

BIENVENIDOS AL CURSO DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

Realizado por el CRI-EsSalud

IETSI-EsSalud

Unidad 1

INTRODUCCIÓN A LA FARMACOVIGILANCIA

Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta

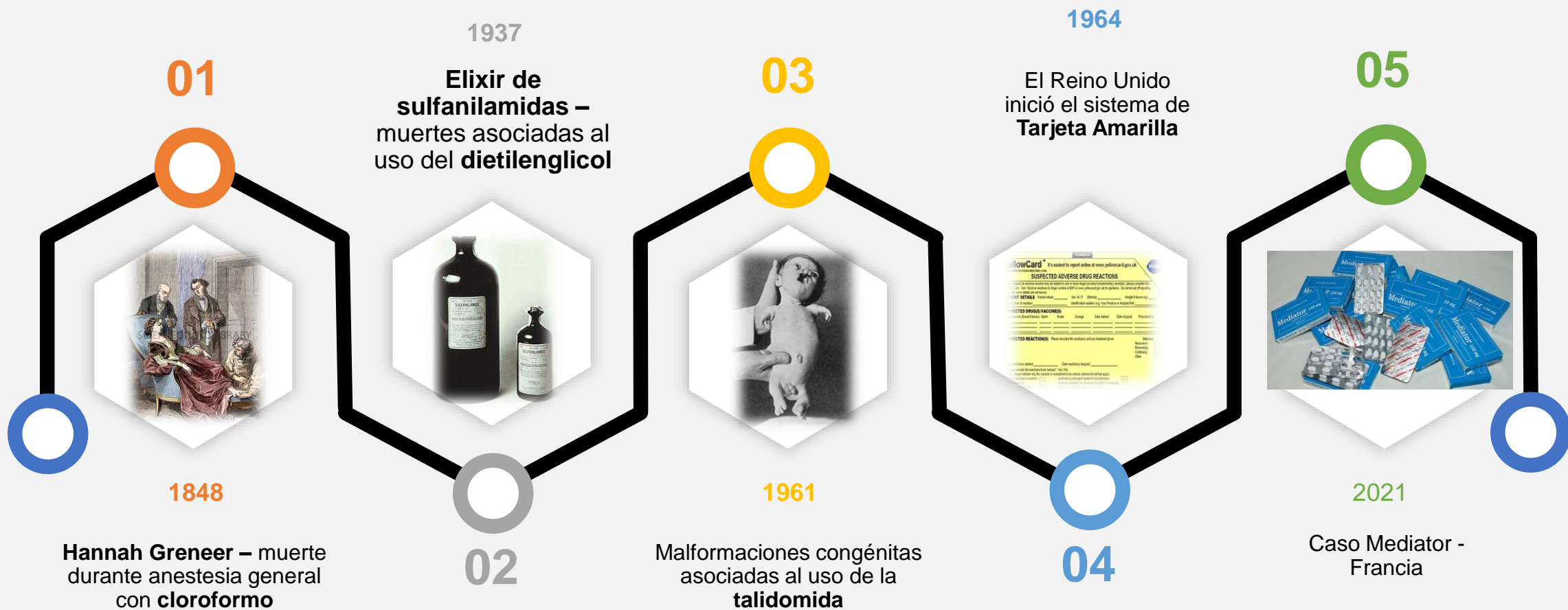
Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y
Tecnovigilancia

IETSI

Objetivos

- Reconocer la importancia de la FV
- Identificar las oportunidades de implementar la FV
- Conocer las normativas nacionales e institucionales

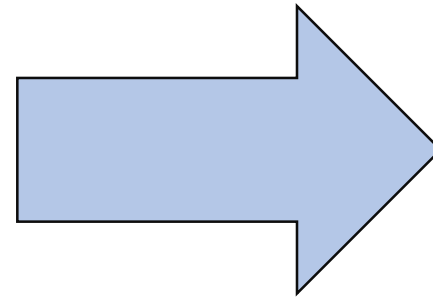
Un poco de historia de la Farmacovigilancia



Nace la Farmacovigilancia

Revisando la historia...

Surge la necesidad de salvaguardar la seguridad del paciente con el uso de medicamentos.



Nace la
Farmacovigilancia



FARMACOVIGILANCIA Y DESASTRES

BMJ 2007;334:120

WHAT HAVE WE LEARNT FROM **Vioxx?**

In October UK patients who had cardiovascular events while taking rofecoxib lost the right to fight Merck in the US for compensation. But researchers and journals can still benefit from this case if they learn from the mistakes, write **Harlan Krumholz and colleagues**



Rofecoxib (Vioxx) was introduced by Merck in 1999 as an effective, safer alternative to non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment

of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. It was marketed to volunteers by about half.^{1,2} In internal emails made public through litigation,³ Merck officials sought to soften the academic authors' interpretation that cyclo-oxygenase-2 (COX-2) inhibition within the vascular endothelium

doi:10.1001/jama.299.13.1601

N Engl J Med 363;9

Revisiting the Rosiglitazone Story — Lessons Learned

Clifford J. Rosen, M.D.

In July 2007, 24 members of the Endocrinologic and Metabolic Drug Advisory Committee (EMDAC) and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee of the Food and Drug Administration (FDA) held a joint meeting, which I chaired, and concluded that rosiglitazone, an insulin-sensitizing agent used in treating type 2 diabetes mellitus, was associated with an increased risk of myocardial ischemia.¹ This conclusion was based on concordant evidence from three of the joint advisory committee met for 20 hours over 2 days to further advise the FDA about rosiglitazone. Ultimately, the committee agreed that the drug posed significant cardiovascular risk. Twelve participants voted that it should be removed from the market, 10 (including me) voted for much stricter control over prescriptions, 7 voted for further warnings, 3 believed no changes were necessary, and 1 abstained. That vote has been interpreted in two ways — as indicating that the hazard ratio is lower, although it is still greater than 1. In comparison with the FDA's 2007 meta-analysis, the newer analyses showed higher odds ratios for major adverse cardiovascular events, myocardial infarction, and serious ischemic events in patients receiving rosiglitazone (see Table 1).⁴ A similar level of risk for myocardial infarction was reported by Nissen and Wolski; these findings held constant regardless of whether the RECORD trial was included.³

Retiros de medicamentos en el mundo (1953-2013)

Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature



Igho J. Onakpoya*, Carl J. Heneghan and Jeffrey K. Aronson

Abstract

Background: There have been no studies of the patterns of post-marketing withdrawals of medicinal products to which adverse reactions have been attributed. We identified medicinal products that were withdrawn because of adverse drug reactions, examined the evidence to support such withdrawals, and explored the pattern of withdrawals across countries.

Methods: We searched PubMed, Google Scholar, the WHO's database of drugs, the websites of drug regulatory authorities, and textbooks. We included medicinal products withdrawn between 1950 and 2014 and assessed the levels of evidence used in making withdrawal decisions using the criteria of the Oxford Centre for Evidence Based Medicine.

Results: We identified 462 medicinal products that were withdrawn from the market between 1953 and 2013, the most common reason being hepatotoxicity. The supporting evidence in 72 % of cases consisted of anecdotal reports. Only 43 (9.34 %) drugs were withdrawn worldwide and 179 (39 %) were withdrawn in one country only. Withdrawal was significantly less likely in Africa than in other continents (Europe, the Americas, Asia, and Australasia and Oceania). The median interval between the first reported adverse reaction and the year of first withdrawal was 6 years (IQR, 1–15) and the interval did not consistently shorten over time.

