

Plan de Gestión de Riesgos

Dr. Francisco J. de Abajo

Jefe de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

AEMPS

Simposio Satélite del 53 Congreso Nacional de la SEFH:

Medicamentos huérfanos- plan de gestión de riesgos y reto económico

Sinopsis

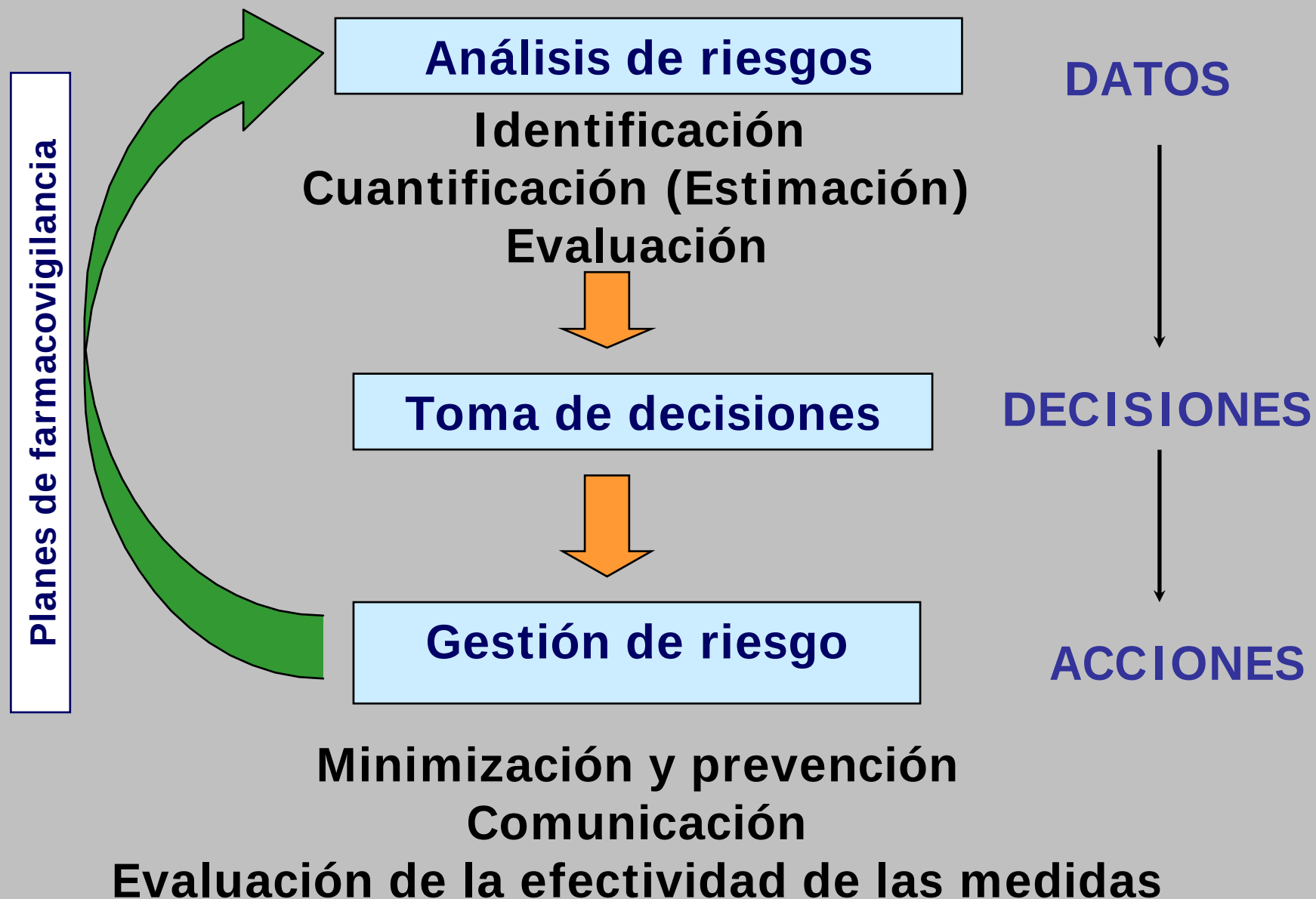
- Concepto y marco operativo de la farmacovigilancia
- El progreso de la farmacovigilancia
- El nuevo marco regulador
- Directrices sobre los sistemas de gestión de riesgos de medicamentos de uso humano en la UE
 - El Plan de Gestión de Riesgos de la UE

