

FIFARMA

Retos Regulatorios, Desafíos Actuales y Oportunidades Crecientes para la Farmacovigilancia en Latinoamérica y el Caribe

Documento de Interés



La Farmacovigilancia (FV) es uno de los procesos esenciales para garantizar la seguridad de nuestros pacientes. Al ser una parte tan crítica del ciclo de vida de los medicamentos y vacunas, es un área sujeta a regulación estricta. La dinámica y entorno actual de la FV en Latinoamérica ha venido experimentando cambios en los requerimientos regulatorios que ameritan ser discutidos y analizados, así mismo, profundizar si estos cambios han agregado valor al sentido final que tiene esta actividad; la seguridad del paciente.

1. Regulaciones locales en materia de Farmacovigilancia y su armonización

Las actualizaciones de las regulaciones en FV han marcado cambios importantes en países como Brasil y Perú. Alineaciones a estándares ICH en el primero e implementación de las buenas prácticas de FV en el segundo con un componente adicional y único hasta el momento en la región; la certificación en Buenas Prácticas de FV que deben poseer todos los titulares de registro.

En el área de Centroamérica también ha habido actualizaciones e implementación de nuevas regulaciones. Por ejemplo. Entre los cambios más recientes se observan las regulaciones de El Salvador y Panamá. Ambas con una tendencia a armonizar algunos de los requerimientos a estándares internacionales. Por otra parte, también se cuenta con regulaciones pendientes de actualización.

Otro desafío al cuál se enfrentan los regulados es la interpretación que se puede dar a cada una de las normativas. Al dejar este espacio, la implementación por parte de los diferentes actores no está armonizada y genera un reto aún mayor a las autoridades de salud a la hora de realizar inspecciones a la implementación de las normas.

1.1. Del reporte de casos individuales y reportes agregados a las autoridades de la salud y sus desafíos

El reporte de casos individuales es la piedra angular para el quehacer diario en materia de FV. Si bien en algunos países de la región se ha venido avanzado en aspectos relacionados con el sometimiento de casos individuales, existen aún puntos a considerar para lograr una gestión óptima de este activo tan relevante.

Un aspecto en común es la implementación del cambio en formato de reporte; cambio de formatos locales y CIOMS principalmente a formato XML y el cargue de estos formatos a través de la interfaz e-reporting para la industria que ha desarrollado el Centro de Monitoreo de Uppsala y puesto a disposición para el uso de las agencias regulatorias, esto último en línea a la estrategia que dicho centro ha querido desarrollar en toda la región.

En Suramérica, el cambio de formato a XML y sometimiento de este a través de correo electrónico se venía presentando en Venezuela, Ecuador, Perú y Argentina, la implementación de la interfaz de e-reporting inició en México, Brasil seguido de Colombia para luego seguir en Perú, Venezuela y en el corto plazo se espera sea implementado en Ecuador y Argentina. Chile por el momento se mantiene con un formato de desarrollo local sin vislumbrar alineación con los demás países de la región, de la misma manera que Centroamérica y República Dominicana.

Si bien este cambio ha representado un salto enorme en el modo de sometimiento de casos individuales en post-mercado, significa sin duda alguna una eficiencia en el proceso tanto para los titulares como para las agencias reguladoras. No obstante, las adaptaciones en el formato XML que han venido solicitando algunas agencias (narrativa en español, campos adicionales, evaluación de causalidad según algoritmos como OMS o Naranja) han implicado cambios sustanciales en estándares internacionales que hasta el momento no dejan claro si aportan de forma importante al proceso de detección y análisis de señales.

El imponer el uso exclusivo de algoritmos como el de la OMS o Naranjo en la evaluación de causalidad de casos individuales no es del todo acertado ni conveniente dado que no existen metodologías únicas aceptadas globalmente con este propósito, descartar otro tipo de metodologías avaladas en guías internacionales no tiene ningún soporte o hacedero valido ni documentado; es plausible utilizar aquellas que sean reconocidas, ninguna se categoriza mejor que la otra, de hecho no se pueden interrelacionar. Debe ser valido utilizar un método reconocido, documentado y si las agencias se inclinan por aquellas que mas conocen o prefieren no debe ser un criterio para exigir algo en lo cual actualmente no hay consenso. ^{[1][2]}

Siguiendo por esta línea, continúan siendo un reto aspectos tales como los tiempos de sometimiento, en algunos países de la región incluso en aquellos que ya hicieron el cambio a formato XML se exigen tiempos muy cortos para el sometimiento de casos serios, (24, 72 horas) y si bien estas agencias buscan alineación con guías internacionales como la ICH, este punto debería ser revisado ya que la falta de alineación ocasiona reprocesos burocráticos que siguen sin agregar valor al análisis de casos.