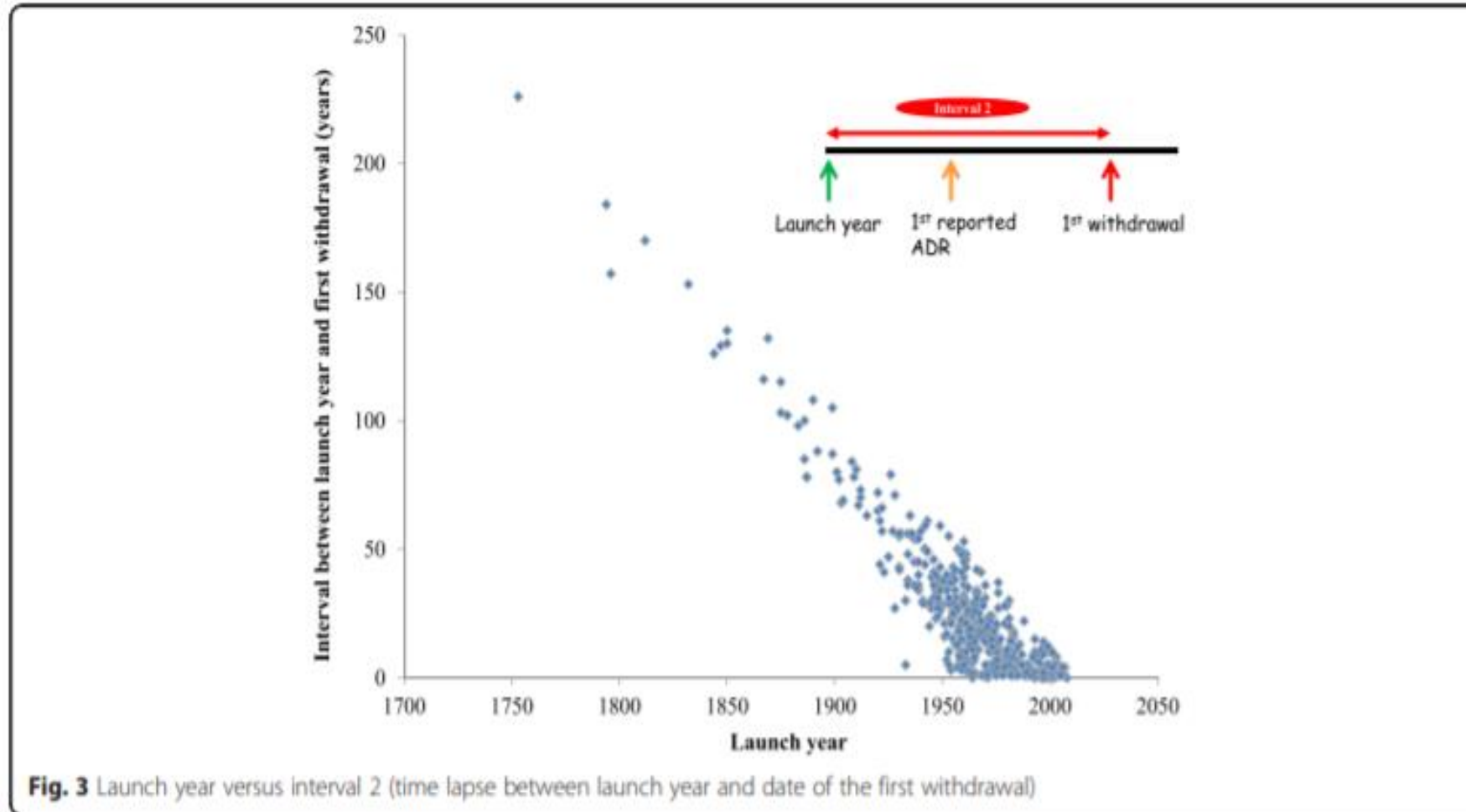
Conclusion: There are discrepancies in the patterns of withdrawal of medicinal products from the market when adverse reactions are suspected, and withdrawals are inconsistent across countries. Greater co-ordination among drug regulatory authorities and increased transparency in reporting suspected adverse drug reactions would help improve current decision-making processes.

Keywords: Adverse drug reaction, Drug withdrawal, Systematic review, Voluntary recall

Se retiraron 462, el 43% fueron productos retirados en el mundo y el 39% productos que se retiraron por país.

La mediana de tiempo de la primera notificación que dio lugar al retiro del producto fue 6 años (RIQ 1-15)

Retiros de medicamentos en el mundo (1953-2013)



Retiros de medicamentos en el mundo

JAMA | Original Investigation

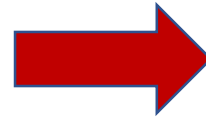
Postmarket Safety Events Among Novel Therapeutics Approved by the US Food and Drug Administration Between 2001 and 2010

Nicholas S. Downing, MD; Nilay D. Shah, PhD; Jenerius A. Aminawung, MD, MPH; Alison M. Pease, BS; Jean-David Zeitoun, MD, MHPM; Harlan M. Krumholz, MD, SM; Joseph S. Ross, MD, MHS

 Supplement

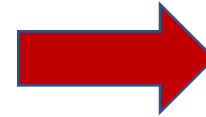
IMPORTANCE Postmarket safety events of novel pharmaceuticals and biologics occur when new safety risks are identified after initial regulatory approval of these therapeutics. These safety events can change how novel therapeutics are used in clinical practice and inform patient and clinician decision making.

OBJECTIVES To characterize the frequency of postmarket safety events among novel therapeutics approved by the US Food and Drug Administration (FDA), and to examine whether any novel therapeutic characteristics known at the time of FDA approval were associated with increased risk.



123 problemas de seguridad

1. 3 retirados del mercado
2. 61 incluyeron advertencias de seguridad en su envase
3. 59 alertas sobre problemas de seguridad

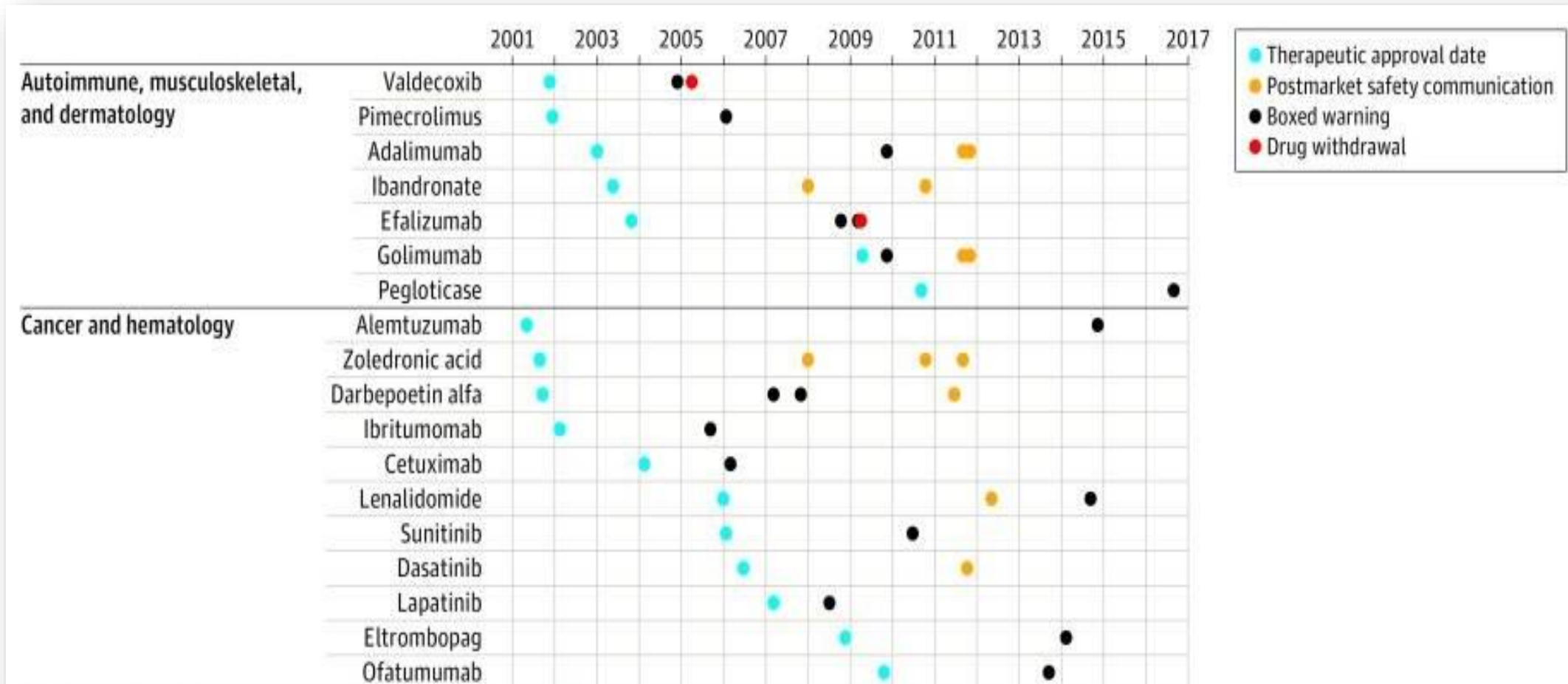


De 222 productos aprobados por la FDA (2001 -2010), **71 (31%)** tuvieron problemas de seguridad, siendo más frecuentes en **productos biológicos**



La mediana de tiempo desde la aprobación hasta el primer evento de seguridad fue **4,2 años (RIQ 2,5 – 6,0)**.
ES NECESARIO HACER FARMACOVIGILANCIA

Línea del tiempo de productos aprobados por FDA y que tuvieron algún problema de seguridad




Farmacovigilancia y el mundo artístico

THE SIVER TIMES

NEWS BUSINESS INTERNATIONAL POLITICS ART CINEMA SPORT ENTERTAINME

STROMAE SUBJECT TO ANXIETY ATTACKS AFTER TAKING A DRUG – GALA

ENTERTAINMENT 8 October, 2017



confidences

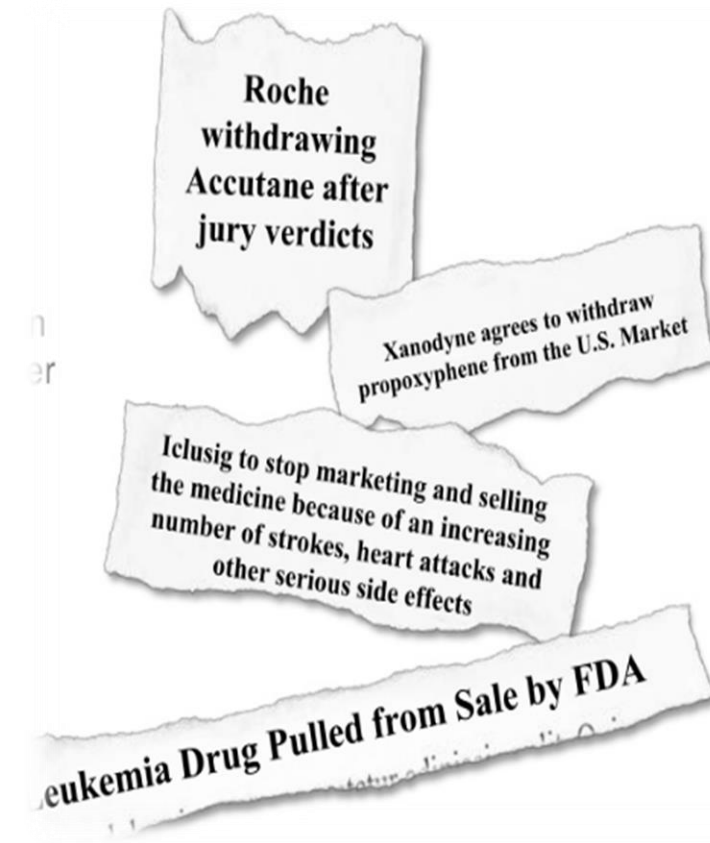
Treaty against malaria by June 2015 to cancel his tour in Africa, the singer Stromae had taken a drug whose side effects are still felt today.