Farmacovigilancia

- Es la actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados al uso de los medicamentos una vez comercializados

RD 1344/2007

Marco operativo de la farmacovigilancia

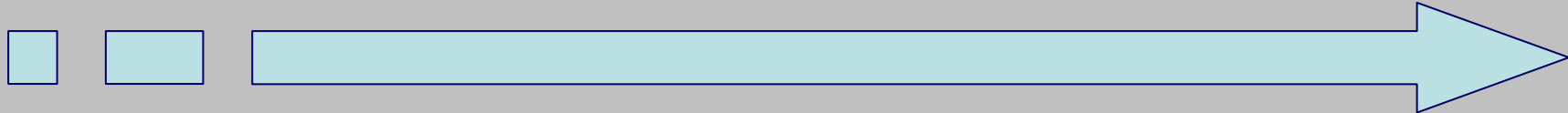


Sinopsis

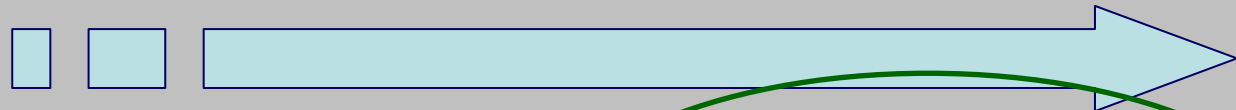
- Concepto y marco operativo de la farmacovigilancia
- El progreso de la farmacovigilancia
- El nuevo marco regulador
- Directrices sobre los sistemas de gestión de riesgos de medicamentos de uso humano en la UE
 - El Plan de Gestión de Riesgos de la UE

Las cuatro generaciones de progreso de la farmacovigilancia

1ª GENERACIÓN: Notificación espontánea

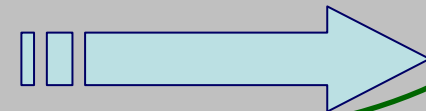


2ª GENERACIÓN: Farmacoepidemiología



**La farmacovigilancia ha
de ser también
proactiva**

**3ª GENERACIÓN:
Plan Gestión Riesgos**



**4ª GENERACIÓN:
Farmacogenética**



1960

1970

1980

1990

2000

2010

Time-scale

Sinopsis

- Concepto y marco operativo de la farmacovigilancia
- El progreso de la farmacovigilancia
- **El nuevo marco regulador**
- Directrices sobre los sistemas de gestión de riesgos de medicamentos de uso humano en la UE
 - El Plan de Gestión de Riesgos de la UE

Nueva legislación comunitaria que afecta a la farmacovigilancia

- **Reglamento 726/2004** del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004
 - Entra en vigor a partir del **20 de noviembre de 2005**
- **Directiva 2004/27/CE** del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004
 - Los EM deben incorporarla a su ordenamiento interno
 - **Ley 29/2006 de Garantías y UR de med y ps**
 - **Real Decreto 1344/2007**

Legislación europea

- El TAC deberá proporcionar una descripción detallada de los **sistemas de farmacovigilancia** y, cuando corresponda, de **gestión de riesgos** que el solicitante vaya a crear

Ley 29 / 2006 de Garantías...

- **Artículo 52.3.** Los titulares de la autorizaciónestarán obligados a la actualización permanente de la información de seguridad del producto, **a la ejecución de los planes de farmacovigilancia y programas de gestión de riesgos** y a la realización de una evaluación continuada de su relación beneficio-riesgo del medicamento, conforme a las directrices nacionales y europeas en la materia. Cuando las autoridades sanitarias consideren que dicha información sobre seguridad interesa de forma relevante a la salud pública, garantizarán el acceso público a la misma.

Ley 29 / 2006 de Garantías....

- **Artículo 54. Farmacoepidemiología y gestión de los riesgos.**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, **promoverá la realización de los estudios de farmacoepidemiología necesarios para evaluar la seguridad de los medicamentos autorizados en condiciones reales de uso.** Asimismo, establecerá las medidas oportunas tendentes a la **gestión de los riesgos identificados, incluyendo la formación e información necesarias.** Las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas y los profesionales sanitarios participarán en la realización de estos estudios y colaborarán en la difusión de conocimiento sobre la seguridad de los medicamentos en el ámbito asistencial.

Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano

Art. 8: Obligaciones del TAC

- Realizar estudios post-autorización
- Realizar una evaluación continua de la relación beneficio-riesgo y comunicar de forma inmediata a la AEMPS toda aquella nueva información que pueda influir en la evaluación global de la relación beneficio-riesgo o bien pueda requerir una modificación de la ficha técnica, prospecto o ambos.

Art. 8: Obligaciones de los TAC

- Comunicar cualquier restricción, suspensión o prohibición impuestas por las autoridades competentes de cualquier país.
- Suministrar un informe de la relación beneficio-riesgo cuando la AEMPS lo solicite
- Llevar a cabo los planes de FV y de gestión de riesgos, incluyendo los estudios que las autoridades competentes juzguen necesarios para evaluar la seguridad del medicamento, o para evaluar la efectividad de las medidas de minimización de riesgos

Capítulo V: Estudios post-autorización

- Constitución formal del Comité de Coordinación de EPA
- Revisión de los procedimientos actuales y adopción de procedimientos comunes
- Procedimiento simplificado para estudios financiados con fondos públicos o promovidos por las administraciones sanitarias
- Estudios ligados a la autorización, exigidos o que formen parte del PGR
 - Sólo la AEMPS

Sinopsis

- Concepto y marco operativo de la farmacovigilancia
- El progreso de la farmacovigilancia
- El nuevo marco regulador
- Directrices sobre los sistemas de gestión de riesgos de medicamentos de uso humano en la UE
 - El Plan de Gestión de Riesgos de la UE

EU-Risk Management Plan (UE-Plan de Gestión de Riesgos)

- Parte I (basada en ICH E2E)
 - Especificaciones de seguridad
 - Plan de Farmacovigilancia
- Parte II (minimización de riesgos)
 - Evaluación de la necesidad de actividades de minimización de riesgos
 - Plan de minimización de riesgos
 - Evaluación de la efectividad de las medidas

Fundamentos del PGR (1)

- La farmacovigilancia puede planificarse
 - Anticipar los riesgos de los medicamentos partiendo de la información que se conoce
 - Identificar las áreas donde la información es más escasa
 - Proyectar estudios para identificar y/o caracterizar los riesgos sobre una base más científica
 - La notificación espontánea
 - Estrategias complementarias (Farmacoepidemiología)

Farmacovigilancia proactiva

Fundamentos del PGR (2)

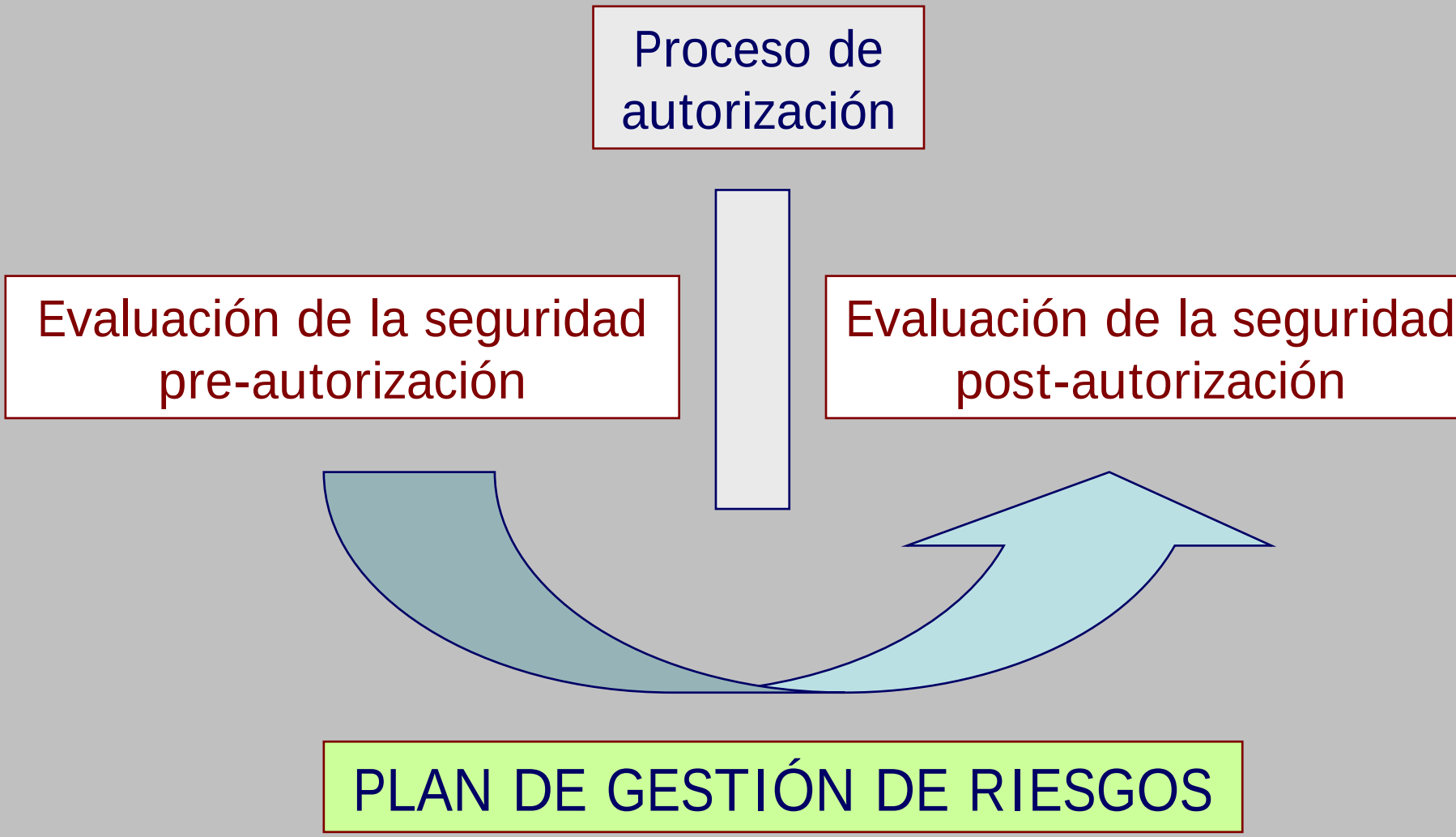
- La farmacovigilancia comienza (a trabajarse) antes de la autorización de un medicamento y continúa durante toda su “vida”
- La farmacovigilancia es una tarea compartida, por tanto debe haber una colaboración efectiva
 - Compañías farmacéuticas
 - Agencias reguladoras
 - (Autoridades sanitarias)
 - (Investigadores y profesionales sanitarios)
- La planificación de la farmacovigilancia es susceptible de estandarización