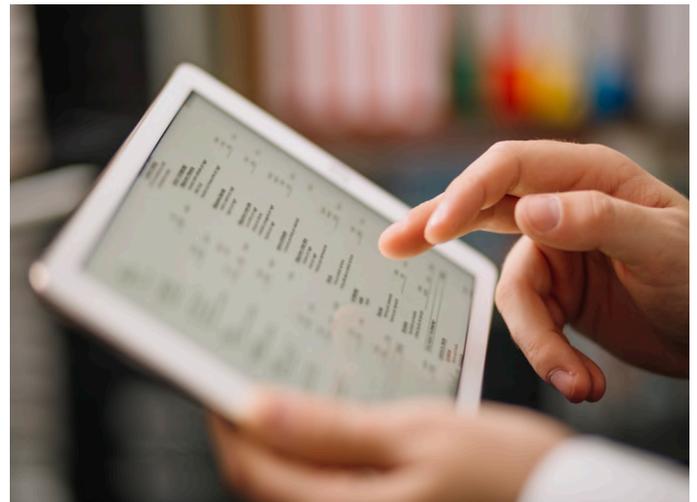
Nos referimos a tener que someter formatos locales o formatos CIOMS en borrador sólo con el fin de cumplir tiempos y posteriormente someter el formato XML cuando haya finalizado la evaluación por parte de equipos globales. El cambio de formato debe ir de la mano de un cambio o alineación también a tiempos estándar internacionales.

Otra tendencia detectada está relacionada a los datos mínimos necesarios para considerar que un reporte espontáneo sea válido. Algunas autoridades reguladoras están solicitando a las compañías que solo se sometan casos que cuenten con datos como iniciales y fechas de inicio de tratamiento, fecha del evento entre otras, que si bien es cierto permiten una mejor gestión de los datos, no siempre es una limitante para recolectar la información de seguridad, siempre y cuando la misma cuente con los cuatro criterios mínimos de validez.

Es importante reconocer las limitaciones que un reporte espontaneo tiene, sumado esto a que en la gran mayoría de veces la consecución de información adicional es infructuosa, no obstante,

el limitar el sometimiento de estos casos por carecer de esta información adicional, no es recomendable dada la importancia de estos dentro del análisis de señales.

Con respecto a la presentación de reportes agregados, si bien algunos países han venido actualizando su regulación a un documento más robusto que contemple las buenas prácticas de farmacovigilancia, tomando como referencia algunos elementos de ICH, persisten algunas inconsistencias en ciertos requerimientos.

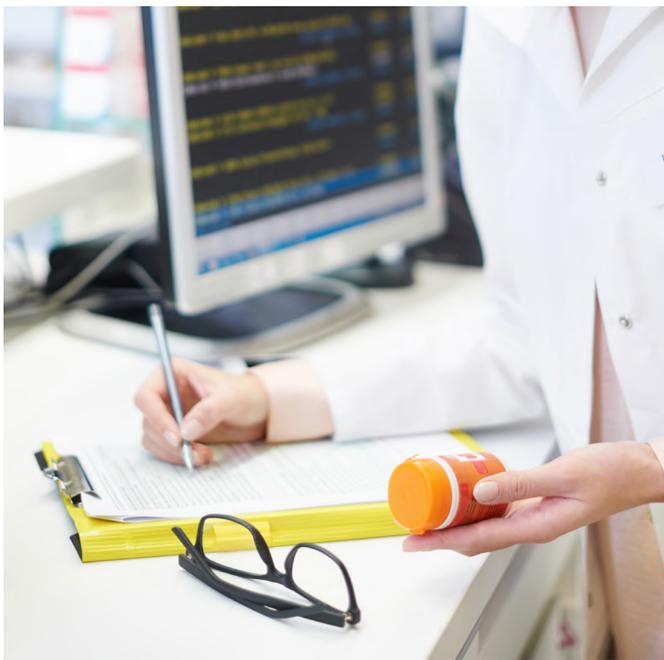


Como ejemplo de lo anterior se podría citar la presentación de informes periódicos de seguridad (PSUR, PBRER) y exigir la alineación de estos a las fechas de autorización locales de los productos en vez de la Fecha Internacional de Nacimiento o IBD por sus siglas en Ingles, además de análisis de los eventos presentados localmente. Cabe destacar que en algunos países en donde se exige aún esto, se someten casos individuales serios y no serios con un análisis de causalidad local exigido (algoritmo de OMS o Naranjo).