Far from being formidable. In June 2015, Stromae was forced to leave Kinshasa (Congo) to join Europe and get treatment after a medical emergency. **The star belgian was obliged to return in haste to cause side effects of its treatment anti-malaria.** The singer has also confessed in the journal Marianne that this drug continued to affect his daily life.

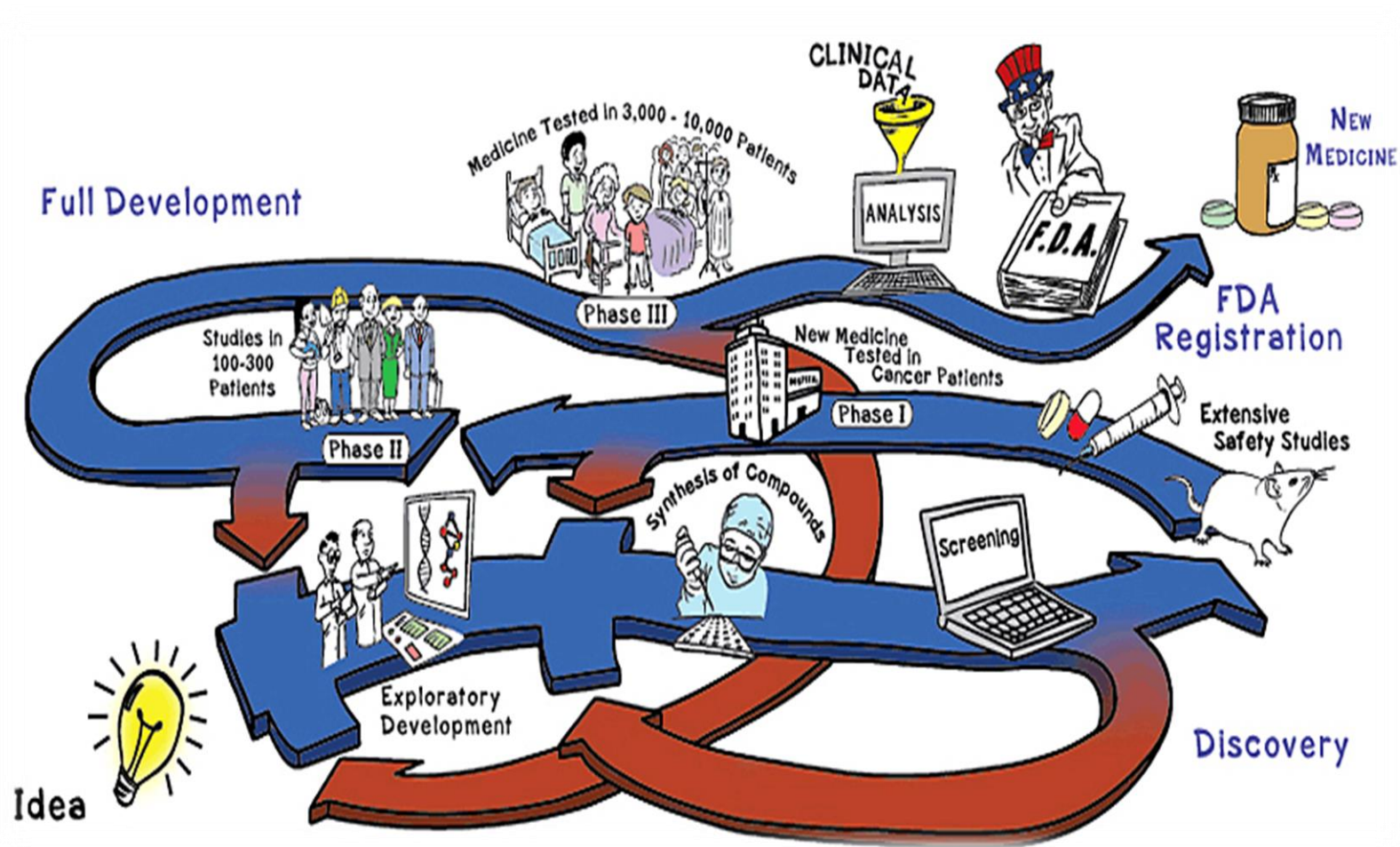
Pero... ¿Qué es Farmacovigilancia?

Ciencia y conjunto de actividades relacionadas a la detección, evaluación, entendimiento y **prevención** de los efectos adversos o cualquier problema relacionado a la droga.

Fuente: OMS 2012



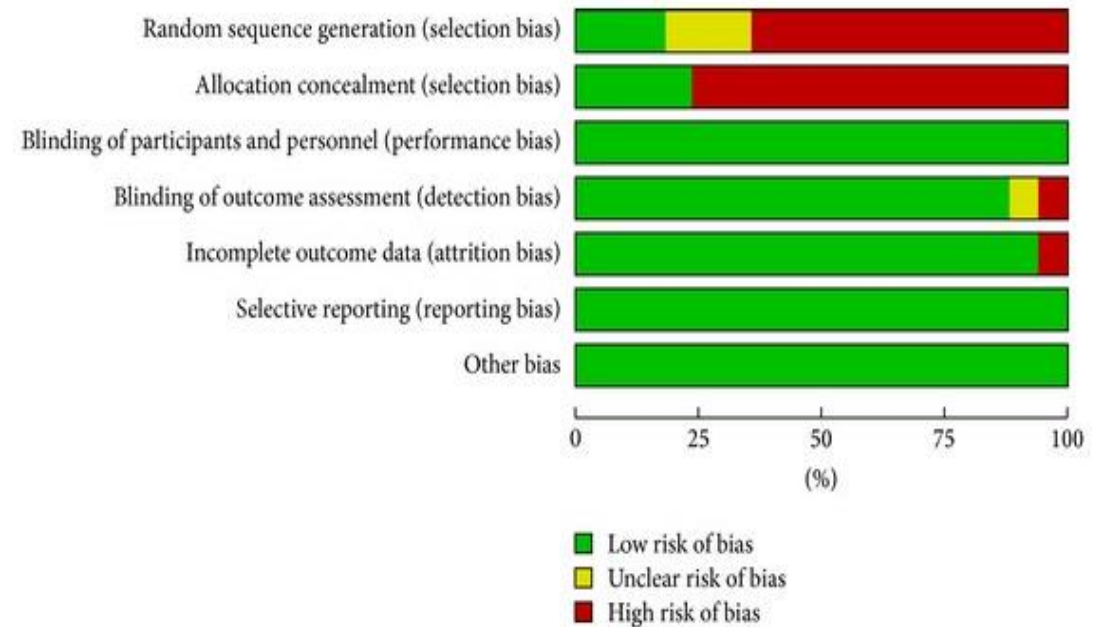
¿ Por qué hacemos Farmacovigilancia?



Ensayos clínicos aleatorizados (pre-autorización)

Tienen importantes fortalezas:

- 1.- Aleatorización
- 2.- Cegamiento
- 3.- Ocultamiento
- 4.- Validez interna
- 5.- Entre otros



¿ Por qué hacemos Farmacovigilancia?

Criterio	ECA (eficacia) “Mundo Ideal”	Práctica Clínica (efectividad) “ Mundo Real”
Número de pacientes	100 - 5000	5000 – 10 000 a más
Duración del tratamiento	Días, semanas, pocos años	Muchos años
Población	Gestantes, niños, adultos mayores son excluidos	Potencialmente, toda la población
Otros tratamientos	Evitados	Posiblemente, más de uno
Dosis	Fija	Variable
Condiciones	Seguimiento riguroso, más información al detalle	Seguimiento flexible en condiciones reales

¿ Por qué hacemos Farmacovigilancia?

