



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



COFEPRIS
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN
CONTRA RIESGOS SANITARIOS

I TALLER DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA

Gestión del riesgo: responsabilidad compartida

DrC Giset Jiménez López

Especialista de Farmacovigilancia.

CECMED - CUBA



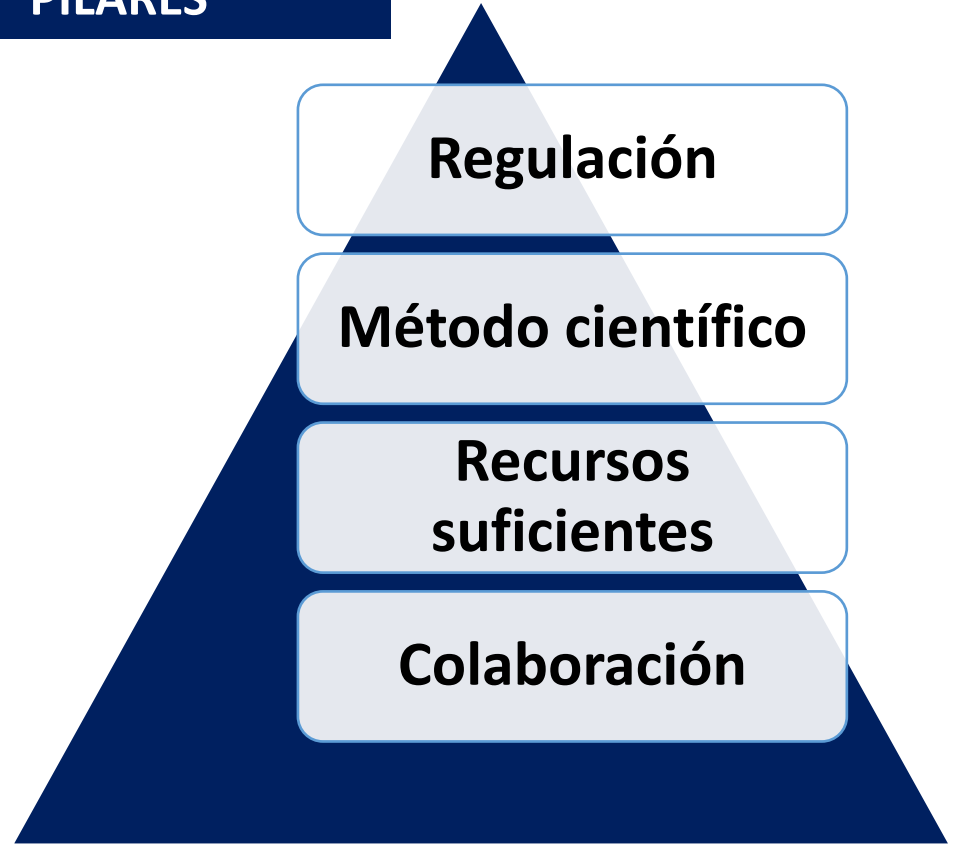
México, 20 Noviembre 2019

Farmacovigilancia



Octubre de 2004
Organización Mundial de la
Salud
Ginebra

PILARES



Recuadro 1 ¿Qué es la farmacovigilancia?

La OMS define «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.

Evaluación del balance
beneficio-riesgo

FV comienza (a trabajarse) antes de la autorización de un medicamento y continúa durante toda su “vida”





FARMACOVIGILANCIA POR ETAPAS

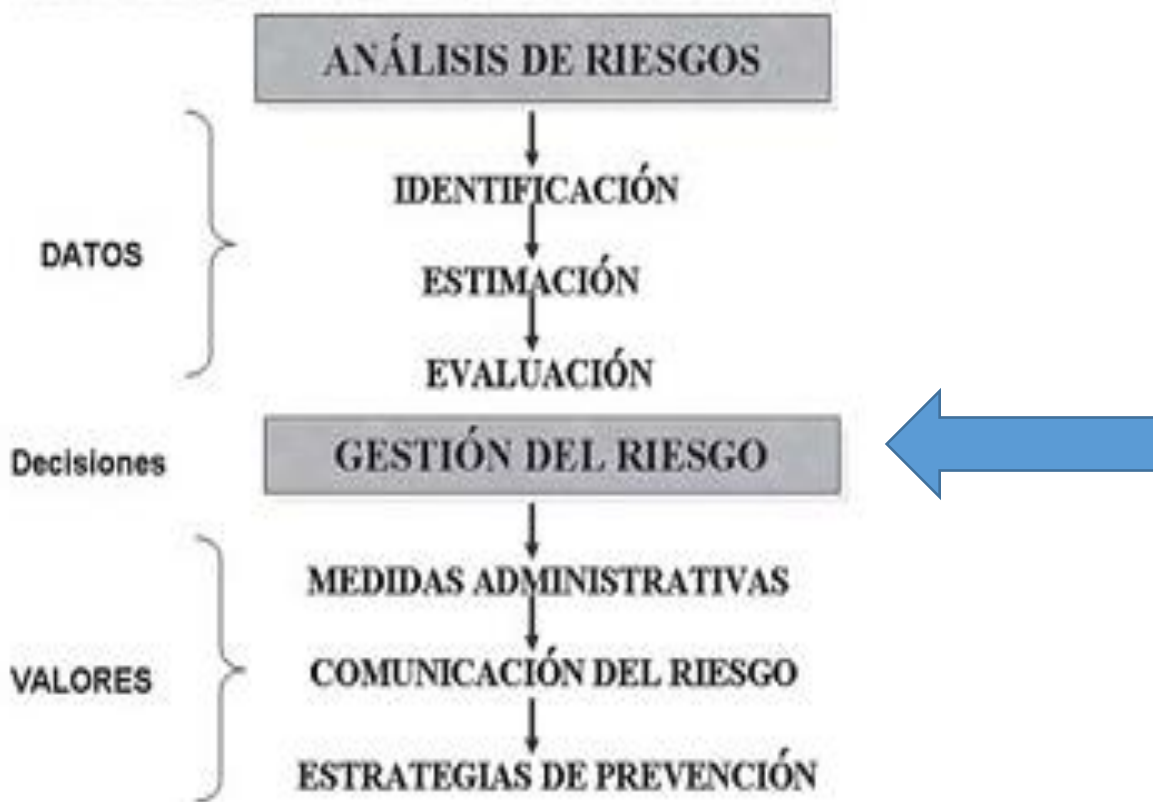


Fig. 8.3. Procesos que integran la Farmacovigilancia. (Modificado de: De Abajo, F. J., D. Montero, M. Madurga y R. Palop, «Análisis y gestión de riesgos en Farmacovigilancia. Organización de la Farmacovigilancia», *El ensayo clínico en España*, Ed. Científica Farmaindustria, Madrid 2001, 10: 161-190.)

Riesgo



- Es la probabilidad de ocasionar un **perjuicio**, que normalmente se expresa como un porcentaje o una razón, la **probabilidad de un suceso**.



- Es la aplicación **proactiva** de metodologías científicas para **identificar, evaluar, comunicar y minimizar** riesgos durante el ciclo de vida de los medicamentos, para **establecer y mantener** un perfil beneficio-riesgo **favorable** en pacientes.



