

FARMACOVIGILANCIA



**Principios y consideraciones sobre
buenas prácticas de farmacovigilancia
para los medicamentos.**

Índice

- **Motivos para Informarse sobre la Farmacovigilancia**

- **Recopilación Reacciones Adversas (RA) y Detección de Señales**

- **Planes de Gestión de Riesgos y Elementos de Minimización en el Sistema de Farmacovigilancia**

- **Roles y Responsabilidades de las Partes Interesadas**

- **Detección de Señales a Nivel Mundial**

- **Resumen**

- **Glosario**

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.

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.



Recopilación Reacciones Adversas (RA) y Detección de Señales

Un pilar importante de la FV es la capacidad de relacionar la exposición con resultados adversos posibles.¹ Esto se realiza a través de un proceso denominado detección de señales. 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. Respetando esta premisa, se debe lograr que los medicamentos se pongan rápidamente a disposición de los pacientes que los necesitan. Es necesario que exista un balance 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 (ANMAT, en Argentina) 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 la recopilación y análisis de los datos adicionales generados con posterioridad a la autorización. Informa 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.² Además, la gran cantidad de notificaciones espontáneas recibidas convierten al análisis caso por caso y a la evaluación médica en un creciente

1 - Engelberg Center for Health Care Reform at Brookings, Developing Systems to Support Pharmacovigilance of

Biologic Products: Discussion Guide (Nov. 15, 2013) (Brookings Paper).

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

Herramienta importante de las autoridades sanitarias y de los laboratorios

Según la Disposición 5358/12, ANMAT define a las señales y alertas como la información comunicada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta. Las señales pueden generar, posteriormente, alertas, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información, siendo las alertas señales que se consideran lo suficientemente importantes como para ser comunicadas con cierta rapidez. Las señales pueden surgir a lo largo de toda la vida del producto, tanto en fases de desarrollo como en el período posterior a su comercialización. La detección de señales es un eslabón clave en la evaluación continua del perfil de seguridad de los medicamentos y para poder determinar el balance de riesgo-beneficio en el contexto poscomercialización. El objetivo principal de la detección de señales es garantizar la seguridad de los pacientes.

<https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/farmacovigilancia-solicitud-informacion.pdf>

desafío y, por lo tanto, se han desarrollado herramientas específicas que ayudan a identificar patrones en los datos (por ej. el análisis de desproporcionalidad).^{3,4} 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).

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.⁵ 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 el gráfico de la página 6. 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.

Ejemplos de Bases de Datos

WHO International Drug Monitoring Program Vigibase

US FDA ADR Reporting System for Pharmaceutical Products (FAERS)

3 Imenoff 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.

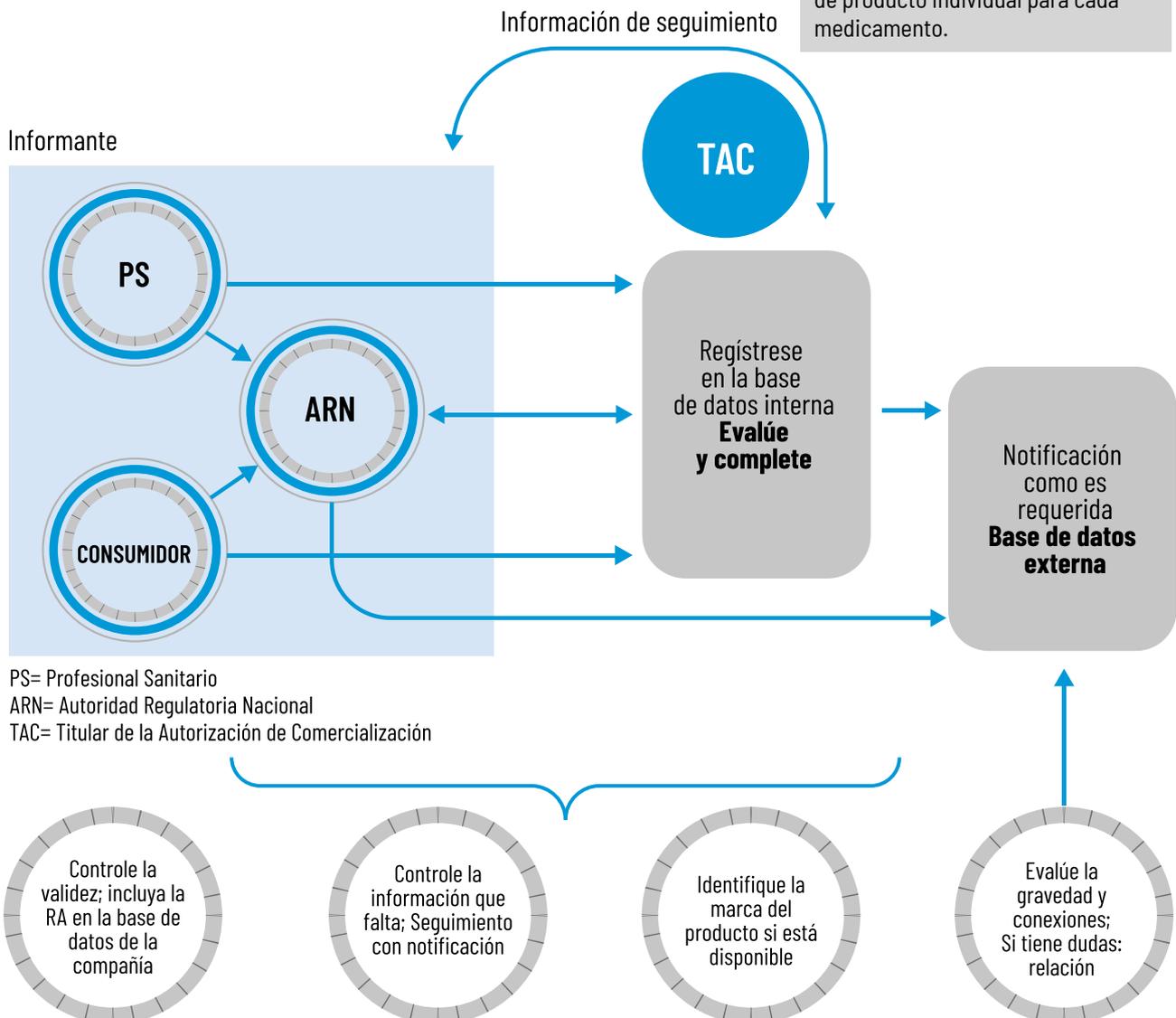
4 The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 1).

