Claves

- Aún cuando el efecto clínico de algunos productos puede ser similar, los PS deben recibir instrucción sobre la necesidad de usar nombres distinguibles al prescribir medicamentos bioterapéuticos. Esta práctica contribuirá a mantener el papel del médico en la selección de un tratamiento determinado para el paciente y proporcionarle claridad al farmacéutico sobre qué medicamento fue prescrito.
- La confusión acerca de la elección del tratamiento pretendido por el médico puede llevar a la sustitución automática y a la asignación inexacta de RA, ya que el médico que prescribe el medicamento puede no estar al tanto de cuál es el medicamento que recibió el paciente.
- Actualmente, no existe base científica para la conclusión de que se requiere mayor o menor rigor en la recolección de los datos de FV para los biosimilares al compararlos con los productos innovadores. Garantizar que todos los fabricantes de productos biotecnológicos adhieren a los estándares mundiales de fabricación y de FV (OMS, ICH, CIOMS) protegerá la seguridad del paciente y mantendrá la calidad de las prácticas de FV existentes. Por lo tanto, cada TAC de cada producto biológico debe contar con un sistema de FV establecido para asegurar el monitoreo completo del producto.²⁶



6 Detección de Señales a Nivel Mundial

Las compañías farmacéuticas mundiales tienen como objetivo desarrollar y poner sus productos a disposición de los pacientes en todo el mundo. Esto significa que las RA se notificarán, en principio, desde muchos países del mundo. Además, las RA pueden ser notificadas por los PS, las autoridades reguladoras, los pacientes o cualquier otra persona que tome conocimiento de un efecto indeseado respecto de un medicamento determinado. A fin de permitir la notificación oportuna y correcta y el análisis de esta gran variedad de datos, las compañías farmacéuticas han establecido sistemas de FV extensos. La *Figura 3* muestra un esquema del camino que recorre una RA que se inicia con el informante y finaliza con su inclusión real en la base de datos.

Se han definido criterios mínimos para información que deben estar disponibles a fin de contar con una notificación de caso significativo. La ausencia de alguno de estos elementos implica que el caso está incompleto. Es responsabilidad del TAC realizar sus mayores esfuerzos en la recopilación de datos faltantes. Sin embargo, en la práctica, la tasa de éxito de tales consultas de seguimiento es baja, al tiempo que deben tenerse en cuenta, también, las consideraciones de privacidad.



Tanto el TAC como la ARN tienen la tarea de recopilar información suficiente para asegurar que las notificaciones son auténticas, precisas, lo más completas posibles y que no estén duplicadas. Además, se ha demostrado que una cantidad elevada de RA específicas de un medicamento en una base de datos de RA, aumenta la capacidad de detectar señales de seguridad.²⁷ Desde esa perspectiva, es beneficioso poder compartir e intercambiar información sobre notificaciones de RA. Contar con estándares mundiales de los elementos esenciales en los procesos de notificación y en las definiciones, facilitaría el uso de bases de datos globales para reunir y buscar datos así como para comprobar hipótesis una vez que se ha detectado una señal. Tales estándares, específicamente en relación con los 4 elementos esenciales, podrían facilitar también la eliminación de duplicados (basados en informante y paciente identificables) y evitar clasificaciones erróneas (por ej. debido a la imputación del nombre del producto sospechoso cuando el nombre notificado no identifica inequívocamente al producto individual). En términos generales, procesos coherentes a nivel mundial y el uso de estándares bien definidos, incrementará la calidad de los datos.

²⁷ Hammon IW, Gibbs TG, Seifert HA, Rich DS. Database Size and Power to Detect Safety Signals in Pharmacovigilance. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:713-21.

Resumen

Los medicamentos bioterapéuticos, incluidos los biosimilares, ofrecen beneficios considerables a los pacientes en todo el mundo. Los nuevos medicamentos bioterapéuticos y más alternativas de abastecimiento proporcionarán mayor valor a los pacientes y a los sistemas sanitarios. Sin embargo, debido a la complejidad de los medicamentos bioterapéuticos y a su método de fabricación único, se requiere un sistema de FV sólido para garantizar que se mantiene el valor y que la seguridad de los pacientes sigue siendo el centro de nuestros esfuerzos.

La FV efectiva para los bioterapéuticos, en especial, a medida que emergen productos bioterapéuticos de múltiples fuentes en todo el mundo, requiere que se establezca la trazabilidad a nivel de producto. Algo de esto será posible por avances en la denominación común internacional. Sin embargo, gran parte de ese esfuerzo se basa en la efectividad de los sistemas de FV y en las prácticas de notificación de seguridad entre no solamente los reguladores y los fabricantes, sino, en forma crítica, los PS, los pacientes y el público en general.