- Todos los medicamentos son peligrosos, sin embargo, algunos también podrían ser útiles ¹
- Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son la **quinta causa de readmisión hospitalaria**, la cuarta causa de muerte e incrementan el gasto de servicios hospitalarios por su atención. El 70% de las RAMs son evitables ^{2, 3}
- Los tratamientos antineoplásicos producen RAMs con consecuencias graves (23% de invalidez permanentes), siendo la mitad de los mismos prevenibles⁴
- Preventability: Al menos el 60% de las RAM son prevenibles. Si prevenimos, se disminuye el exceso de costo por tratamiento de RAM, hospitalización, productividad, etc

¹ N.Moore, BMJ 2005, 330: 539-40

² Lazarou et al JAMA 1998; 279: 1200 – 1205

³ Pirmohamed M. et al BMJ 2004; 329: 15-19

⁴ Estándares ISOPP 2008 – Seguridad del Paciente Oncológico

Principios de la terapia con medicamentos que no son siempre “entendidos/aceptados”

- No hay medicamentos inherentemente seguros
- Cada paciente es único
- Cada situación de tratamiento es única
 - La terapia con el medicamento A puede ser beneficiosa para mí, pero puede ser mala para ti
- La Farmacogenética es esencial en Farmacovigilancia

Aspectos de implicancia de la Farmacovigilancia

- Efectos adversos o reacciones adversas (propiedades inherentes del producto farmacéutico o del paciente)
- Falta de eficacia/ efectividad
- Daño en el paciente por el uso inadecuado del medicamento:
 - Errores de medicación
 - Dependencia y abuso
 - Intoxicaciones
- Problemas de calidad que producen daño en el paciente (fallas en BPM, distribución, almacenamiento, falsificación, entre otros)

Farmacovigilancia antes *vs* hoy

- Antes el actor principal era el medicamento, hoy es el paciente (caracterización de RAMs, falta de efectividad, errores de medicación y usos inadecuados (riesgos)).



Farmacovigilancia antes *vs* hoy

“Primero, no hagas daño” Hipócrates (470-360 BC)

“Detectar a tiempo es prevenir”

Proporciona **garantía de seguridad** en el uso de los medicamentos en comercialización.

Realiza **detección temprana** de las reacciones adversas e interacciones desconocidas, así como detección del incremento de RAMs

Identifica factores de riesgo y estima los aspectos cuantitativos de la relación beneficio/riesgo.

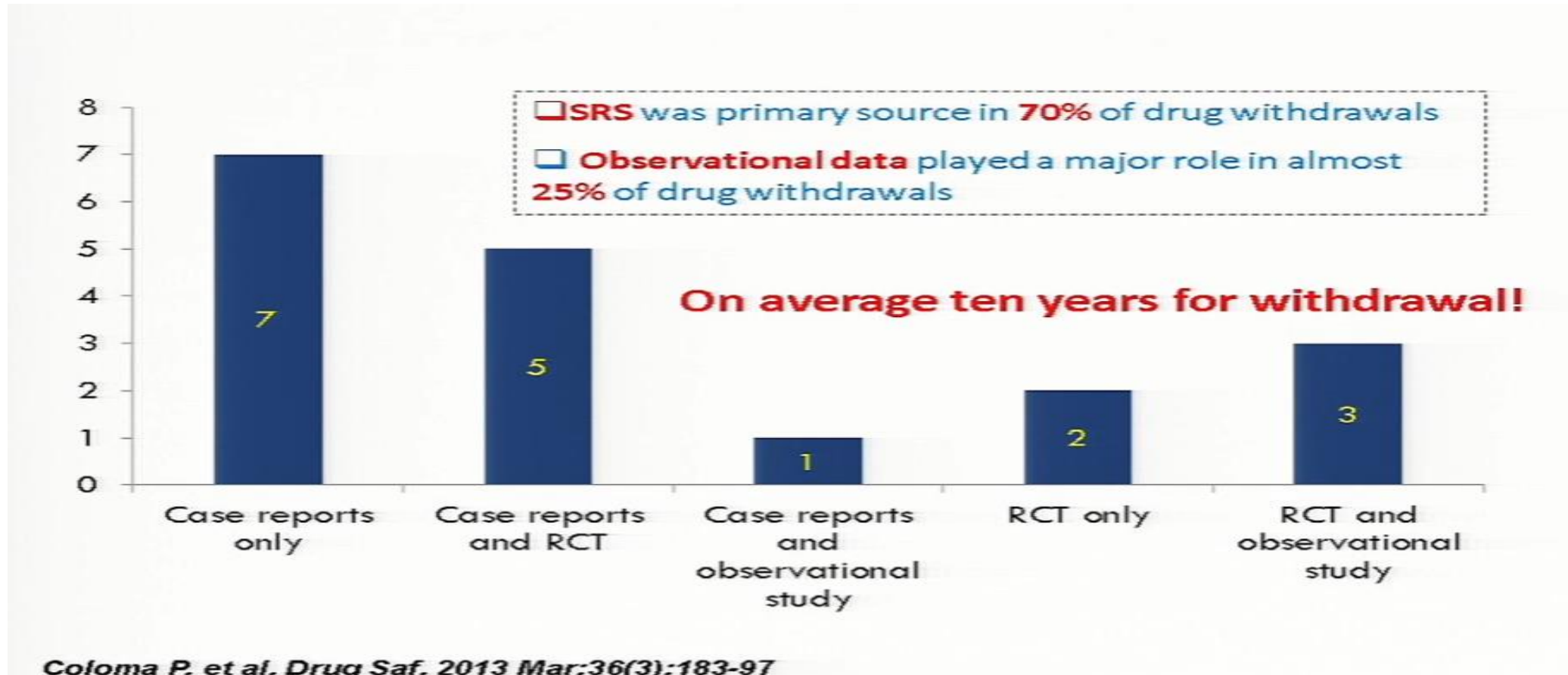
Regla de los 3 en la seguridad

Hay un 95% de posibilidad de observar un evento en una población tres veces el tamaño de la frecuencia del evento

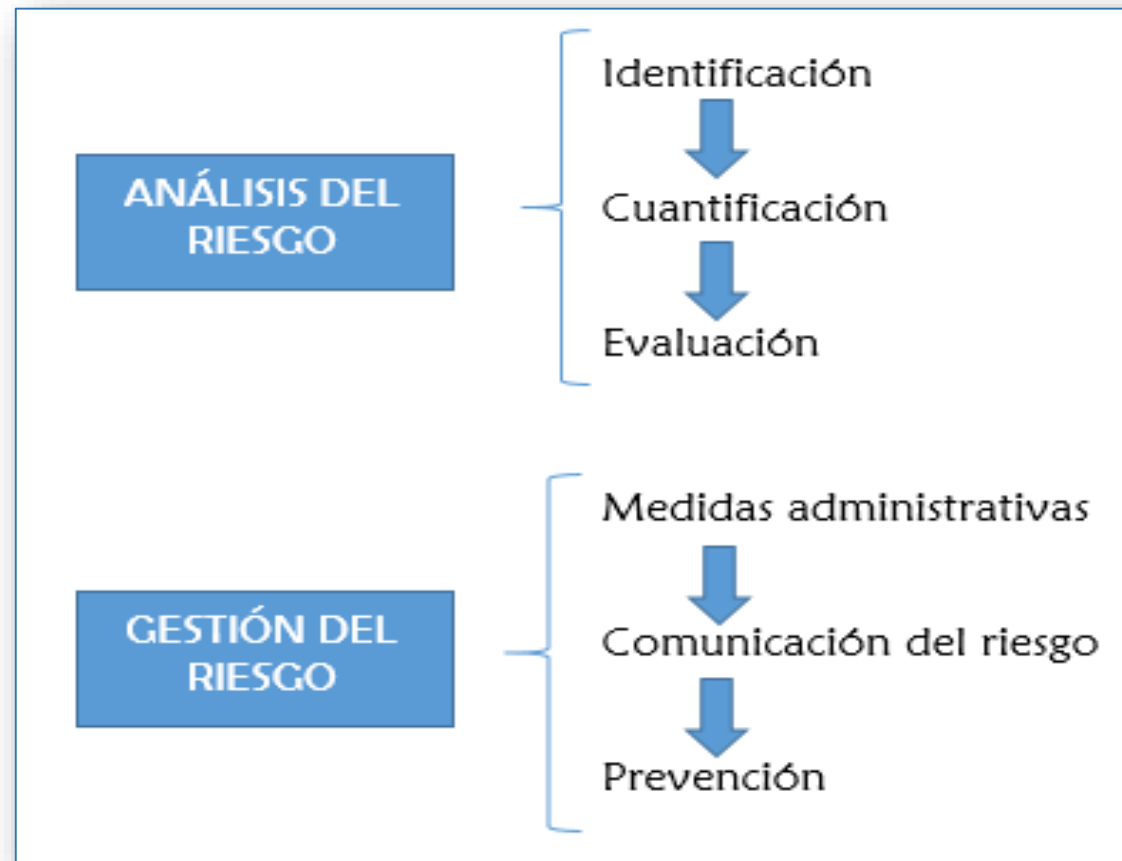
- Ejemplo: si la incidencia es 1 / 10 000, se necesitarían 30 000 pacientes para encontrar un caso.
- Pregunta... ¿Los ECA utilizan esa cantidad de pacientes?



Fuentes de información para el retiro de medicamentos en el mundo




PROCESOS DE LA FARMACOVIGILANCIA



FARMACOVIGILANCIA EN EL CONTEXTO DE LA PANDEMIA POR COVID-19


- La pandemia ha dificultado la notificación de las SRAM, sobretodo en sus inicios.
- Sin embargo, aparece la oportunidad de realizar farmacovigilancia intensiva a los medicamentos utilizados en el tratamiento farmacológico de la COVID-19.
- Otra nueva oportunidad fue realizar la farmacovigilancia activa a las vacunas contra la COVID-19.
- Surge la necesidad de mejorar las herramientas para realizar las actividades de farmacovigilancia.