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

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 (prospecto, folleto de información al paciente), 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 el análisis estadístico adecuado para el conjunto de datos. La prueba de causalidad requerirá, en todos los casos, la generación de evidencia adicional.

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.
- Las autoridades sanitarias, las ARN (agencia reguladora nacional, en nuestro país ANMAT), los investigadores médicos y las compañías debe ser capaces de realizar análisis tanto a nivel de clase de producto como a nivel de producto individual para cada medicamento.



Fuente: MSD

Vía de notificación de una RA desde el informante hasta la base de datos final.

Planes de Gestión de Riesgos y Elementos de Minimización 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".¹

Usualmente, la compañía responsable de un medicamento 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.

En nuestro país, ANMAT requiere la presentación de PGR para casos particulares como ser vacunas, biológicos y moléculas nuevas.

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.

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.² Las medidas de mitigación de riesgos pueden incluir materiales educativos y programas que incluyen registros.

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.³

El éxito de un PGR reside en la posibilidad de identificar con

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.¹

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

1 - Annex IV, ICH-E2C(R2) Guideline.

2 - Giezen, 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.

3 - Por 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

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.

En Argentina, los Planes de Gestión de Riesgos (PGR) son un requerimiento regulatorio que se solicita para determinadas especialidades medicinales. El caso más representativo es la solicitud de un PGR cuando se autoriza una especialidad medicinal con un ingrediente farmacéutico activo nuevo. Se espera que a través del PGR se realice el monitoreo de seguridad de dicho medicamento durante la etapa de comercialización para detectar reacciones adversas en etapas tempranas y para prevenir la aparición de reacciones adversas. La Disposición 5358/2012 establece los lineamientos de presentación de los PGR, las partes que lo componen, los casos en que es necesario presentar un PGR y la obligatoriedad de presentar informes de PGR.

Los siguientes trámites de PGR se presentan a la Autoridad Regulatoria:

- Aprobación de PGR inicial en el contexto de registro de un producto biológico
- Aprobación de PGR inicial en el contexto de registro de una vacuna
- Aprobación de PGR inicial para una especialidad medicinal ya comercializada
- Modificación de PGR de cualquier especialidad medicinal que cuente con una versión previa de PGR aprobada por ANMAT

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.¹

1 - Edwards 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.

En términos generales, un riesgo se define como la probabilidad de un acontecimiento tras la exposición a un determinado agente. En el campo de la farmacovigilancia, dicho agente es el uso de un medicamento. Previo a la autorización de un medicamento, hay que determinar que su balance beneficio/riesgo sea favorable. Surge entonces la necesidad de desarrollar un instrumento o herramienta que contenga aquellas actividades dirigidas a detectar, prevenir, minimizar o evitar los riesgos de manera oportuna. Por ende, se establece el PGR, que se define como el documento que incluye información sobre el perfil de seguridad de los medicamentos o vacunas y que describe las medidas a tomar para monitorear, prevenir y minimizar los

riesgos.

En resumen, el PGR constituye una herramienta de farmacovigilancia, que permite el abordaje de problemas derivados del consumo de medicamentos, aplicando el marco regulatorio, utilizando perfiles epidemiológicos, accediendo al estudio de las condiciones que influyen en la salud de la población, permitiendo su interpretación al enfocarse en la trascendencia de los riesgos y no sólo en los daños asociados al uso de medicamentos.