Los países cuentan, generalmente, con alguna forma de sistema de FV, y esto se ha desarrollado en el contexto del esquema sanitario y las necesidades de ese país. Sin embargo, la FV es un esfuerzo mundial y apoyamos a la OMS en sus esfuerzos para ayudar a los países y desarrollar aún más sus sistemas y prácticas de FV para alcanzar un estándar común y alentar y brindar soporte a las notificaciones de seguridad y análisis en todo el mundo en beneficio de todos los pacientes.

Características de los sistemas de FV sólidos

- Fácil de utilizar (formularios de notificación, procedimientos de presentación y recopilación de informes)
- Permite la notificación de pacientes y profesionales sanitarios
- Bien estructurado para facilitar el análisis
- Procedimientos y definiciones estandarizados (por ej. qué es un evento a notificar, seguimiento y procesamiento de las notificaciones de casos)
- Permite el análisis a nivel de clase de producto (por ej. epoyetinas) y a nivel de producto individual (por fabricante o TAC)
- Procedimientos de análisis de información total
- Buenas prácticas de comunicación
- Entrenamiento

La colaboración es clave

Se requiere mayor participación y soporte de las prácticas de FV para facultar a todas las partes interesadas a que contribuyan en la realización de notificaciones de seguridad efectivas a nivel mundial. Existen buenas prácticas en muchos países, pero en gran cantidad de lugares, los pacientes, los PS y otras partes interesadas no comprenden el papel que deben desempeñar o les preocupa no ser bien aceptados por las autoridades si plantean cuestiones de seguridad. La EMA reconoce esta importante medida y publicará en breve su primer documento "Good Vigilance Practice" (Buenas Prácticas de Vigilancia) Módulo (XI) sobre la participación pública en la FV. Esta tendencia debe hacerse mundial si queremos garantizar que los sistemas de FV efectivos que establecemos cuenten con los datos críticos de información de seguridad provistos por todas las partes interesadas – nuestros socios críticos en la FV.

Glosario

Acontecimiento Adverso (AA): Cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento pero que no tiene necesariamente una relación causal con dicho tratamiento.²⁸

Análisis de Desproporcionalidad: Detección sistemática en las bases de datos de Informes de Casos de Seguridad Individuales (ICSR por sus siglas en inglés) de tasas de notificaciones más elevadas de lo esperado. Para los pares medicamento-RA, las medidas comunes de desproporcionalidad son la Razón de Notificación Proporcional (PRR por sus siglas en inglés), la Odds Ratio de Notificación (ROR por sus siglas en inglés), el Componente de Información (IC por sus siglas en inglés), y la media geométrica empírica bayesiana (EBGM por sus siglas en inglés). Existen también medidas de desproporcionalidad para los tripletes medicamento-medicamento-RA, tal como Omega (Ω).²⁹

Autoridad Reguladora Nacional (ARN): Autoridad pública o agencia gubernamental responsable del ejercicio de autoridad autónoma sobre algunas áreas de la actividad humana en calidad reguladora o supervisora.³⁰

Epidemiología: Ciencia dedicada al estudio de los factores que determinan e influyen la frecuencia de distribución de enfermedades, daños y otros eventos relacionados con la salud y sus causas en una población humana determinada, con el fin de establecer programas de prevención y control de su desarrollo y propagación.³¹

Farmacodinamia: Es la exploración de la acción del medicamento en el organismo.³²

Farmacoepidemiología: Estudio del uso de los medicamentos y sus efectos en grandes poblaciones.³³

Farmacovigilancia (FV): La ciencia y las actividades relacionadas con la detección, la evaluación, el conocimiento y la prevención de efectos adversos u otros problemas relacionados con el medicamento.³⁴

Inmunogenicidad: Capacidad de una sustancia para desencadenar una respuesta o reacción inmunitaria indeseada o no anticipada.³⁵

Medicamentos Bioterapéuticos: Medicamentos cuyos principios activos son o se obtienen de proteínas (tales como la hormona del crecimiento, la insulina o los anticuerpos) y de otras sustancias producidas por organismos vivos (tales como células, virus y bacterias). Son más grandes y más complejos que los medicamentos sintetizados químicamente, y sus características y propiedades dependen, por lo general, del propio proceso de fabricación.³⁶

Producto Bioterapéutico Similar (PBS) o Biosimilar: Producto similar a un producto bioterapéutico innovador ya autorizado, con similaridad

demostrada respecto de éste último, en términos de calidad, eficacia y seguridad. Nota: La OMS prefiere utilizar el término PBS.³⁷

Producto Innovador: Medicamento autorizado por autoridades reguladoras nacionales sobre la base de un expediente de registro completo; es decir, la indicación o las indicaciones de uso fueron autorizadas sobre la base de datos completos de calidad, eficacia y seguridad.³⁸

Reacción Adversa (RA): Respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada, y que se produce con las dosis utilizadas normalmente en seres humanos para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica. (OMS, 1972).