Exigir análisis de casos locales desvirtúa la finalidad de un reporte agregado cuando un producto se comercializa en muchos países ya que la información se analiza como un todo para un periodo dado y las conclusiones o inferencias aplican para todos los países donde el producto se comercializa, focalizar dicho análisis a un país en particular no permite conocer lo que realmente sucede con el producto en términos de seguridad.

Sería interesante por lo tanto conocer si esta exigencia ha permitido a las agencias identificar nueva información de seguridad diferente a la que se conozca hoy en día para un producto determinado. Conocer qué análisis han realizado las diferentes agencias de la región con toda la información de seguridad que se ha venido sometiendo de acuerdo con cada regulación, permitiría realmente determinar en qué aspectos de la seguridad de un producto se podrían focalizar esfuerzos.

Por otra parte, la periodicidad de la presentación de los reportes puede variar. Si bien es cierto que las guías internacionales de la ICH dictan una periodicidad de presentación de los informes según el ciclo de vida del producto, en la práctica podemos encontrar algunos ajustes a estas fechas.



Por ejemplo, las compañías trasnacionales siguen la lista de fechas de referencia de la Unión Europea (EURD), lo cual genera una presentación más frecuente de los reportes para productos considerados maduros. La apertura de las autoridades reguladoras para flexibilizar estos requerimientos puede habilitar una mayor fluidez en el sometimiento de los documentos, con la ventaja de contar con la información más actualizada reposando en los expedientes del registro sanitario de las moléculas y permitiendo una mejor toma de decisiones.

Sin lugar a duda una oportunidad importante que tenemos en muchos de los países es la manera en que se comparten los datos recolectados a nivel local por parte de las autoridades reguladoras con las compañías. En ocasiones los tableros utilizados para compartir esta información no contienen datos que permitan realizar análisis de la información.

Por ejemplo, se comparte solo el número de reportes recibidos, pero no se da visibilidad a cada compañía de la información completa para ser incluida en bases de datos globales que permitan tener una representación mayor de la población hispana y cómo se comportan los medicamentos en nuestra región. Una de las ventajas de utilizar la base de datos global de UMC es justamente tener acceso a módulos para la explotación de datos y la gestión oportuna de señales.

1.2. De los Recursos necesarios para un correcto funcionamiento de los Centros Nacionales de Farmacovigilancia

El cambio regulatorio en términos de FV se ha venido dando de forma paulatina en la región, algunos países con mayor agilidad que otros y quizás todos apuntando a contar con un estándar de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. El reto sigue siendo grande ya que no es suficiente con alinear a un estándar internacional.

Es importante que las agencias cuenten con personal capacitado, en cantidad suficiente, que tenga continuidad y sea capaz de enfrentar el constante cambio que se viene dando; por citar solo alguno, manejo de casos individuales e inteligencia artificial. Así mismo que sea capaz de articular los diferentes aspectos que contempla un sistema de farmacovigilancia y se tenga una visión cada vez más global que local.

Es importante mencionar también que la capacitación en esta rama requiere tiempo y dedicación por parte del personal, además de actualización continua en nuevas tecnologías, bases de datos y tendencias globales referentes

a la regulación. El impacto que genera el cambio constante en el personal es importante ya que no se logra transferir adecuadamente el conocimiento adquirido al nuevo personal, se pierden acuerdos realizados previamente en cuanto a la gestión diaria y debe empezar una nueva curva de aprendizaje.

Por lo tanto, señalamos la importancia de dar continuidad tras cambios de gobierno al equipo técnico encargado del área de FV. Otra herramienta útil para mitigar este riesgo es tener un sistema de gestión de calidad robusto, con procedimientos claros y planes de entrenamiento que permitan la continuidad de la operación.