Finalmente, definidas por el perfil de seguridad del medicamento, propuestas por el TARC o solicitadas por la Autoridad Sanitaria, las actividades de farmacovigilancia y minimización de riesgos deben

estar enfocadas en la protección de la población expuesta a los riesgos derivados del uso del producto.

La farmacovigilancia y las actividades de minimización de riesgos acompañarán al producto durante todo su ciclo de vida., así todos los medicamentos disponibles en el mercado deben ser monitoreados constantemente por sistemas de seguridad de medicamentos respaldados por servicios completos, legalmente compatibles y efectivos en cada etapa del ciclo de vida del medicamento.

- Manual de buenas prácticas de Farmacovigilancia edición Latinoamérica -

Roles y Responsabilidades de las Partes Interesadas

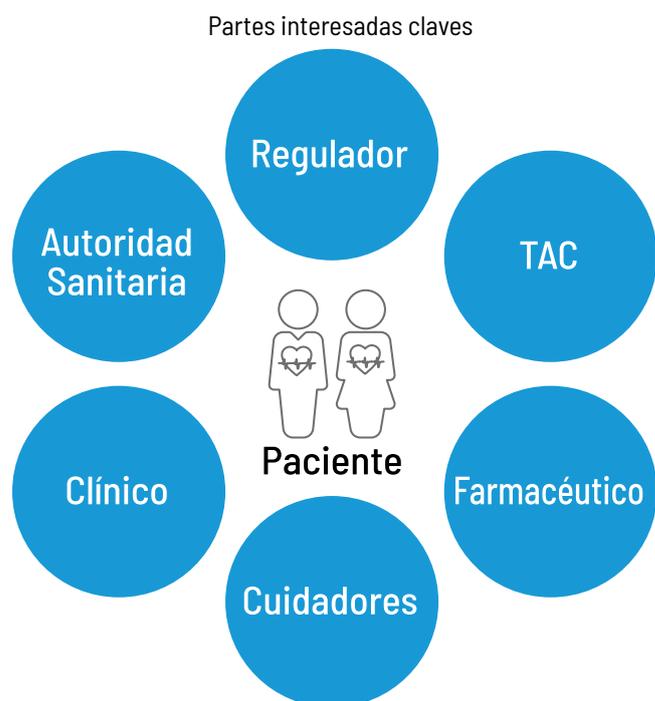
La diversidad global en la organización de los sistemas de salud pública implica que muchos países carezcan de las instalaciones, experiencia y recursos necesarios para FV.¹ La asistencia sanitaria primaria puede no ser proporcionada por personal con formación médica, sino por trabajadores locales entrenados 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) 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.

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



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. Argentina, como en muchas jurisdicciones, su responsabilidad está legislada.

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.²

Una forma directa y eficiente de proporcionar información esencial a los PS es incluir información y orientación en el etiquetado del medicamento (prospecto, folleto, envase en general). 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.

2 - https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/161918/9789243508276_spa.pdf;jsessionid=773C678EAF4CEF1DF597D31D6C3EA8D4?sequence=1

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 (incluyendo prospecto / folleto de información al paciente) 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 organizarán inspecciones de FV para asegurarse de que:

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

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. 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 debe contar con un sistema de FV establecido para asegurar el monitoreo completo del producto.¹

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

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.

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.



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. En figura de la página 6 se 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.¹ 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.

Los medicamentos, ofrecen beneficios considerables a los pacientes en todo el mundo. Los nuevos medicamentos 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, 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 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.

1 - 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.

Paciente
Epidemiología
 Evento Adverso
 Profesional Sanitario
Farmacovigilancia
 Autoridad Regulatoria Nacional
 Principios Claves **Señal**
 Trazabilidad

Los 4 elementos esenciales de una notificación de RA son:

- (1) Informante identificable
- (2) Paciente identificable
- (3) Reacción adversa
- (4) Producto sospechoso

Resumen

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.

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. Esta tendencia de involucrar al público 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.

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 y a nivel de producto individual.
- Procedimientos de análisis de información total.
- Buenas prácticas de comunicación.
- Entrenamiento.



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.¹

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).²

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.³

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.⁴

Farmacoepidemiología: Estudio del uso de los medicamentos y sus efectos en grandes poblaciones.⁵

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.⁶

Inmunogenicidad: Capacidad de una sustancia para desencadenar una respuesta o reacción inmunitaria indeseada o no anticipada.⁷

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.⁸

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.⁹

1 - The 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>

2 - Idem.

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

4 - The 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>

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

6 - 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/

7 - WHO (2009) Guidelines on Evaluation of Similar Biotechnological Products (SBPs). World Health Organization, September 29, 2014 [online]. http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf?ua=1

8 - Idem.

9 - Idem.

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.¹⁰

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.¹¹

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.¹²

Sistema Inmunitario: Sistema que protege al organismo contra sustancias extrañas y agentes patógenos, incluidos los virus y las bacterias.¹³

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.¹⁴

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.¹⁵

10 - Idem.

11 - The 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>

12 - Idem.

13 - WHO (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

14 - FDA (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>

15 - WHO (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>