Una RA, a diferencia de un acontecimiento adverso, se caracteriza por la sospecha de una relación causal entre el medicamento y el suceso, es decir, se considera al menos posiblemente relacionada con el tratamiento por la notificación o por un profesional sanitario revisor.³⁹

Señal: Información notificada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, siendo la relación previamente desconocida o documentada de forma incompleta. Habitualmente se necesita más de una sola notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y de la calidad de la información. La publicación de una señal implica, usualmente, la necesidad de algún tipo de revisión o acción.⁴⁰

Sistema Inmunitario: Sistema que protege al organismo contra sustancias extrañas y agentes patógenos, incluidos los virus y las bacterias.⁴¹

Sustancia Activa: Principio activo destinado a producir actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de una enfermedad o afectar la estructura o cualquier función del cuerpo humano, no incluye los productos intermedios utilizados en la síntesis del mismo (21 CFR 314.3(b)). La expresión sustancia activa puede utilizarse también para referirse a la mezcla física de una o más sustancias activas utilizadas para producir un medicamento de combinación fija.⁴²

Titular de Autorización de Comercialización (TAC): Persona o compañía en cuyo nombre se ha otorgado la autorización de comercialización. Es responsable de todos los aspectos del producto, con inclusión de la calidad y el cumplimiento de las condiciones de la autorización de comercialización. El titular de la autorización debe estar sujeto a las leyes del país que la otorgó, lo que usualmente significa, estar situado físicamente en ese país.⁴³

²⁸The Uppsala Monitoring Center (2013) Glossary of Terms Used in Pharmacovigilance. The Uppsala Monitoring Center, September 29, 2014 [online]. <http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>

²⁹ Idem.

³⁰FDA (2015) Glossary of Terms. US Food and Drug Administration, January 5, 2015 [online]. <http://www.fda.gov/forpatients/clinicaltrials/ucm410359.htm>

³¹The Uppsala Monitoring Center (2013) Glossary of Terms Used in Pharmacovigilance. The Uppsala Monitoring Center, January 5, 2015 [online]. <http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>

³²EMA (2010) EU Clinical Trials Register. European Medicines Agency, January 6, 2015 [online]. https://www.clinicaltrialsregister.eu/doc/EU_Clinical_Trials_Register_Glossary.pdf

³³The Uppsala Monitoring Center (2013) Glossary of Terms Used in Pharmacovigilance. January 5, 2015 [online]. <http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>

³⁴WHO (2014) Essential Medicines and Health Products: Pharmacovigilance. World Health Organization, February 3, 2014 [online]. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/

³⁵WHO (2009) Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). World Health Organization, September 29, 2014 [online]. http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf?ua=1

³⁶ Idem.

³⁷ Idem.

³⁸ Idem.

³⁹The Uppsala Monitoring Center (2013) Glossary of Terms Used in Pharmacovigilance. The Uppsala Monitoring Center, September 29, 2014 [online]. <http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>

⁴⁰ Idem.

⁴¹WHO (2004) The Health Academy Avoiding Tuberculosis – Self Study Program on Tuberculosis. World Health Organization, January 16, 2015 [online]. http://www.who.int/healthacademy/WHO_TB.pdf?ua=1

⁴²FDA (2010) Guidance for Industry - Drug Substance Chemistry, Manufacturing, and Controls Information. US Food and Drug Administration, December 12, 2014 [online]. <http://www.fda.gov/downloads/animalveterinary/guidancecomplianceenforcement/guidanceforindustry/ucm052498.pdf>

⁴³WHO (1998) Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products: A Manual for Drug Regulatory Authorities - Regulatory Support Series No. 005. World Health Organization, February 23, 2015 [online]. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2273e/10.html>

Acerca de la IFPMA:

La IFPMA representa a asociaciones y laboratorios farmacéuticos de investigación de todo el mundo. Los 2 millones de empleados de la industria farmacéutica de investigación, investigan, desarrollan y ofrecen medicamentos y vacunas que mejoran la vida de los pacientes en todo el mundo. Con sede en Ginebra, la IFPMA mantiene relaciones oficiales con las Naciones Unidas y aporta la experiencia de la industria para ayudar a que la comunidad sanitaria global encuentre soluciones que mejoren la salud mundial.

Fotografías

Portada: Crucell

Página 1: Eisai

Página 3: Lundbeck

Página 7: Novartis

Página 12: GlaxoSmithKline

**International Federation
of Pharmaceutical
Manufacturers & Associations**

Chemin Des Mines 9
P.O. Box 195
1211 Geneva 20
Switzerland

Tel: +41 22 338 32 00
Fax: +41 22 338 32 99

www.ifpma.org



IFPMA

ISBN 978-2-940498-45-1



9 782940 498451 >