Manejo del Riesgo

Manejo del Riesgo - Etapas



Detección

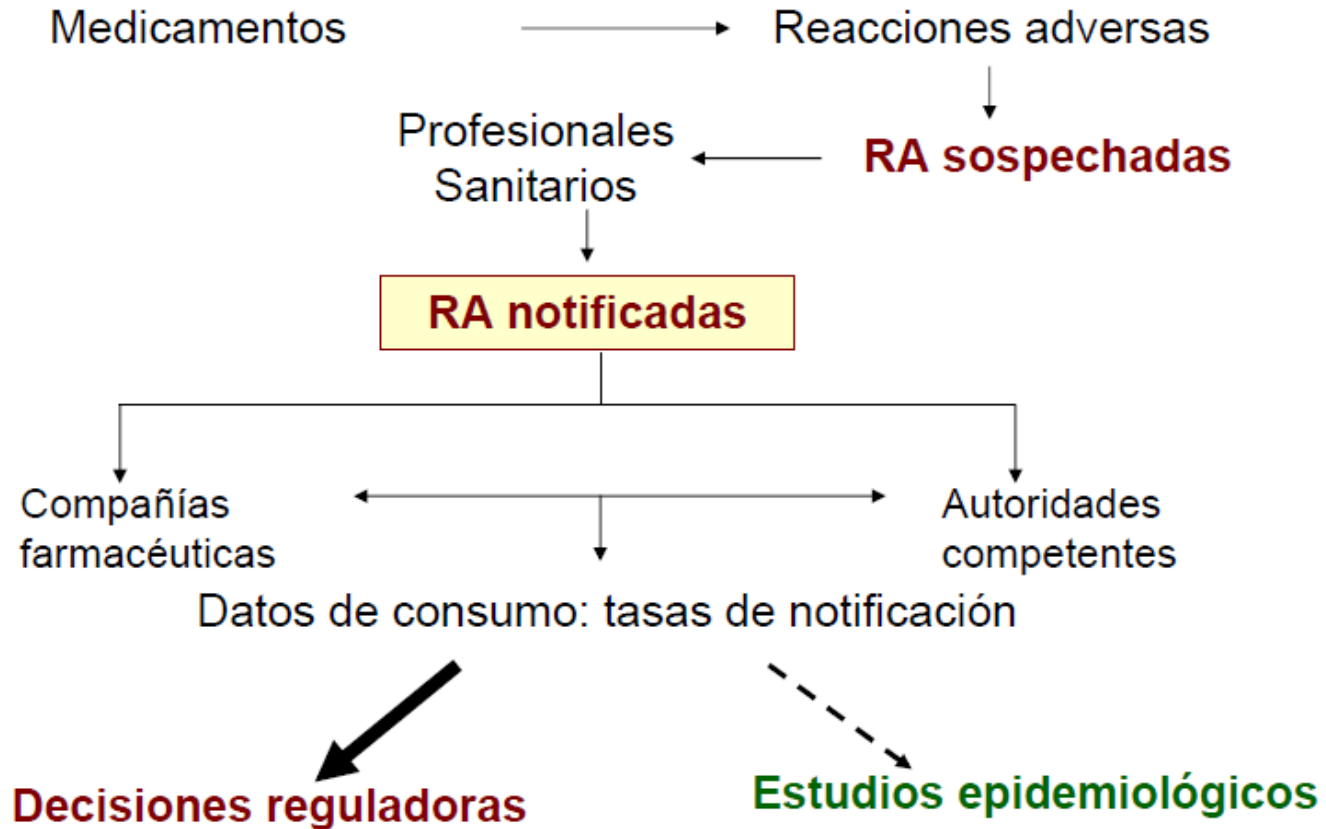
Evaluación

Minimización

Comunicación

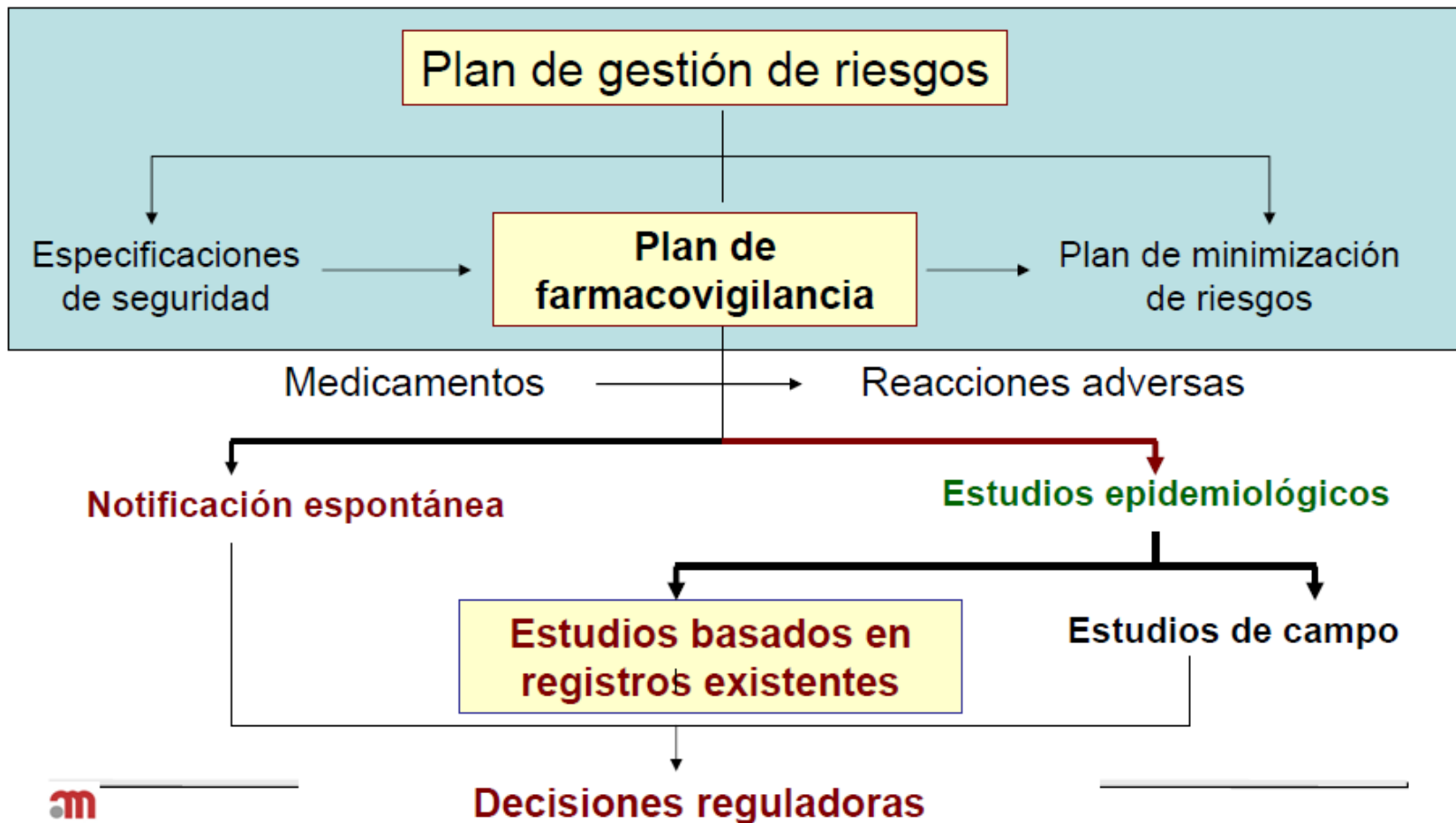
Modelos en Farmacovigilancia

Visión clásica: el modelo reactivo

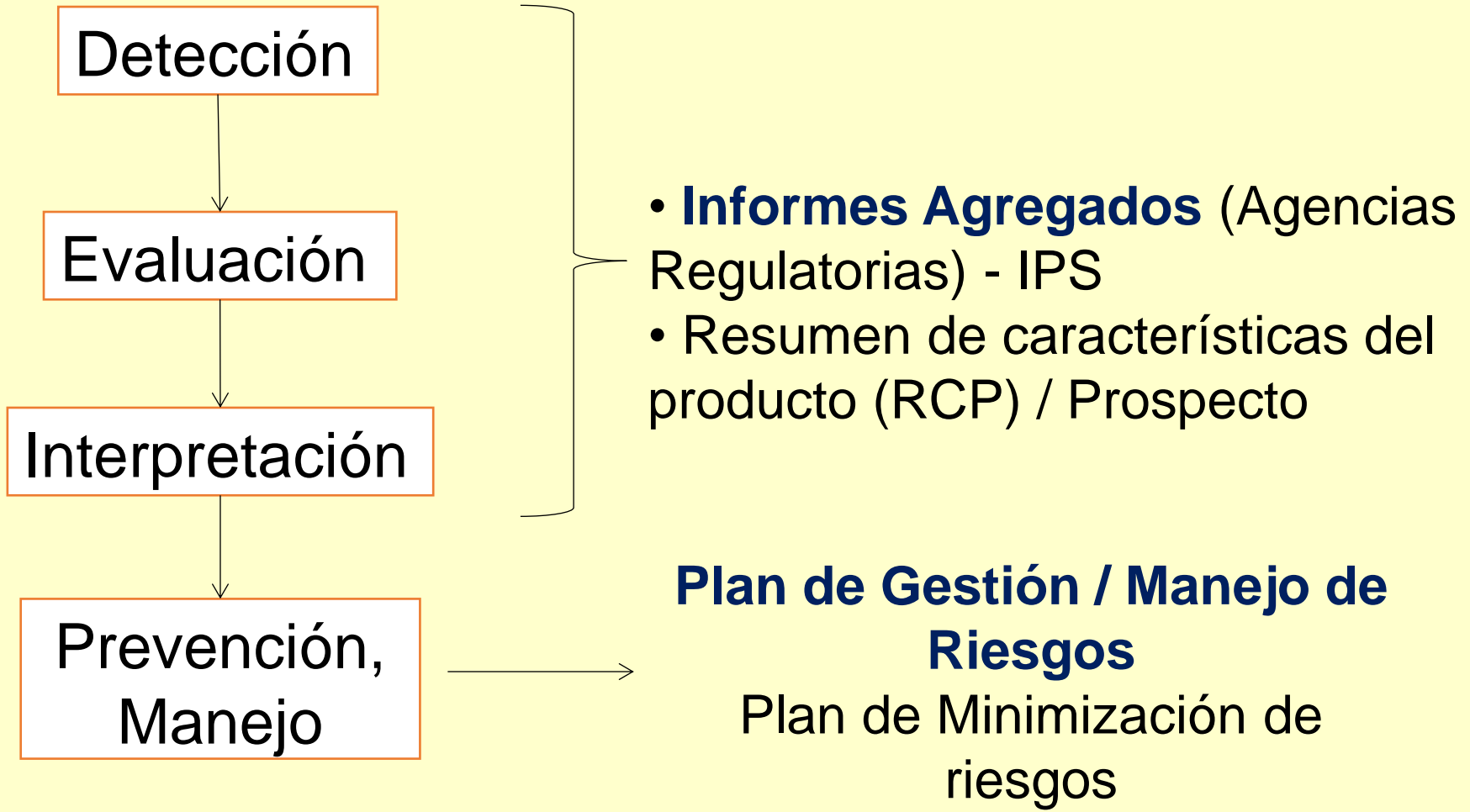


Modelos en Farmacovigilancia

Visión moderna: el modelo proactivo

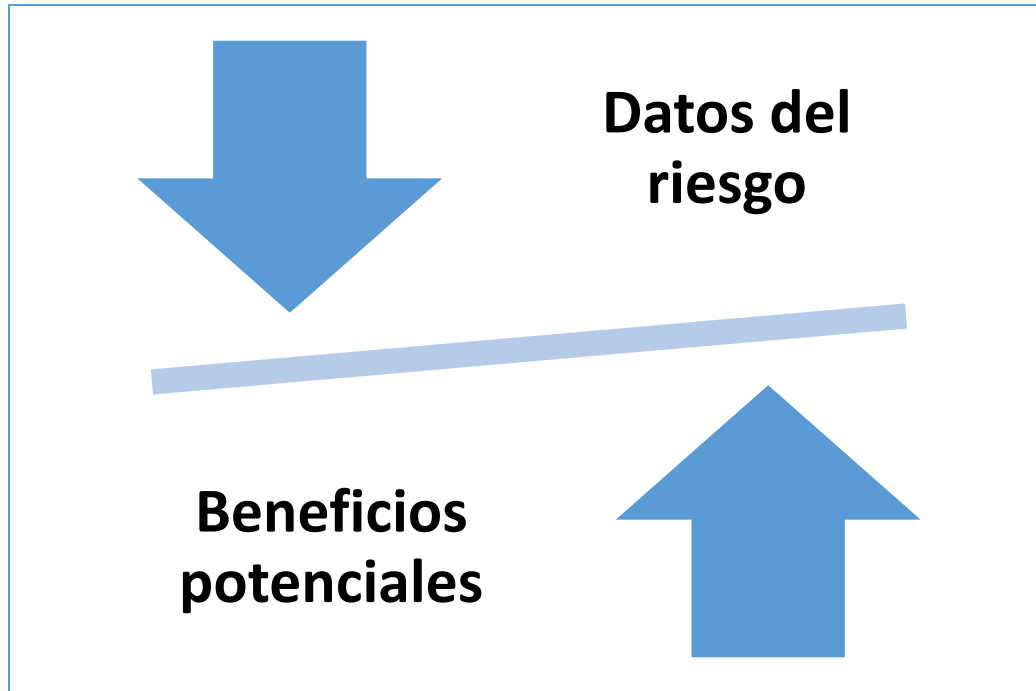


Farmacovigilancia



Medicamento, vacuna, dispositivos médicos

Evaluación del Riesgo



Riesgos y beneficios de
alternativas terapéuticas

RELACIÓN BENEFICIO-RIESGO

1. Difícil cuantificar
2. Establecer límite entre lo aceptable de lo inaceptable, fuera del ámbito de cada individuo

Tres dimensiones clave

Edwards et al., 1996

- Gravedad (*Seriousness*)
 - De las RAM
 - De la enfermedad (tratada y no tratada)
- Duración
 - De las RAM
 - De la enfermedad
 - De los efectos beneficiosos
- Frecuencia (incidencia)
 - De las RAM
 - De la enfermedad
 - Del tratamiento exitoso

Descripción de las dimensiones clave

	Alto	Medio	Bajo
Gravedad (<i>Seriousness</i>)	Mortal	Discapacitante	Incómodo
Duración	Permanente	Persistente	Temporal
Incidencia	Común	Infrecuente	Raro

- Recordar: esto se aplica a la enfermedad que está siendo tratada, cómo el fármaco modifica la enfermedad, y algunas RAM
- Puede ser cuantificado

Un método ideal debería...

- ... tener en cuenta tanto la frecuencia como la 'magnitud' (duración y gravedad)
- ... considerar efectos múltiples, i.e., varias RAM
- ... ser posible para evaluar un único fármaco o comparar varios fármacos
- ... considerar todas las fuentes de datos
- ... permitir la incertidumbre
- ... ser aplicable a la población o al individuo, según sea necesario

UMC tiene un método en fase piloto



- ... ser transparente!