La pandemia ha sido clave para demostrar la importancia de la Farmacovigilancia



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



COVID-19

“Off-label” use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers

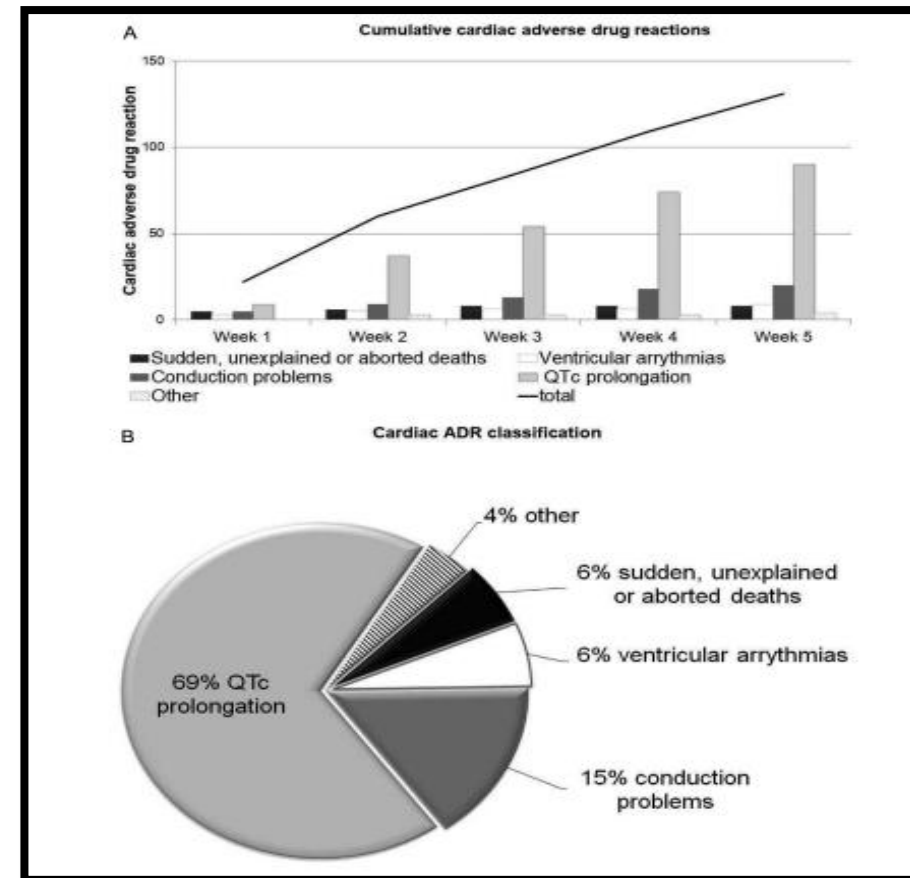
Alexandre Gérard^{a,1}, Serena Romani^{a,1}, Audrey Fresse^a, Delphine Viard^a, Nadège Parassol^a, Aurélie Granvullemin^b, Laurent Chouchana^c, Fanny Rocher^a, Milou-Daniel Drici^{a,*}, the French Network of Pharmacovigilance Centers

^a Pharmacovigilance, department of pharmacology, Pasteur hospital, Bât J4, 30, avenue de la Voie-Romaine, C551069, 06001 Nice Cedex 01, France
^b Centre régional de pharmacovigilance, 21079 Dijon, France
^c Centre régional de pharmacovigilance Paris-Cochin, 75014 Paris, France

Received 30 April 2020; accepted 5 May 2020
Available online 7 May 2020

KEYWORDS
Hydroxychloroquine;
Azithromycin;
Lopinavir;
Cardiac adverse effects;
QTc prolongation;
Arrhythmia;
COVID-19

Summary
Introduction. – COVID-19 is an unprecedented challenge for physicians and scientists. Several publicized drugs are being used with not much evidence of their efficacy such as hydroxychloroquine, azithromycin or lopinavir-ritonavir. Yet, the cardiac safety of these drugs in COVID-19 deserves scrutiny as they are known to foster cardiac adverse ADRs, notably QTc interval prolongation on the electrocardiogram and its arrhythmogenic consequences.
Methods. – Since March 27th, 2020, the French Pharmacovigilance Network directed all cardiac adverse drug reactions associated with “off-label” use of hydroxychloroquine, azithromycin and lopinavir-ritonavir in COVID-19 to the Nice Regional Center of Pharmacovigilance. Each Regional Center of Pharmacovigilance first assessed causality of drugs. We performed a specific analysis of these cardiac adverse drug reactions amidst an array of risk factors, reassessed the electrocardiograms and estimated their incidence in coronavirus disease 2019.

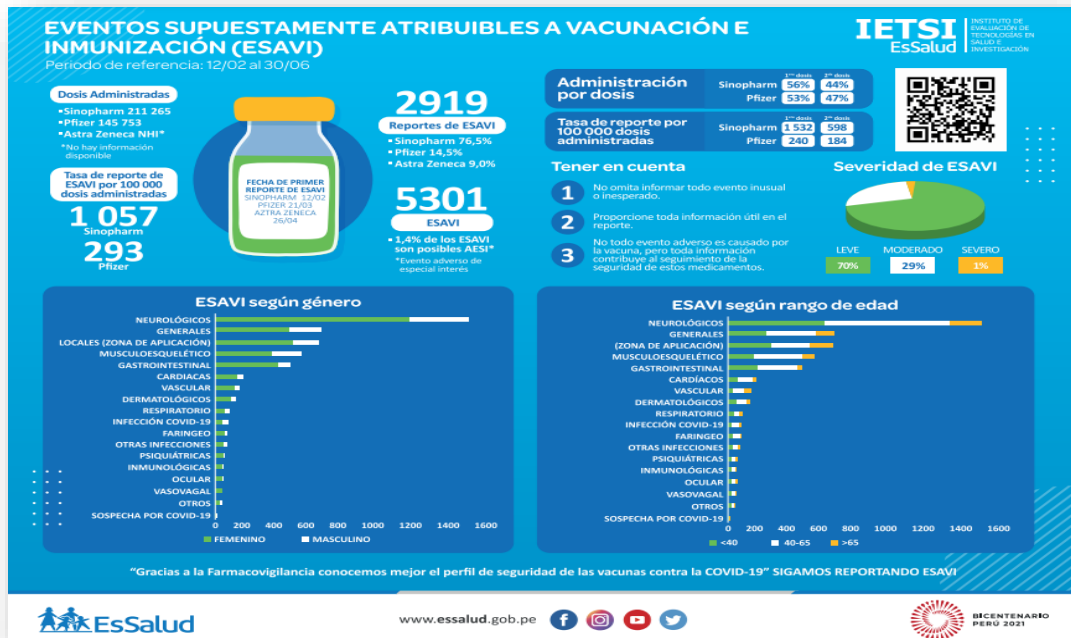
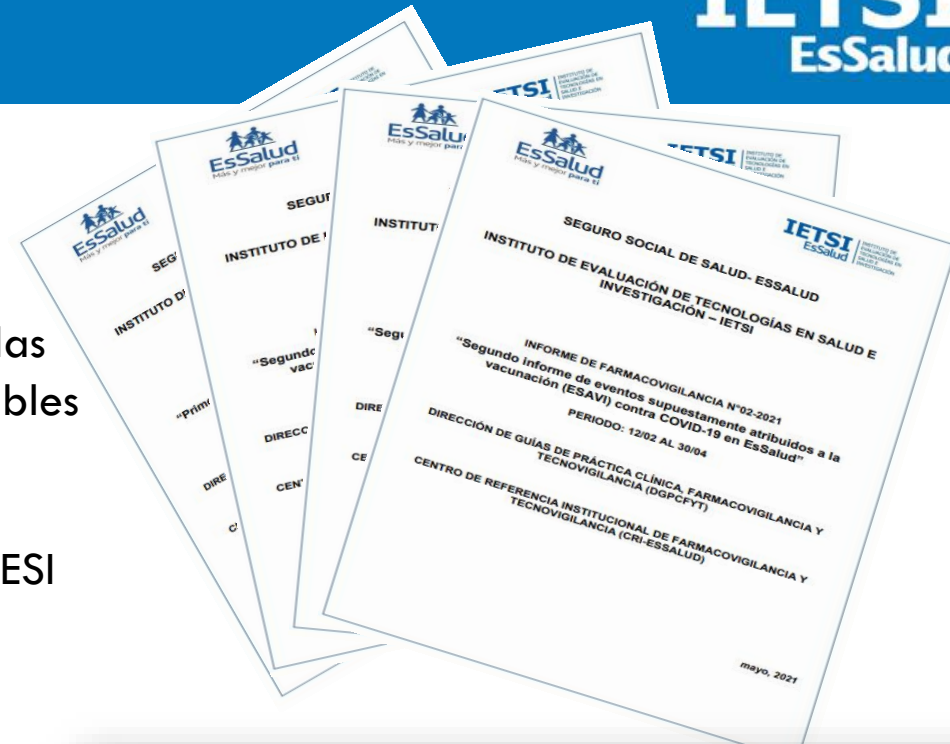


Results. – In one month, 120 reports of cardiac adverse drug reactions have been notified, 103 of which associated with hydroxychloroquine alone (86%), or associated with azithromycin (60%). Their estimated incidence is 0.77% to 1.54% of all patients, notwithstanding strong under-reporting. Lopinavir-ritonavir came third with 17 reports (14%) and chloroquine fourth with 3 reports (2.5%). There were 8 sudden, unexplained or aborted deaths (7%), 8 ventricular arrhythmias (7%), 90 reports of prolonged QTc (75%) most of them “serious” (64%), 48 of which proved ≥ 500 ms, 20 reports of severe conduction disorders (17%) and 5 reports of other cardiac causes (4%). Six reports derived from automedication.