1.3. De las Inspecciones

Una práctica muy enriquecedora en esta área son las inspecciones por parte de las autoridades sanitarias. Durante este ejercicio el objetivo principal es verificar que los Titulares de Registro Sanitario, responsables de la comercialización o distribuidores autorizados según corresponda a cada país, cumplen con la normativa de FV establecida. Cabe resaltar, que esta práctica es relativamente reciente en el área por lo que se han generado aprendizajes importantes que compartimos en esta sección

En su mayoría, las regulaciones establecen que la autoridad es el ente rector en materia de FV y por lo tanto puede realizar inspecciones tanto anunciadas como no anunciadas. Es una buena práctica que las autoridades pongan a disposición de los regulados la herramienta con la cual realizarán la inspección; listas de chequeo, por ejemplo, hay casos en donde la herramienta se apega a la regulación, lo cual genera congruencia y alineación para los regulados.

Sin embargo, existen otras autoridades que incluyen puntos a revisar en donde no hay un artículo o norma que respalde lo que se solicita. En otros países, no hay ninguna herramienta disponible aún. El contar con estas herramientas permite a las empresas bajo inspección poner a disposición de la autoridad de forma ordenada y coherente el o los procedimientos que apliquen

y por los cuales se esté indagando un proceso determinado. Agiliza el proceso de inspección, así como permite una comprensión más fácil del proceso a la agencia.

Al abarcar el componente de procedimientos se ha venido observando como práctica habitual que algunas agencias soliciten todos los procedimientos corporativos relacionados con el sistema de farmacovigilancia en idioma local, soportado esto en el idioma oficial que se habla en cada país y que se encuentra establecido generalmente en normas superiores de índole administrativo ajenas a requerimientos específicos de farmacovigilancia.

Si bien es comprensible que aspectos relacionados con la normatividad en FV en cada país se incluyan en un procedimiento local y que al menos este se encuentre en el idioma local, no lo es tanto en el caso de procedimientos corporativos que reflejan el quehacer diario de las actividades de una unidad de FV junto con otros aspectos que hacen parte de procesos globales y que los mismos desarrolla cada compañía en base a guías internacionales, experiencia propia y no necesariamente por que estén descritos en una norma local.



En estos casos hay que entender que los mismos pueden abarcar muchas actividades, ser complejos, extensos y que su traducción al idioma local resulta embarazosa y poco productiva. El permitir su explicación y aplicación durante la inspección quizás puede llegar a ser más eficiente y comprensible.

Por otra parte, al ser una práctica reciente, las autoridades están iniciando estos ejercicios en los países. Como recomendación en estos casos es importante que autoridades con poca experiencia puedan acompañarse de otras en donde ya se han iniciado las inspecciones, con el fin de intercambiar conocimiento y buenas prácticas. Además, al enfrentarse por primera vez a sistemas de FV globalizados, hay rubros en los cuales habrá aprendizajes de maneras de trabajar que generen conocimiento y bases importantes de confianza y transparencia hacia ambas partes.

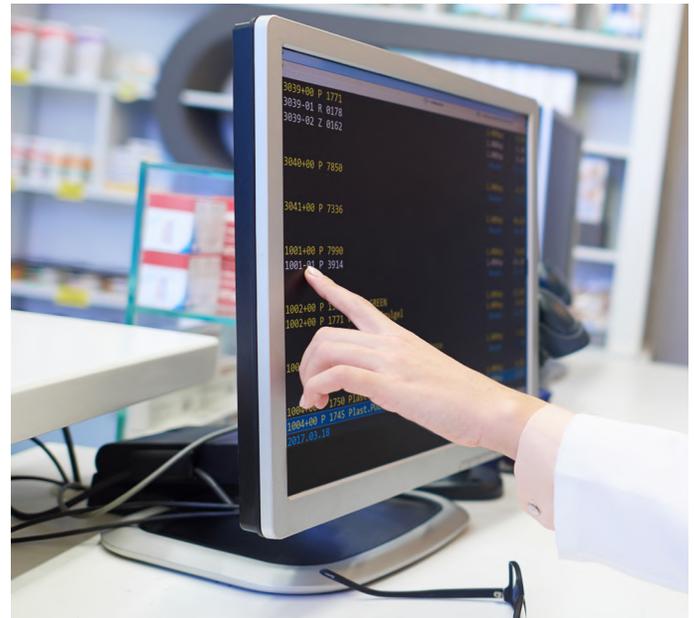
Por citar algunos ejemplos, el manejo de documentos globales es una práctica común y puede ser un desafío para las autoridades revisar documentos en un lenguaje no nativo, sin embargo, señalamos la importancia de revisar estos documentos para garantizar que no haya interpretaciones incorrectas por causa de una traducción.