Métodos antiguos, ejemplos

- Número-necesario-para-tratar (NNT) y número-necesario-para-dañar (NND) (*/harm, NNH*) (Laupacis et al., 1988; Mancini et al., 1999)
 - Efecto beneficioso único, efecto adverso único
 - Principalmente útil para un único EC aleatorizado
- "Regla de Tres" (Edwards et al., 1996)
 - Tres dimensiones (gravedad, frecuencia, duración)
 - Enfermedad, efecto del fármaco en la enfermedad, efectos adversos
 - Tres efectos adversos más graves y más frecuentes

Métodos más complejos, ejemplos

- Basado en análisis de decisiones (p.ej., Mussen et al., 2007; Felli et al., 2009)
 - En su mayor parte basado en criterios: definir la jerarquía de criterios relevantes; evaluar la importancia relativa de estos criterios; y puntuar a los fármacos diferentes en los criterios
- Basado en modelos estadísticos
 - Modelos "Global" (p.ej., Sutton et al., 2005)
 - Simulaciones basada en Pacientes (p.ej., van Staa et al., 2008)

... y el ganador es?

- Ningún método ha conseguido aún un uso generalizado
 - Ámbito Académico
 - Ámbito Regulator

¡Se toman decisiones – con o sin métodos!

- Una nueva solicitud de medicamento debe autorizarse – o no
- Con un nuevo problema de seguridad se ha de actuar – o no
 - Notificaciones espontáneas tienen un impacto sustancial (p.ej., Clarke et al., 2006; Olivier et al., 2006)

EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN BENEFICIO-RIESGO

FUENTES DE INFORMACIÓN

- ↓ *notificación espontánea*
- ↓ *ensayos clínicos*
- ↓ *estudios epidemiológicos*
- ↓ *estudios de farmacología clínica*
- ↓ *estudios pre-clínicos*
- ↓ *datos de literatura*
- ↓ *datos farmacéuticos*
- ↓ *datos de utilización (cuanti y cualitativa)*



Evaluación del riesgo

Valorar toda la evidencia disponible

- 1. Características de la reacción (naturaleza, duración, gravedad)**
2. Características del medicamento (farmacocinética y farmacodinamia)
3. Características del tratamiento
4. Características del paciente (comorbilidad, polifarmacia)
5. ¿Efecto de clase?
- 6. Relación de causalidad**
7. Estimación de la magnitud del riesgo: tasa notificación, estudios formales (validez de estos estudios)

Evaluación global de la seguridad

Análisis crítico de la relación riesgo/beneficio

- Cambios en las características de las **reacciones referenciadas** (gravedad, desenlace, población diana).
- Reacciones adversas **graves no referenciadas**, desde la perspectiva de los reportes acumulados.
- Reacciones adversas **no graves no referenciadas**.
- Reacciones/eventos adversos de baja frecuencia de aparición (**raros**).
- El **incremento en la frecuencia** de reporte de reacciones adversas referenciadas.
- Explicar claramente cualquier **situación nueva** de seguridad (interacciones, manejo de sobredosis, abuso o mal uso, experiencia positiva o negativa en el embarazo y lactancia, experiencia en grupos especiales y tratamiento prolongado).
- **Medidas adoptadas o recomendadas-**

EVALUACIÓN DEL BENEFICIO

↓ *Epidemiología y curso natural de la enfermedad.*

↓ *Resultado potencial del tratamiento*

- prevención de la enfermedad o su recurrencia
- tratamiento de enfermedad aguda
- tratamiento sintomático de enfermedad autolimitada
- disminuir riesgo complicaciones enfermedades crónicas
- tratamiento sintomatología crónica incapacitante
- disminución o retraso morbilidad/mortalidad

↓ *Lugar del medicamento en la terapéutica*

Relación beneficio-riesgo

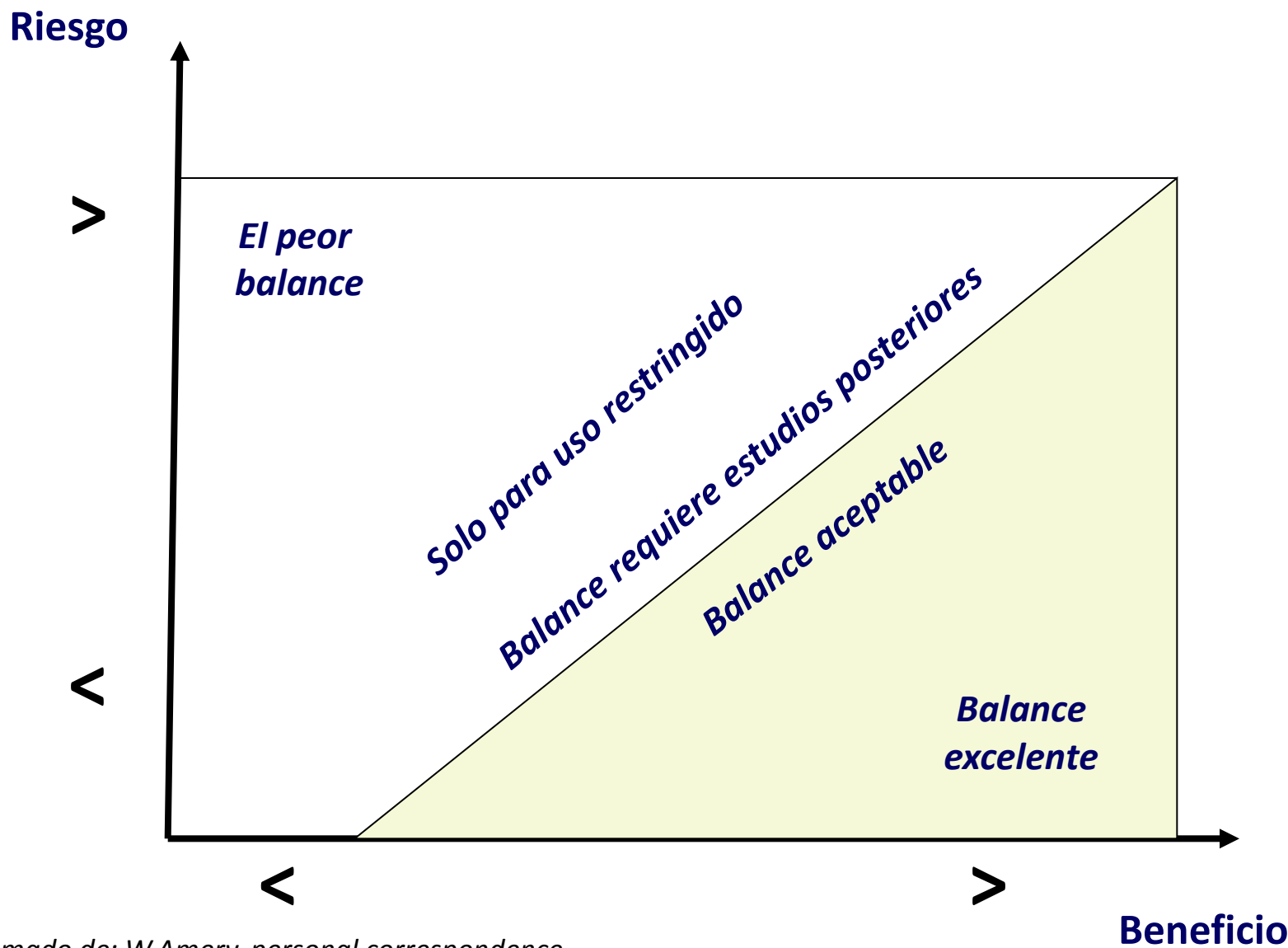
Es un **JUICIO DE VALOR:**

- probabilidad y grado de beneficio esperado
- probabilidad y grado de daño para la población