Discussion and conclusion. – “Off-label” use of treatments in COVID-19 increases the risk of cardiac ADRs, some of them avoidable. Even if these drugs are perceived as familiar, they are used in patients with added risk factors caused by infection. Precautions should be taken to mitigate the risk, even if they will be proven efficacious.

Farmacovigilancia de ESAVI en EsSalud

- Se implementó FV activa a la vacuna VEROCELL
- Primera institución en el país en hacer público el análisis de las notificaciones de ESAVI – cuatro informes finalizados disponibles
- Comunicados de seguridad actualizados sobre vacunas
- Se está finalizando el manuscrito de ESAVI y dos casos de AESI



Comunicado de Seguridad de Farmacovigilancia N° 13 - 2021

ACTUALIZACIÓN: RIESGO DE TROMBOSIS CON TROMBOCITOPENIA TRAS EL USO DE LA VACUNA VAXZEVRIA

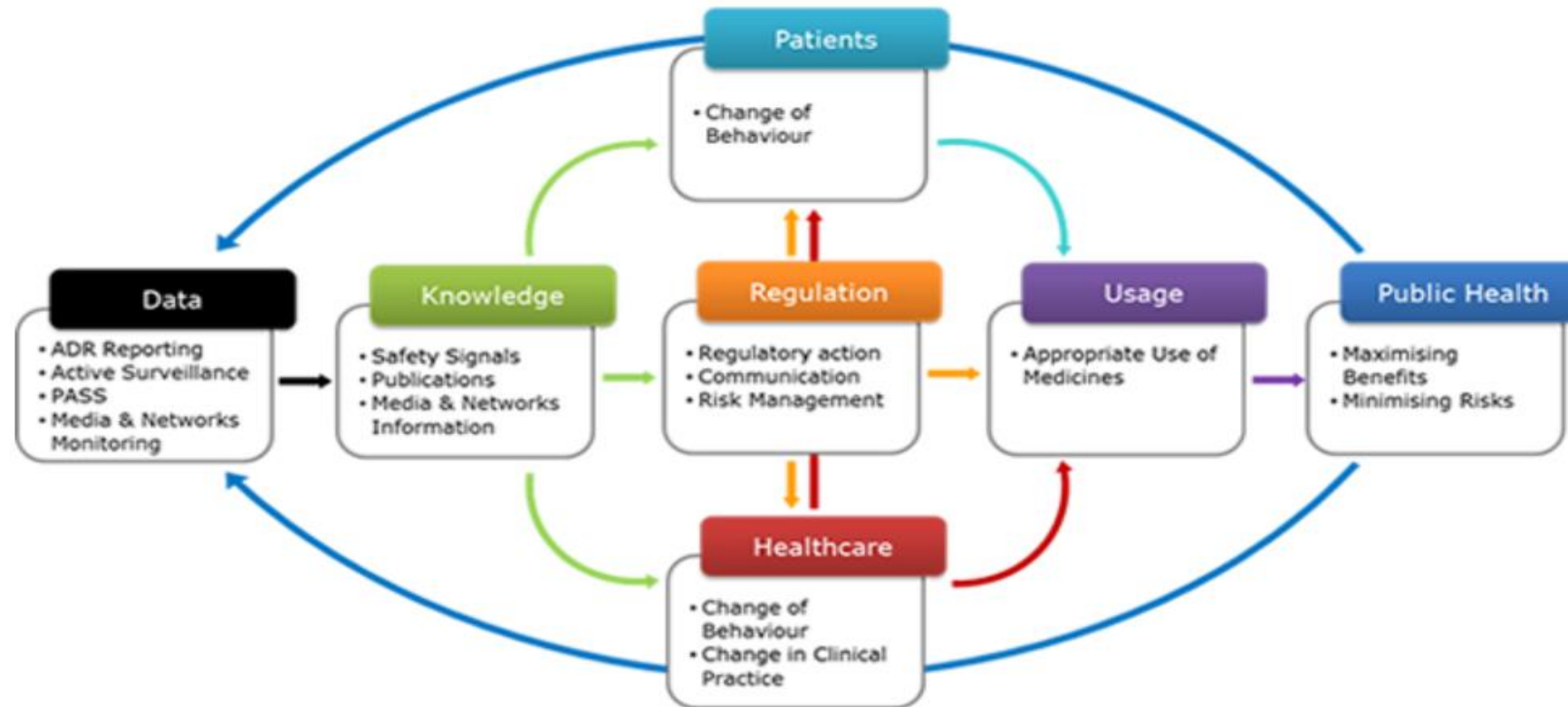
Comunicado de Seguridad de Farmacovigilancia N° 17 - 2021

RIESGO DE SÍNDROME DE EXTRAVASACIÓN CAPILAR TRAS EL USO DE LA VACUNA VAXZEVRIA

Comunicado de Seguridad de Farmacovigilancia N° 18 - 2021

RIESGO DE MIOCARDITIS Y PERICARDITIS TRAS EL USO COMIRNATY (VACUNA DE BIONTECH/PFIZER)

Figure 1: Model of pathways and effects of pharmacovigilance activities (PASS: post-authorisation safety study)



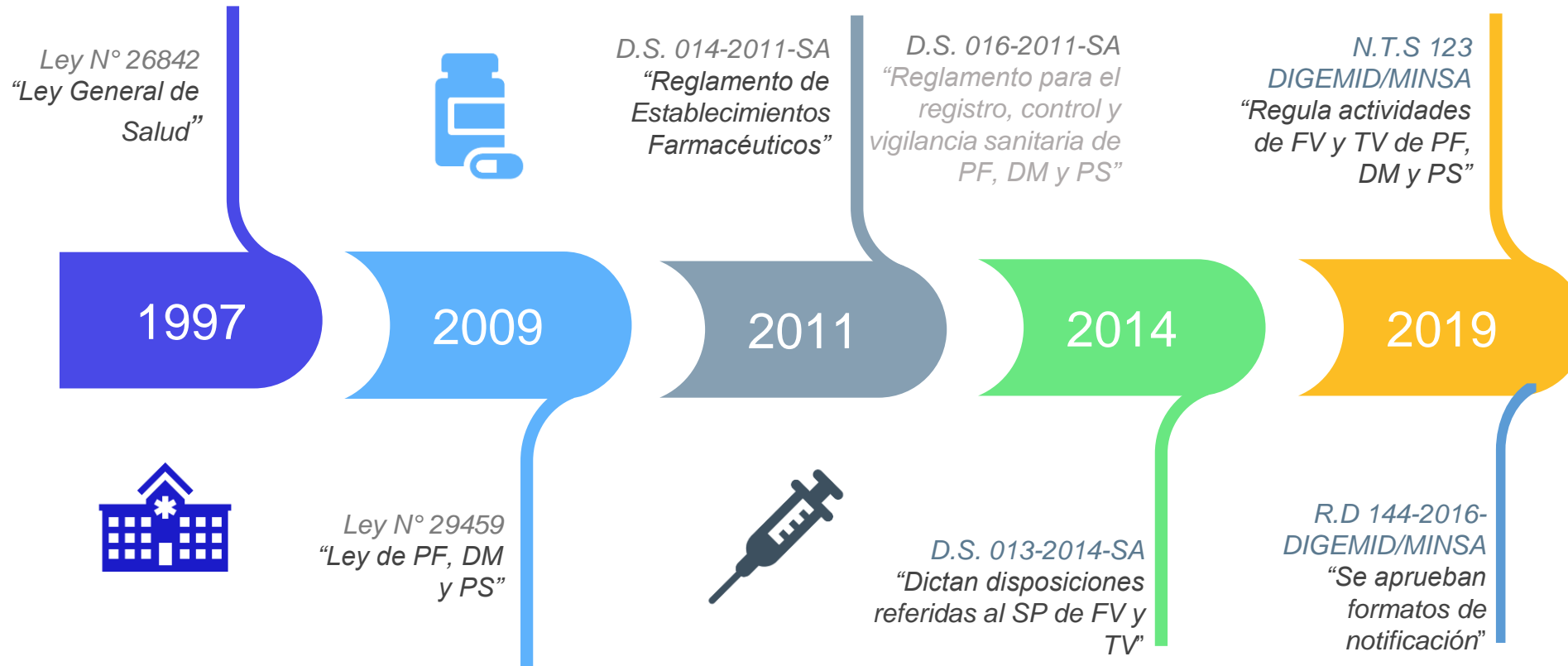
NORMATIVA NACIONAL Y DIRECTIVA INSTITUCIONAL

Jack Urruchi Huertas

Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y
Tecnovigilancia

IETSI

Marco Normativo Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia



OBJETIVO:
Vigilar la seguridad de los PF, DM y PS para prevenir y reducir el riesgo



