

Farmacovigilancia activa

y actividades adicionales en farmacovigilancia

Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos
Grupo de Farmacovigilancia - Marzo de 2021



La salud
es de todos

Minsalud

Comité Editorial

Diego Alejandro Gutiérrez Triana MD MSc
Editor principal

Grupo de Farmacovigilancia de la DMPB

Adriana Monsalve Arias MD Esp
Ana María Pedroza Pastrana QF MSc
Cristian Gómez Delgadillo QF
David Alejandro Alba Cruz Téc. Adm.
Diana Marcela Gil González IQ Esp
Liliana López Murcia MD MSc
Lorena Rodríguez Barrera QF MSc-c
María Constanza González Villarreal QF
María Victoria Urrea Duque IQ Esp
Tatiana Sierra Sánchez MD Esp MSc-c
William Saza Londoño QF Esp MSc

Diseño y Diagramación

Fredy Dulcey

Invimafv@Invima.gov.co
www.invima.gov.co



Resumen Ejecutivo

El siguiente documento busca brindar información que contribuya a situar de forma apropiada las actividades o ejercicios de farmacovigilancia en las categorías pasiva, activa, rutina o adicional, de acuerdo con la aplicación y los objetivos del programa de farmacovigilancia de una organización.

La información suministrada en este documento, proviene de guías publicadas por organizaciones de referencia en materia de farmacovigilancia, con miras a apoyar la armonización de esta terminología técnica y científica.

Para farmacovigilancia activa podemos encontrar la siguiente definición, compartida por dos instituciones de referencia como lo son el Consejo Internacional para la Armonización (ICH por sus siglas en inglés) en la guía E2E para la planificación en farmacovigilancia y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) en las

buenas prácticas de farmacovigilancia:

“La vigilancia activa, a diferencia de la vigilancia pasiva, busca conocer de manera más completa el número de eventos adversos en una población determinada, a través de un proceso continuo preorganizado. Un ejemplo de vigilancia activa es el seguimiento a pacientes tratados con un medicamento en particular, a través de un programa de gestión de riesgos. Pacientes prescritos con este medicamento a los cuales se les puede solicitar que completen un breve formulario de encuesta y den permiso para un contacto posterior. En general, es más factible obtener datos completos sobre los reportes de eventos adversos individuales a través de un sistema de vigilancia activa que a través de un sistema de notificación pasivo”.^{1,2}

En contraste la farmacovigilancia pasiva se

soporta en los reportes espontáneos enviados por profesionales de la salud y consumidores, y hace referencia a las actividades relacionadas con la gestión de estos, es decir, identificación, almacenamiento, detección de señales, métodos sistemáticos de evaluación, análisis de series de casos, reportes estimulados, etc.

En el marco de un sistema de manejo de riesgos, el plan de actividades en farmacovigilancia se divide en actividades de rutina que hacen referencia al ejercicio mínimo o primario basado en la vigilancia pasiva y en actividades adicionales basadas en vigilancia activa.

A modo de ejemplo a continuación se mencionan algunos métodos o diseños que son considerados actividades adicionales en farmacovigilancia (vigilancia activa).

1. ICH Harmonised tripartite guideline pharmacovigilance planning E2E.

2. European Medicines Agency Guideline on good pharmacovigilance practices.

Monitoreo de eventos ligados a la prescripción (PEM por sus siglas en inglés) (Monitoreo de eventos asociados al medicamento)

En este caso los pacientes se pueden identificar a partir de datos de prescripción de la información clínica. A continuación, se puede enviar un cuestionario de seguimiento a cada médico prescriptor o paciente a intervalos preestablecidos para obtener información sobre los resultados. En el cuestionario se puede incluir información sobre los datos

demográficos del paciente, la indicación del tratamiento, la duración del tratamiento (incluida la fecha de inicio), la dosis, los eventos clínicos y los motivos de la interrupción. El PEM tiende a usarse como un método para estudiar la seguridad justo después del lanzamiento del producto. Las limitaciones del monitoreo de eventos ligados a la prescripción

incluyen pérdidas sustanciales durante el seguimiento, duración relativamente corta del seguimiento, muestreo selectivo, informes selectivos y alcance limitado para estudiar productos que se utilizan exclusivamente en hospitales. Sin embargo, existe la oportunidad de recolectar información más detallada de los eventos adversos de un número mayor de médicos y/o pacientes.