Principios de evaluación

1. Análisis de todos los datos y transparencia
2. Seguir una metodología
3. Distinguir de problemas de calidad
4. Revisar la totalidad del perfil beneficio/riesgo del producto, a la luz de las opciones terapéuticas y no restringirlo a la señal que motivó la evaluación.
5. Impacto potencial en la salud pública

Espectro relación beneficio-riesgo



Evaluación de la relación beneficio-riesgo

ANÁLISIS DE OPCIONES

Riesgo **aceptable** en todas las condiciones de uso

- Incluir información en la ficha técnica y prospecto
- Adopción de medidas adicionales para prevenirla

Riesgo **inaceptable** en todas las condiciones de uso

- Retirada del mercado (inmediata o progresiva)

Riesgo solo **aceptable en determinadas condiciones**

- Restricción de indicaciones terapéuticas y de prescripción
- Introducción de nuevas contraindicaciones
- Restricción a ciertos grupos de población
- Realización de pruebas clínicas o analíticas

Gestión del riesgo

Medidas administrativas

- Observar
- Iniciar estudios en grupos independientes
- Planificar recursos

Comunicación del Riesgo

- Nota informativa a las instituciones, los profesionales , la Industria farmacéutica y los pacientes

Prevención del Riesgo

- Capacitación a profesionales
- Campañas de uso racional de antimicrobianos a los pacientes

Ideas clave

1. La evaluación de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos es una labor crucial de las agencias de regulación de medicamentos.
2. Las opiniones de expertos han sido hasta ahora la manera más factible de evaluar todas las pruebas y considerar si los efectos beneficiosos de los fármacos justificarían los posibles efectos adversos de los mismos. Este proceso, aunque se presume riguroso e imparcial, tiene un alto componente subjetivo.
3. La cuantificación del balance beneficio-riesgo tiene un solo objetivo: maximizar los beneficios de las opciones terapéuticas y proteger a las poblaciones de riesgos innecesarios.
4. Existen hoy en día múltiples iniciativas para dotar al proceso de evaluación de la relación beneficio-riesgo de una mayor objetividad y transparencia. Y ello pasa por incorporar la cuantificación de los beneficios y de los riesgos, y utilizar medidas que los integren (efectos netos). La tarea es, no obstante, ardua porque en muchas ocasiones se trata de comparar acontecimientos de índole diferente.

Ejemplo: Nimesulida...

- **Antiinflamatorio no esteroideo**
- **Nimesulida – daño hepático fatal** **RR = 2.4**
IC (2.1 – 4.5)
- En el año 2002, Finlandia y España retiraron el fármaco del mercado debido a reportes de daño hepático severo.
- Otros 2 casos mortales fueron reportados en Francia al mismo tiempo.
- Irlanda y Singapur decidieron retirar la nimesulida del mercado en el 2007.

**Si tuvieramos este medicamento en nuestro mercado,
sería necesario una evaluación beneficio-riesgo?**



Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs

Giuseppe Traversa, Clara Bianchi, Roberto Da Cas, Iosief Abraha, Francesca Menniti-Ippolito, Mauro Venegoni

Department of Epidemiology, National Institute of Health, Viale Regina Elena 299, 00161 Rome, Italy

Giuseppe Traversa
senior epidemiologist
Clara Bianchi
statistician

Roberto Da Cas
data manager

Francesca Menniti-Ippolito
senior epidemiologist

Regional Health Authority of the Umbria Region, 06124 Perugia, Italy

Iosief Abraha
epidemiologist

Department of Internal Medicine, Fatebenefratelli Hospital, 20121 Milan, Italy
Mauro Venegoni
head

Correspondence to:
G Traversa
giuseppe.traversa@iss.it

BMJ 2003;327:18-22

Abstract

Objective To estimate the risk of acute hepatotoxicity associated with nimesulide compared with other non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Design Retrospective cohort and nested case-control study.

Setting Umbria region, Italy.

Participants 400 000 current, recent, and past users (almost 2 million prescriptions) of non-steroidal anti-inflammatory drugs between 1 January 1997 and 31 December 2001.

Main outcome measures Admissions to hospital for acute non-viral hepatitis and incidence of all hepatopathies and liver injury among users of nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Results Current use of non-steroidal anti-inflammatory drugs was associated with a 1.4 (95% confidence interval 1.0 to 2.1) increased risk of hepatopathy compared with past use. In current users of nimesulide the rate ratio for all hepatopathies and more severe liver injury was 1.3 (0.7 to 2.3) and 1.9 (1.1 to 3.8), respectively.

Conclusion The risk of liver injury in patients taking nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs is small.

ibuprofen—but prescription only non-steroidal anti-inflammatory drugs are often purchased privately.

Drug use was defined as current according to the duration of the prescription (in defined daily doses) plus two weeks; recent for the 90 days after the end of the current period; and past use for the days up to 12 months after the prescription date. If a new prescription of the same drug occurred during the current period, time of use continued to accumulate in the particular category. When different non-steroidal anti-inflammatory drugs were dispensed in consecutive overlapping intervals of current use, time after the new prescription was allocated to the mixed use category.

Potential cases were all admissions to hospital for acute non-viral hepatitis. Codes were retrieved for main or secondary diagnoses according to ICD-9 (international classification of diseases, 9th revision) from the regional archive of hospital discharges: hepatitis, unspecified (573.3), acute and subacute necrosis of liver (570), other specified disorders of biliary tract (576.8), other specified disorders of liver (573.8), unspecified disorders of liver (573.9). No information was available on patients admitted to hospital outside the Umbria region.

Information on medical history, concomitant clinical conditions, drug use during the six weeks before

Table 3 Incidence of admissions to hospital for hepatopathy, and rate ratios among current users of nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs by severity of hepatopathy

Events	No of events*	Rate per 100 000 person years†	Adjusted rate ratio‡ (95% CI)
All hepatopathies (n=42)			
Nimesulide	17	35.2	1.3 (0.7 to 2.3)
Other non-steroidal anti-inflammatory drugs	29	28.3	1
Liver injury (n=33)§			
Nimesulide	16	33.1	1.7 (0.9 to 3.3)
Other non-steroidal anti-inflammatory drugs	20	19.5	1
More severe liver injury (n=28)¶			
Nimesulide	14	29.0	1.9 (1.1 to 3.8)
Other non-steroidal anti-inflammatory drugs	16	15.6	1

All hepatopathies includes abnormal liver function and liver injury.

*Patients who received both nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs during current period (mixed use) are counted in both groups.

†Person years of exposure to nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs are 48 294 and 102 536, respectively.

‡Adjusted for age and sex.