SISTEMA PERUANO DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA

MIEMBROS



Industria farmacéutica

DIGEMID / CENAFyT



Profesionales de salud



Autoridades regionales de salud

IETSI
EsSalud | INSTITUTO DE
EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN



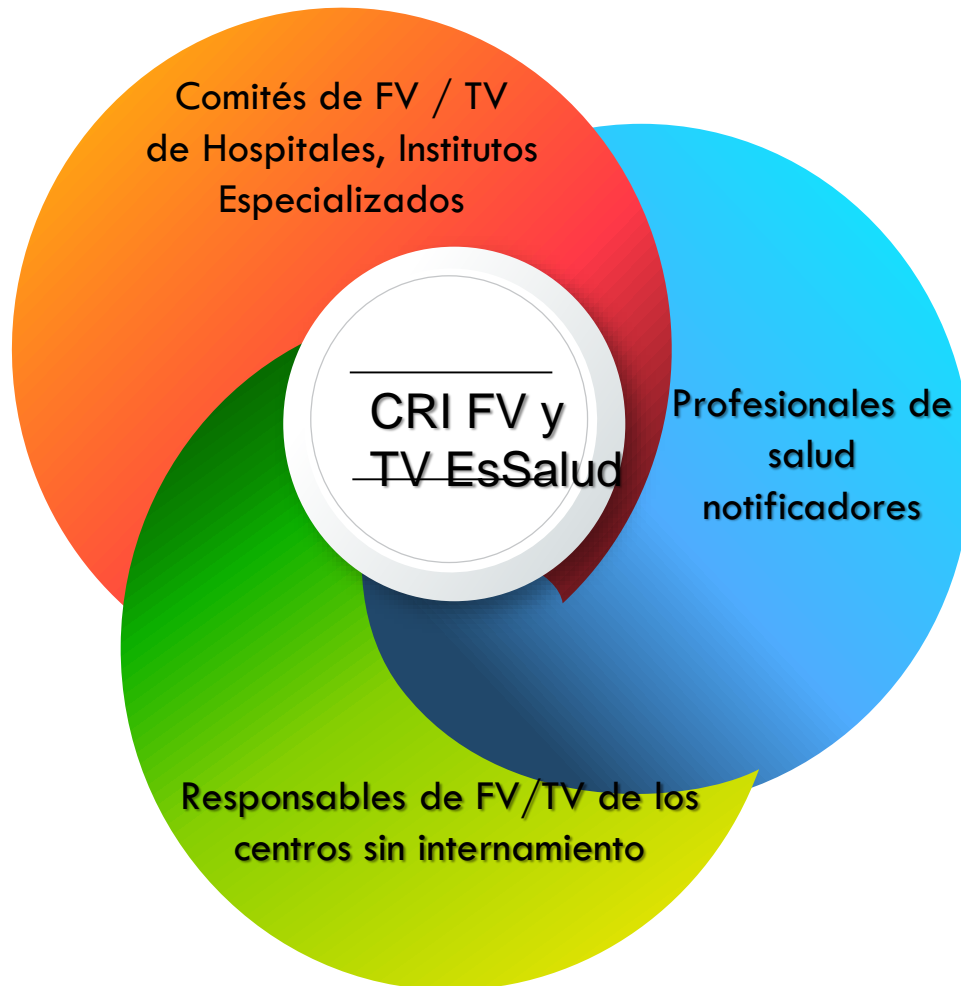
Fuerzas armadas y policía

*Decreto Supremo
N° 13-2014 SA,
Regulaciones
sobre el Sistema
Peruano de
Farmacovigilancia*

CRR

CRI

Organización del sistema de FV y TV de EsSalud



Equipo del CRI-EsSalud

¿Quiénes somos?

Un equipo multidisciplinario conformado por (01) directora, (01) médica cirujana, dos (02) licenciadas en obstetricia y siete (07) químicos farmacéuticos

Objetivo:

Prevenir y/o minimizar riesgos en los pacientes expuestos a productos farmacéuticos y dispositivos médicos desde una perspectiva de **seguridad clínica**

Actividades principales

- Gestión de notificaciones de SRAM/SIADM/ESAVI
- Implementación de farmacovigilancia activa/intensiva en hospitales (MAC, productos con problemas de seguridad)
- Detección de señales
- Elaboración de comunicados de seguridad
- Elaboración de informes de seguridad

SISTEMA INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA

“Creación del CRI-EsSalud”



RESOLUCION DE INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN N° 001 -IETSI-ESSALUD-2018

Lima, 17 ENE. 2018

VISTA:

El Informe N° 008-ARL-DGPCFYT-IETSI-ESSALUD-2017 de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia remite la propuesta para activar el funcionamiento del Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia – EsSalud (CRI – EsSALUD), a cargo del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación; y,

CONSIDERANDO:

Que, el artículo 144 del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, aprobado por Decreto Supremo N° 016-2011-SA, dispone que “La Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, los Órganos Desconcentrados de la Autoridad Nacional de Salud (OD), las Autoridades Regionales de Salud (ARS), a través de las Autoridades de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios de nivel regional (ARM), los profesionales y establecimientos de la salud, deben desarrollar actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión, información y prevención de los riesgos asociados a los productos farmacéuticos, dispositivos médicos o productos sanitarios”;

Elaboración de la Directiva que regula el sistema institucional de FV Y TV

EsSalud

"Directiva que regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de ESSALUD"

DIRECTIVA DEL INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN
N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01

"DIRECTIVA QUE REGULA EL SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNIVIGILANCIA DE ESSALUD"

	NOMBRE	CARGO	FECHA	FIRMA y V°B°
Elaborado por	Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta	Directora de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia	26 ABR. 2019	
Revisado por	Héctor Miguel Garavito Farro	Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia	26 ABR. 2019	
Aprobado por	Patricia Pimentel Álvarez	Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación	26 ABR. 2019	

ESSALUD

SE RESUELVE:

- APROBAR**, la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01, "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de ESSALUD", que en Anexo adjunto forma parte de la presente Resolución.
- DEJAR SIN EFECTO**, las disposiciones siguientes:
 - Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 40-IETSI-ESSALUD-2016, que aprueba la Directiva N° 005-IETSI-ESSALUD-2016 "Directiva de Eventos Relacionados al Uso de Dispositivos Médicos en EsSalud".
 - Resolución de Gerencia Central N° 467-GG-ESSALUD-2006, que aprueba el "Sistema de Farmacovigilancia de EsSalud".
 - Resolución de Gerencia Central N° 20-GCPS-ESSALUD-2012, que aprueba el uso de la "Hoja Amarilla Electrónica".
- DISPONER**, que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia se encargue de la implantación, actualización, supervisión y asesoría técnica a nivel nacional de la Directiva aprobada por la presente Resolución.
- DISPONER**, que los Órganos Centrales, Órganos Desconcentrados, Órganos Prestadores Nacionales, así como las Redes Asistenciales que conforman el Seguro Social de Salud – ESSALUD, en el ámbito de sus competencias, adopten las acciones que resulten necesarias para la difusión, implementación y cumplimiento de la directiva aprobada por la presente Resolución.
- PUBLICAR**, en el Compendio Normativo del Seguro Social de Salud – ESSALUD.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE.

Dra. PATRICIA PIMENTEL ALVAREZ
Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud

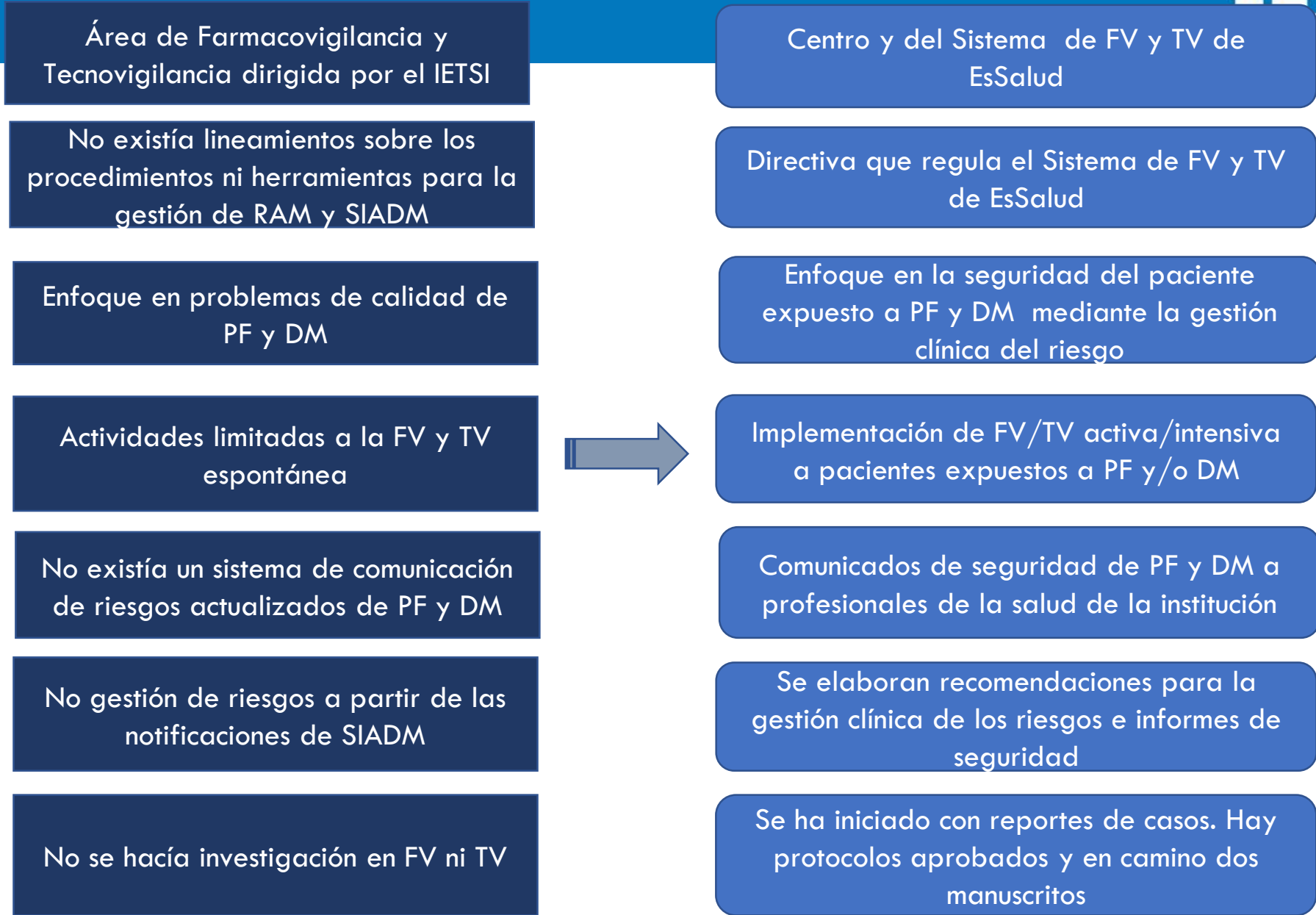
http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecno/RS_002-IETSI-

¿CUÁL ES LA BASE LEGAL QUE LA SUSTENTA?

- **Ley N° 26842**, Ley General de Salud.
- **Decreto Supremo N° 016-2011-SA**, que aprueba el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, y modificatorias.
- **Decreto Supremo N° 013-2014-SA**, por la que se dictan disposiciones referidas al Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia y según artículo N°1 EsSalud es integrante de este Sistema.
- **Resolución Ministerial N°539-2016/MINSA** que aprueba la NTS N°123-MINSA/DIGEMID-V.01 Norma Técnica de Salud que regula las Actividades de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios
- **Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 001-IETSI-ESSALUD-2018**, que activa el funcionamiento del Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia – ESSALUD (CRI-ESSALUD)

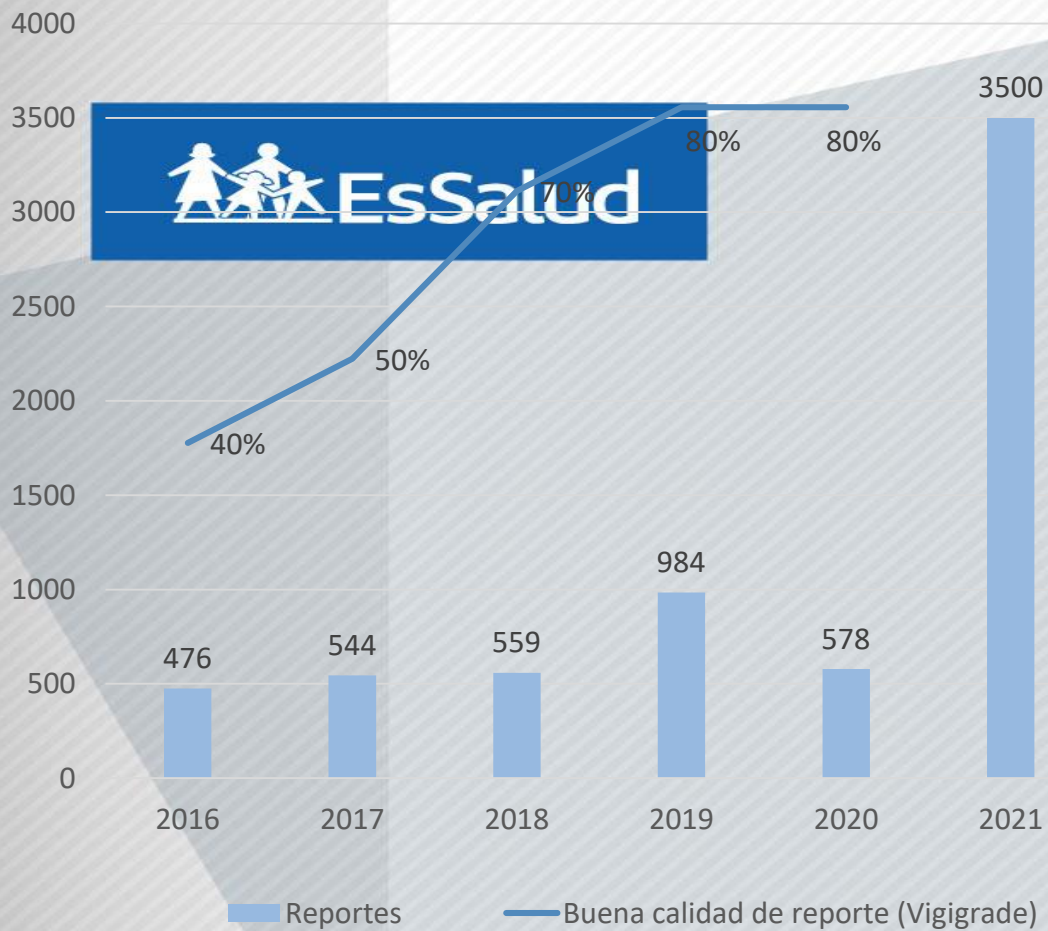


Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia
Decreto Supremo N° 013-2014-SA

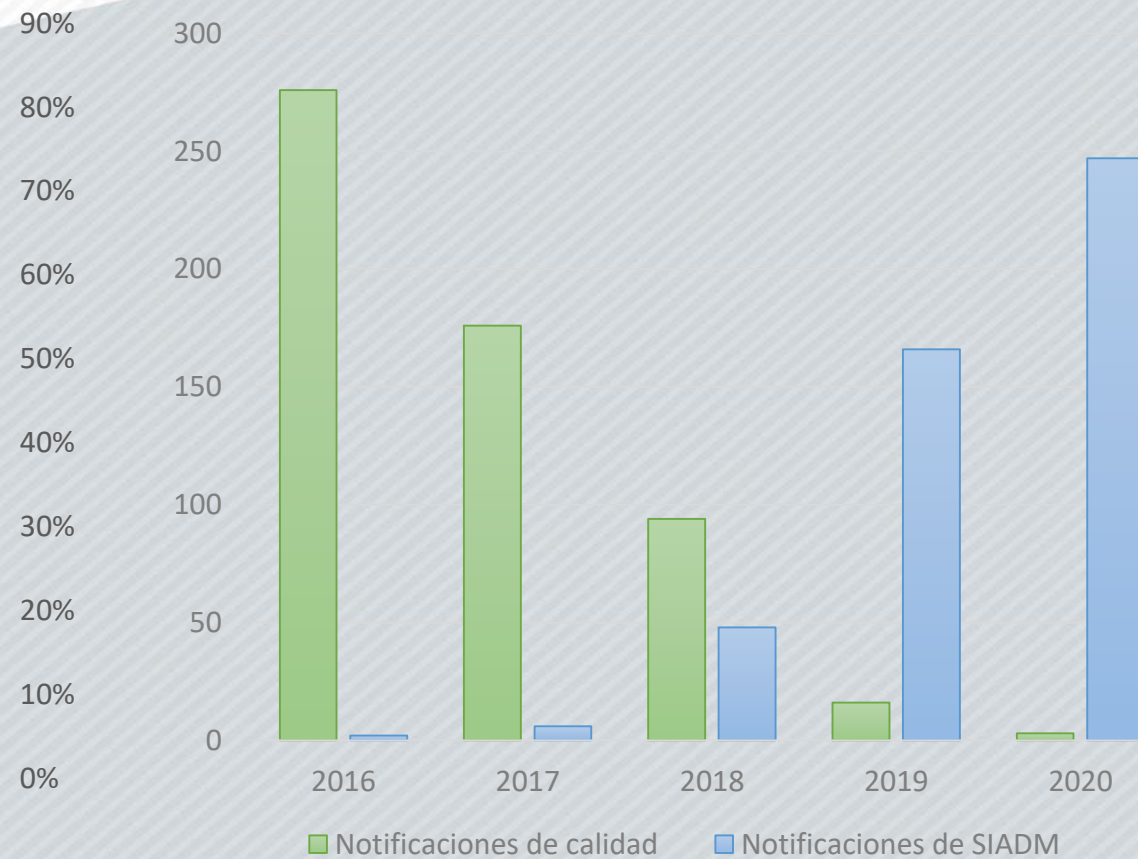


FARMACOVIGILANCIA

Mejora en la calidad de notificación



Notificaciones de problemas de calidad vs notificaciones de SIADM





Muchas gracias