Registros

Un registro es una lista de pacientes que presentan las mismas características; esta característica puede ser una enfermedad (registro de enfermedades) o una exposición específica (registro de medicamentos). Ambos tipos de registros, que solo se diferencian por el tipo de datos de los pacientes de interés, pueden recopilar una batería de información utilizando cuestionarios estandarizados de manera prospectiva. Los registros de enfermedades, como los

registros de discrasias sanguíneas, reacciones cutáneas graves o malformaciones congénitas, pueden ayudar a recopilar datos sobre la exposición al fármaco y otros factores asociados con una afección clínica. Un registro de enfermedades también podría usarse como base para un estudio de casos y controles que compare la exposición a medicamentos de los casos identificados en el registro y los controles seleccionados de pacientes con otra afección

dentro del registro o de pacientes fuera del registro.

Los registros de exposición (medicamentos) se dirigen a las poblaciones expuestas a medicamentos de interés (por ejemplo, el registro de pacientes con artritis reumatoide expuestos a terapias biológicas) para determinar si un fármaco tiene un impacto especial en este grupo de pacientes. Algunos registros de exposición abordan poblaciones específicas, como las mujeres embarazadas. Se puede realizar

un seguimiento de los pacientes a lo largo del tiempo e incluirlos en un estudio de cohorte para recopilar datos sobre eventos adversos mediante cuestionarios

estandarizados. Los estudios de una sola cohorte pueden medir la incidencia, pero, sin un grupo de comparación, no pueden proporcionar una prueba de

asociación. Sin embargo, pueden resultar útiles para la amplificación de señales, especialmente para resultados raros.

Estudio transversal

Los datos recopilados sobre una población de pacientes en un solo punto en el tiempo (o intervalo de tiempo) independientemente de la exposición o el estado de la enfermedad constituyen un estudio transversal. Este tipo de estudio se utiliza principalmente para recopilar datos para encuestas o análisis ecológicos.

Un inconveniente de los estudios transversales es que la relación temporal entre la exposición y el resultado no se puede abordar directamente, lo que limita su uso para la investigación etiológica a menos que la exposición cambie con el tiempo. Estos estudios se utilizan mejor para examinar la prevalencia de una

enfermedad en un momento determinado o para examinar las tendencias a lo largo del tiempo en las que se pueden capturar datos para puntos temporales en serie. Estos estudios también pueden usarse para examinar la asociación cruda entre exposición y resultado en análisis ecológicos.

Estudio de casos y controles

En un estudio de casos y controles, se identifican casos de enfermedad (o eventos). Los controles, o pacientes sin la enfermedad o evento de interés, se seleccionan de la población de origen que dio lugar a los casos. Los controles deben seleccionarse de tal manera que la prevalencia de exposición entre los controles represente la

prevalencia de exposición en la población fuente. A continuación, se compara el estado de exposición de los dos grupos utilizando la razón de posibilidades, que es una estimación del riesgo relativo de enfermedad en los dos grupos. Los pacientes pueden identificarse a partir de una base de datos existente o

utilizando datos recopilados específicamente para el estudio de interés. Si se busca información de seguridad para poblaciones especiales, los casos y controles se pueden estratificar según la población de interés (ancianos, niños, mujeres embarazadas, etc). Las grandes bases de datos existentes basadas en la población son un

medio útil y eficiente de proporcionar los datos de exposición y resultados médicos necesarios en un período de tiempo relativamente corto. Los estudios de casos y controles son particularmente útiles cuando el objetivo es investigar si existe una asociación entre un fármaco (o fármacos) y un evento adverso raro específico, así como para identificar factores de riesgo de eventos adversos. Los factores de riesgo pueden incluir afecciones como disfunción renal y hepática, que podrían modificar la relación entre la exposición al fármaco y el evento adverso. En condiciones específicas, un estudio de casos y controles puede proporcionar la tasa de incidencia absoluta del evento. Si se capturan todos los casos de interés (o una fracción bien definida de casos) en el área

de captación y se conoce la fracción de controles de la población de origen, se puede calcular una tasa de incidencia.