§Twice upper limit of normal range

¶Five times upper limit of normal range

During 1997-2001 we carried out a retrospective cohort study in the Umbria region of Italy, with a population of around 835 000

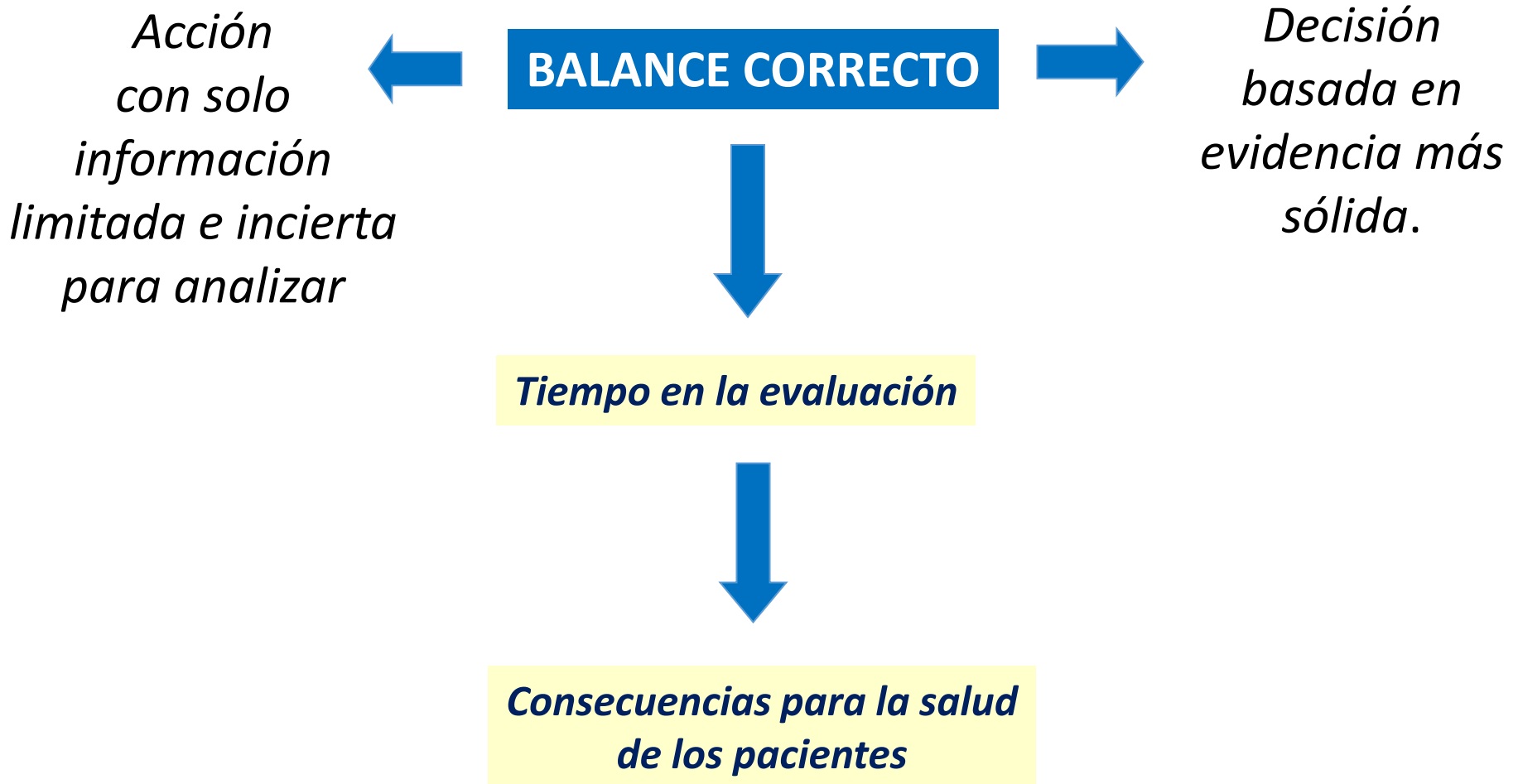
Actividades de Minimización

- Provisión de **información**:
 - Prospectos, folletos (actividades de rutina)
 - Material educativo (actividad adicional)
- Control de uso:
 - **Condición de venta**
 - Cómo? Venta bajo receta, archivada
 - Dónde? Uso hospitalario, no comercializada en farmacias
 - Quién? Especialista
 - Control **de dispensación**
 - Control de cantidad de comprimidos por receta, tiempo de validez de la receta
 - Consentimiento informado
 - Programas de acceso restringido
 - Registro de paciente



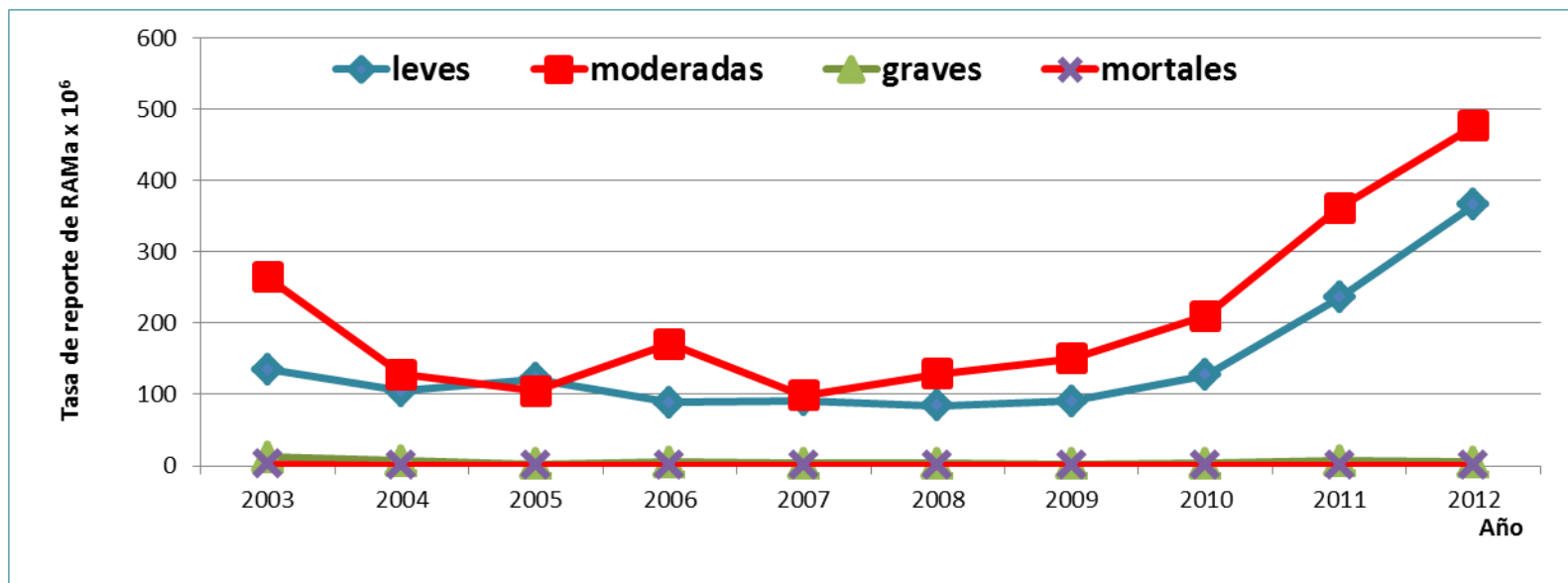
Evaluación de la efectividad de las medidas e intervenciones

RETO - REGULACION DE FARMACOS



Ejemplo / Cuba
RELACIÓN BENEFICIO RIESGO DE LOS
ANTIMICROBIANOS

Evaluación del riesgo de los antimicrobianos en Cuba



Tasas de reporte de RAMa por 10⁶ habitantes según intensidad. Cuba, 2003-2012

Tabla 4. Intensidad de las RAMa según grupo farmacológico. Cuba, 2003-2012

Intensidad	Grupo farmacológico								Total	
	Antibacterianos		Antiparasitarios		Antimicóticos		Antivirales		n = 40 391	
	n = 34 919		n = 3 350		n = 1 080		n = 1 042			
	No	(%)	No	(%)	No	(%)	No	(%)	No	(%)
Leve	13 493	(38,6)	1 560	(46,6)	567	(52,5)	623	(59,8)	16 243	(40,2)
Moderada	20 814	(59,6)	1 781	(53,2)	508	(47,0)	414	(39,7)	23 517	(58,2)
Grave	534	(1,6)	8	(0,2)	3	(0,3)	5	(0,5)	550	(1,4)
Mortal	78	(0,2)	1	(0,0)	2	(0,2)	-	-	81	(0,2)