Otro desafío que vale la pena visitar es la posibilidad de tener inspecciones remotas. Después de la pandemia hemos encontrado que la virtualidad nos ofrece facilidades para comunicarnos. En muchos casos los equipos de gestión no se encuentran necesariamente en el país, dado a que hay centros de excelencia que cubren varios territorios. La posibilidad de contar con inspecciones remotas o híbridas permite que se pueda revisar el sistema de FV de las compañías utilizando la nube para el intercambio de documentos, teleconferencias para las entrevistas y el correo electrónico para la comunicación.

1.4. De los Sistemas de Farmacovigilancia Globalizado

Muchas de las compañías farmacéuticas se organizan en agrupaciones (clusters) de países con el fin de centralizar las operaciones de FV. La ventaja de contar con centros especializados es la armonización en la ejecución de los procedimientos y la ejecución consistente de las tareas con personal capacitado. También es común poder encontrar responsables o Representantes de Farmacovigilancia que cubran varios países.

La ventaja de nuestra realidad es que de manera virtual se pueden contar con el soporte de equipos globales para la gestión diaria, acceso a bases de datos y procedimientos estandarizados que permiten que los pacientes cuenten con los mismos estándares sin importar su ubicación geográfica.



2. Oportunidades

La región latinoamericana se caracteriza por los lazos que existen entre las naciones que la conforman. Una manera de explotar esta característica es trabajar de una manera más colaborativa con el fin de buscar la armonización, el intercambio de conocimiento y buenas prácticas.

Por ejemplo, quisiéramos destacar los esfuerzos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para guiar a los sistemas nacionales de FV. La OPS ha generado una Red de Puntos Focales de FV y en la misma se han realizado esfuerzos para la evaluación conjunta de IPS y evaluar el retiro de algunos medicamentos de la región por su obsolescencia. Por otra parte, la digitalización de los procesos es una herramienta sumamente útil para optimizar tiempos y que el personal pueda enfocar sus esfuerzos en las actividades que generan más valor para los pacientes, esto en todos los ámbitos: hospitales, industrias, autoridades reguladoras.

Una manera de conseguir esto es apostando por el uso de tecnología que permita una mejor captura de datos de salud, específicamente los de seguridad, de manera tal que se eviten duplicaciones de esfuerzos por parte de los reportadores. El uso de transmisión automática entre bases de datos puede facilitar este intercambio y fomentar que las autoridades compartan los reportes recibidos con las industrias puede fortalecer el análisis de datos a nivel país.

Finalmente, el área de Farmacovigilancia es sumamente dinámica. Hay muchas oportunidades para mejorar y llevar la práctica de esta ciencia al siguiente nivel en la región. Creemos que la colaboración entre regulados y reguladores es un habilitador de la seguridad del paciente. Pensar en el sistema tomando en cuenta a los profesionales de la salud, instituciones prestadoras de salud, industrias, distribuidores, cuidadores y pacientes permite una visión más holística y facilita la toma de decisiones más integrales para que la seguridad de los pacientes latinoamericanos esté siempre en el corazón de nuestras acciones.

3. Referencias

1. Cobert's Manual of Drug Safety and Pharmacovigilance. 2nd Edition.
2. Agbabiaka, T.B., Savović, J. & Ernst, E. Methods for Causality Assessment of Adverse Drug Reactions. Drug-Safety 31, 21–37 (2008).
3. Management of Safety Information from Clinical Trials – Report of CIOMS Working Group VI
4. EU Individual Case Safety Report (ICSR) Implementation Guide
5. Madurga M, 2018. Retos en la farmacovigilancia del siglo XXI, camino del 2030. Disponible en: <https://www.ilaphar.org/retos-en-la-farmacovigilancia-del-siglo-xxi-camino-del-2030/>
6. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) Disponible en: <https://www.paho.org/es/red-parf-red-panamericana-para-armonizacion-reglamentacion-farmaceutica>