Cuando la población de origen para el estudio de casos y controles es una cohorte o zona de captación bien definida, es posible seleccionar una muestra aleatoria para formar la serie de control. En estas situaciones, debido a que se conocen las fracciones de muestreo de casos y controles, un estudio de casos y controles también puede proporcionar la tasa de incidencia absoluta del evento. El nombre "estudio de casos y controles anidado" se ha acuñado para designar aquellos estudios en los que el muestreo de control se basa en la densidad (por ejemplo, la serie

de control representa la distribución persona-tiempo de la exposición en la población fuente). La cohorte de casos también es una variante en la que el muestreo de control se realiza en aquellas personas que componen la población de origen independientemente del tiempo que hayan contribuido a la misma. También podría establecerse un enfoque de casos y controles como un esquema permanente para identificar y cuantificar los riesgos (vigilancia de casos y controles). Esta estrategia se ha seguido para enfermedades raras con una fracción de etiología relevante atribuida a medicamentos, incluidas discrasias sanguíneas o trastornos cutáneos graves.

Estudio de cohorte

En un estudio de cohorte, se hace un seguimiento de una población en riesgo de un evento de interés a lo largo del tiempo hasta la ocurrencia de ese evento. La información sobre el estado de exposición se conoce durante todo el período de seguimiento de cada participante del estudio. Un participante del estudio puede estar expuesto a un

medicamento en un momento durante el seguimiento, pero no expuesto en otro momento. Dado que se conoce la exposición de la población durante el seguimiento, se pueden calcular las tasas de incidencia. En muchos estudios de cohortes que involucran exposición a medicamentos, las cohortes de interés de

comparación se seleccionan sobre la base del uso de medicamentos y se les da seguimiento a lo largo del tiempo. Los estudios de cohortes son útiles cuando existe la necesidad de conocer las tasas de incidencia de eventos adversos además de los riesgos relativos de eventos adversos. También son útiles para la evaluación de

múltiples eventos adversos dentro del mismo estudio. Sin embargo, puede resultar difícil reclutar un número suficiente de pacientes que estén expuestos a un producto de interés (como un medicamento huérfano) o estudiar resultados muy raros. La identificación de pacientes para

estudios de cohortes puede provenir de grandes bases de datos automatizadas o de datos recopilados específicamente para el estudio en cuestión. Además, los estudios de cohortes se pueden utilizar para evaluar problemas de seguridad en poblaciones especiales

(ancianos, niños, pacientes con comorbilidades, mujeres embarazadas) mediante un muestreo ampliado de estos pacientes o estratificando la cohorte si existe un número suficiente de pacientes.

Estudios clínicos

Cuando se identifican riesgos importantes a partir de ensayos clínicos previos a la aprobación, ensayos clínicos adicionales pueden ser necesarios para evaluar la reacción adversa. En algunos casos, se pueden realizar estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos para determinar si un régimen de dosificación en particular puede poner a los pacientes en un mayor riesgo de eventos adversos. Las pruebas genéticas también pueden proporcionar pistas sobre qué grupo de pacientes podría tener un mayor riesgo de reacciones adversas. Además, en función de las propiedades farmacológicas y el uso esperado del medicamento en la práctica clínica, podría ser necesario realizar estudios específicos para

investigar las posibles interacciones fármaco-fármaco y las interacciones alimento-fármaco. Estos estudios pueden incluir estudios de farmacocinética poblacional y monitorización de fármacos terapéuticos en pacientes y voluntarios normales. A veces, los riesgos potenciales o los beneficios imprevistos en poblaciones especiales pueden identificarse a partir de ensayos clínicos con aprobación previa, pero no pueden cuantificarse por completo debido a los tamaños de muestra pequeños o la exclusión de subpoblaciones de pacientes de estos estudios clínicos. Estas poblaciones pueden incluir personas mayores, mujeres embarazadas, niños o pacientes

con trastornos renales o hepáticos. Los niños, las personas mayores y las personas con enfermedades comórbidas pueden metabolizar los medicamentos de forma diferente a los pacientes que suelen participar en los ensayos clínicos. Se pueden utilizar más ensayos clínicos para determinar y cuantificar la magnitud del riesgo (o beneficio) en dichas poblaciones.^{3,4}

En cuanto a las actividades de rutina que como se mencionó anteriormente se basan en vigilancia pasiva, se pueden mencionar las siguientes metodologías o acciones a modo de ejemplo.

3. ICH Harmonised tripartite guideline pharmacovigilance planning E2E

4. European Medicines Agency Guideline on good pharmacovigilance practices

- Recopilación, clasificación, evaluación y notificación de reportes espontáneos de efectos adversos.
- Detección de señales.
- Análisis de reportes observados versus esperados.

- Revisiones acumulativas de eventos adversos de interés.
- Cuestionarios de seguimiento a reacciones adversas específicas. Cuestionarios específicos usados para obtener información estructurada sobre sospechas de

reacciones adversas de especial interés notificadas.