Evaluación del riesgo de los antimicrobianos en Cuba

Tabla 5. Intensidad de las RAMa según la edad. Cuba, 2003-2012

Edad	Intensidad de las RAMa							
	leve		moderada		grave		mortal	
	No	(%)	No	(%)	No	(%)	No	(%)
Menores 1 año	823	(5,1)	742	(3,2)	28	(5,1)	8	(9,9)
1-4 años	1 846	(11,4)	1 613	(6,9)	31	(5,6)	1	(1,2)
5-19 años	1 705	(10,5)	3 985	(16,9)	63	(11,5)	6	(7,4)
20-59 años	10 316	(63,5)	13 581	(57,7)	366	(66,5)	53	(65,4)
60 años y más	1 553	(9,5)	3 596	(15,3)	62	(11,3)	13	(16,1)
Total	16 243	(100,0)	23 517	(100,0)	550	(100,0)	81	(100,0)

Evaluación del riesgo de los antimicrobianos en Cuba

Evitabilidad de las RAMa según grupo farmacológico. Cuba, 2003-2012.

	Grupos Farmacológicos								Total RAM	
	Antibacterianos n = 34 919		Antiparasitarios n = 3 350		Antimicóticos n = 1 080		Antivirales n = 1 042		n = 40 391	
	No	(%)	No	(%)	No	(%)	No	(%)	No	(%)
No evitables	27429	(78,6)	3134	(93,6)	933	(86,4)	1009	(96,8)	32505	80,4
Evitables	7490	(21,4)	216	(6,4)	147	(13,6)	33	(3,2)	7886	19,6

Motivos de evitabilidad

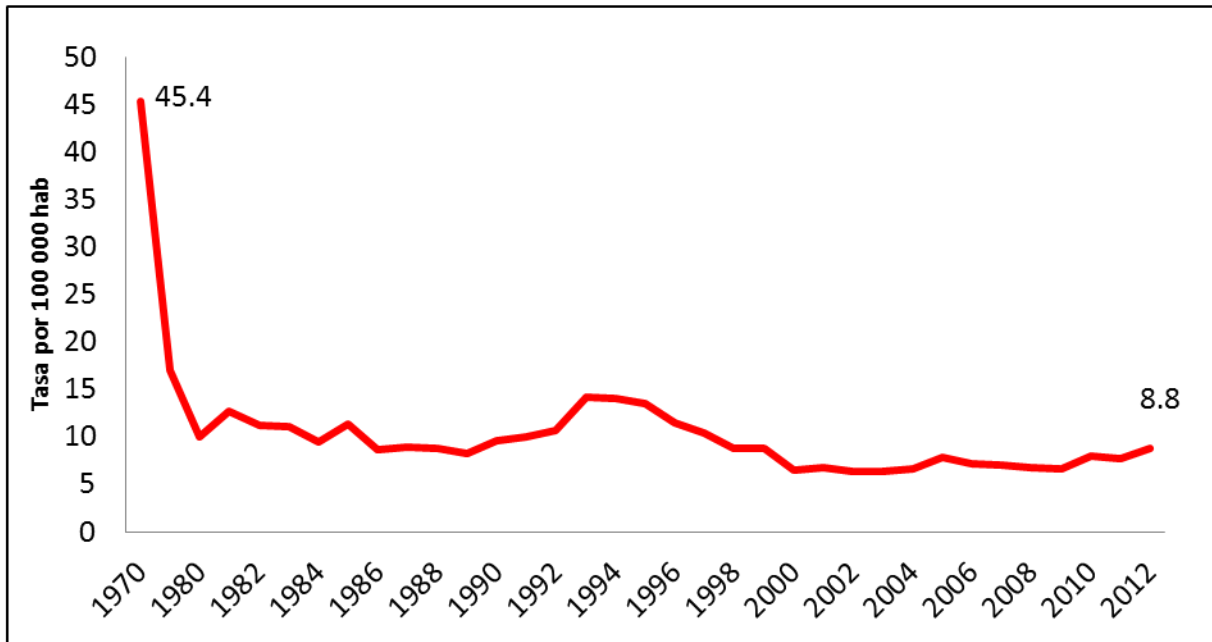
Indicación inadecuada (46,9%)

Esquema terapéutico incorrecto (40,4%)

Automedicación (1,6%)

88 graves (16,0%)
11 mortales (13,6%)

Evaluación del beneficio de los antimicrobianos en Cuba.



Tasa de mortalidad por enfermedades infecciosas y parasitarias (A00-B99) por 100 000 hab. Años seleccionados 1970– 2012.

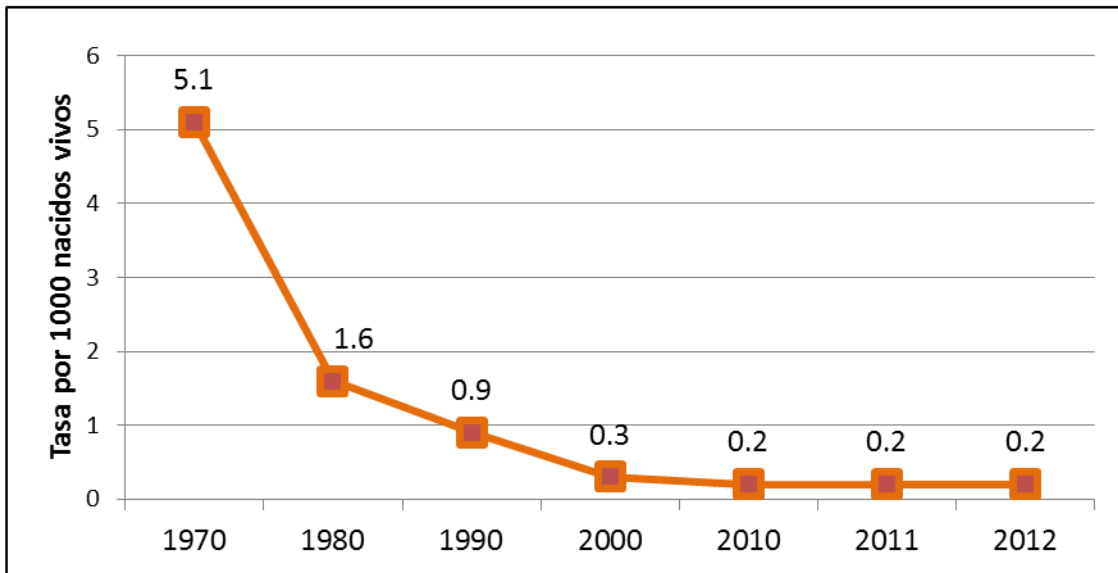
Fuente: Anuario estadístico, 2012

Mortalidad por algunas enfermedades de declaración obligatoria. 1970, 1980, 2000, 2011-2012.

Fuente: Anuario estadístico, 2012

	Tasa por 100 000 habitantes				
Fiebre tifoidea	0.0	0.0	0.0	-	-
Tuberculosis	7.3	1.4	0.4	0.3	0.3
Difteria	0.0	-	-	-	-
Tétanos	0.9	0.1	0.0	-	0.0
Poliomielitis aguda	-	-	-	-	-
Sarampión	0.5	0.0	-	-	-
Paludismo*	-	0.0	-	-	0.0
Sífilis	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
Tos ferina	0.3	0.0	-	-	-

Evaluación del beneficio de los antimicrobianos en Cuba.

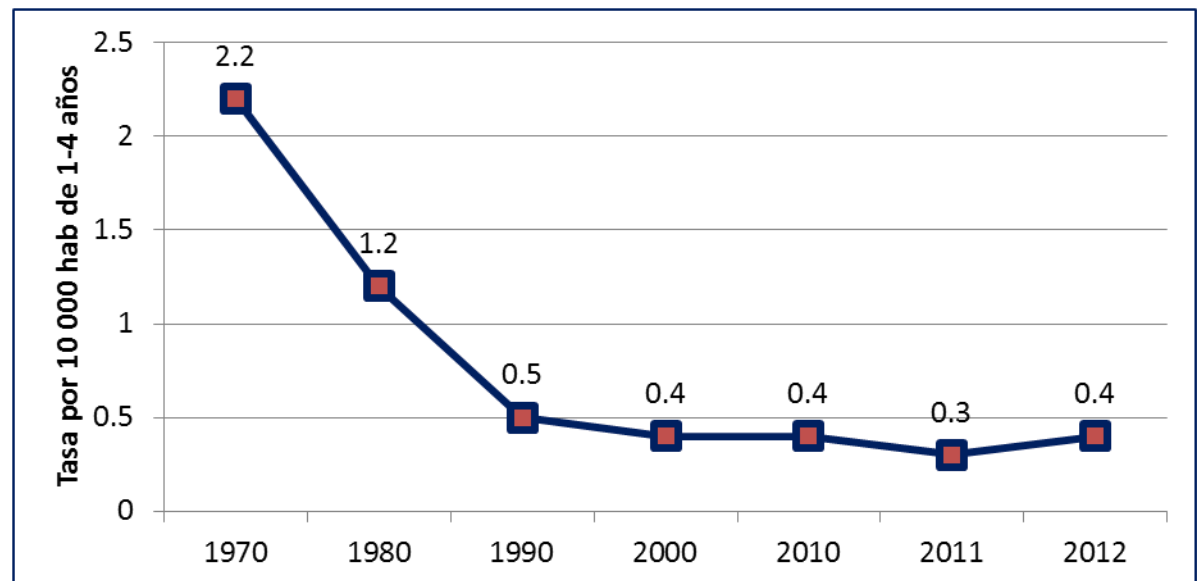


Tasa de mortalidad por influenza y neumonía, en menores de 1 año.
Años seleccionados.

Fuente: Anuario estadístico. 2011 - 2012.

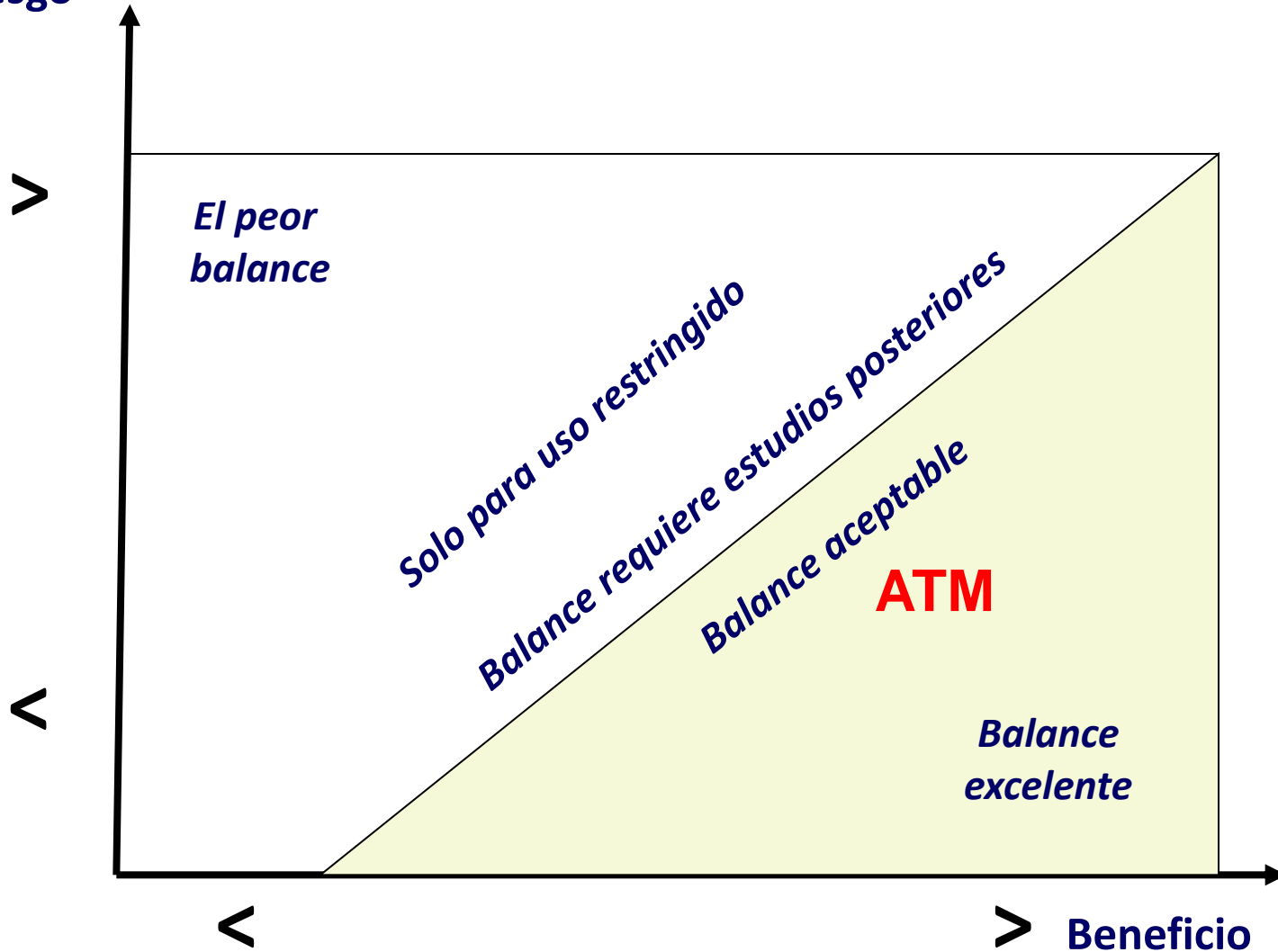
Tasa de mortalidad por influenza y neumonía, en niños de 1 - 4 años.
Años seleccionados.

Fuente: Anuario estadístico. 2011 - 2012.



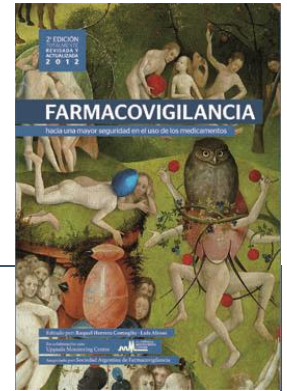
Evaluación de la relación beneficio-riesgo de los antimicrobianos en Cuba

Riesgo



DESAFIOS

- Conseguir una farmacovigilancia
 - Más eficaz
 - Más eficiente
 - Más proactiva
 - **Más científica (“evidence-based”)**
 - Más comprometida
 - Más transparente
- Poner énfasis en la prevención o minimización de riesgos



Manual de Buenas Prácticas de
FARMACOVIGILANCIA
Edición Latinoamérica

Dra. Rosa María Papale
Dr. Santiago Schiaffino
Farm. María Guadalupe García Darderes