Proceso de
autorización

Evaluación de la seguridad
pre-autorización

Evaluación de la seguridad
post-autorización

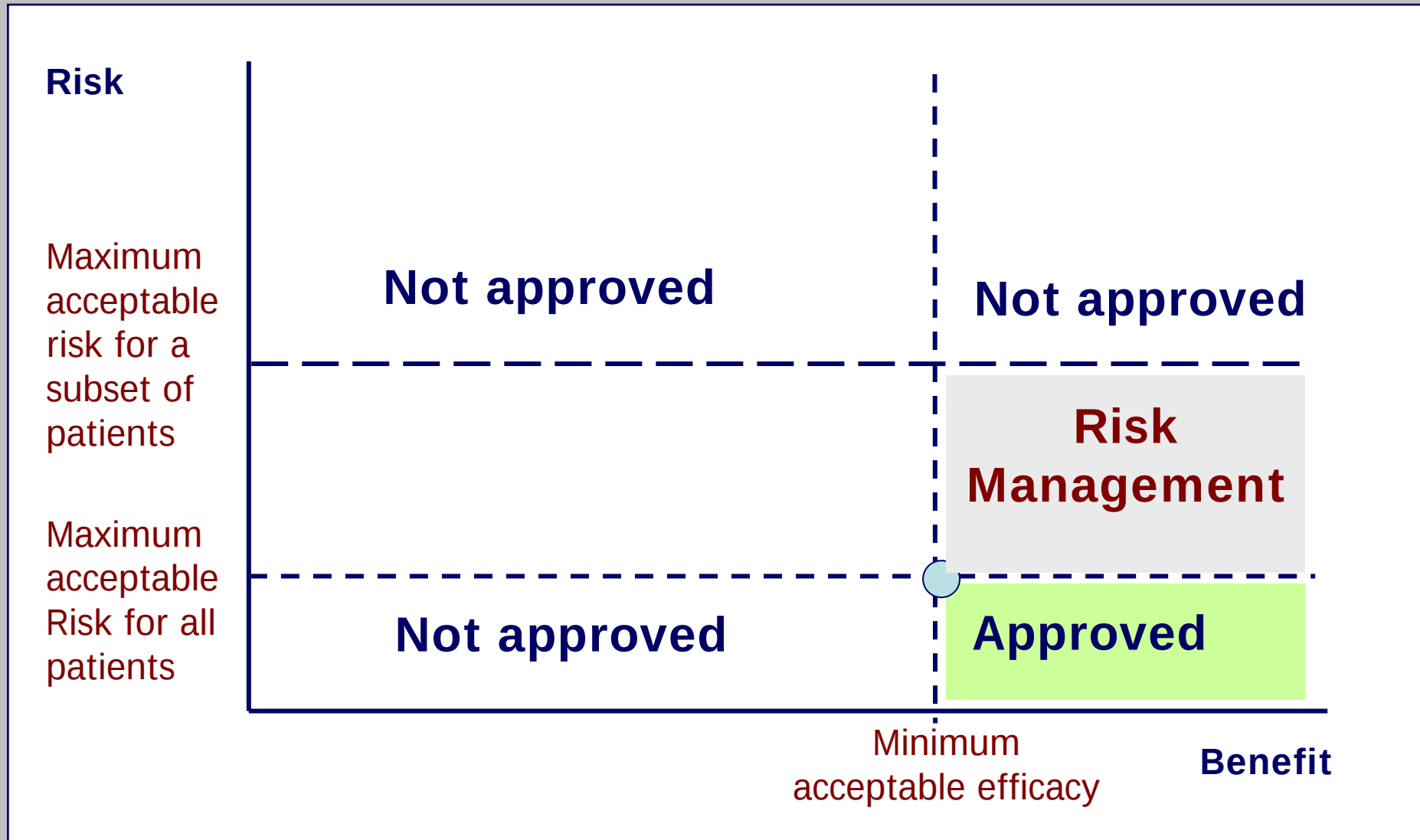
PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS



The diagram illustrates a cyclical process for authorization. At the top is a box labeled 'Proceso de autorización'. Below it is a vertical rectangle. To the left of this rectangle is a box labeled 'Evaluación de la seguridad pre-autorización', and to the right is a box labeled 'Evaluación de la seguridad post-autorización'. At the bottom is a green box labeled 'PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS'. A large, light blue curved arrow originates from the bottom and points upwards, passing between the two evaluation boxes and under the central vertical rectangle, indicating a feedback loop from the risk management plan back to the authorization process.

Relación beneficio-riesgo

Perspectiva reguladora



UE-PGR

- Situaciones en las que será necesario
 - Solicitud de autorización
 - Nueva sustancia
 - Producto biológico similar (“biosimilares”)
 - Medicamento genérico si el de referencia está sometido a actividades de minimización de riesgos
 - Medicamento autorizado
 - Cambios significativos
 - A requerimiento de la autoridad competente
 - A instancias del TAC/SAC
 - La necesidad de un UE-PGR tendrá que ser discutida con la autoridad competente si no es obligatoria

UE-PGR

- Productos autorizados (cambios significativos)
 - Nueva dosificación
 - Nueva vía de administración
 - Nuevo procedimiento de fabricación (productos de biotecnología)
 - Nuevas poblaciones
 - Nuevas indicaciones

UE-PGR

- Localización
 - EU-CTD – Módulo 1
 - Documento que tenga sentido por sí mismo
 - Acompañado de otros documentos relevantes (vgr. protocolos)
- Actualizaciones
 - Carta de presentación indicando los cambios
 - ¿Cuándo?
 - Siguiendo IPS
 - En los 60 días siguientes a los hitos importantes especificados en el plan
 - Cuando se conozca un problema de seguridad importante que modifique las especificaciones de seguridad
 - Siempre que lo requiera la autoridad competente

UE-PGR

Especificaciones de seguridad

- **Riesgos identificados importantes**
- **Riesgos potenciales importantes**
- **Poblaciones a riesgo (o potencialmente a riesgo)**
- **Información importante no disponible**
 - Situaciones relevantes insuficientemente estudiadas
 - Limitaciones de la base empírica para hacer predicciones sobre la seguridad del medicamento

UE-PGR

Especificaciones de seguridad

- Elementos de las especificaciones
 - No-clínicos
 - Clínicos
 - Limitaciones de la base de datos
 - Poblaciones no estudiadas
 - Reacciones adversas
 - Interacciones
 - Epidemiología (de las indicaciones)
 - Efecto de clase
 - Requerimientos adicionales en la UE

UE-PGR

Especificaciones de seguridad

- **Elementos clínicos**
 - Limitaciones de la **base de datos clínica de seguridad**
 - Tamaño de la población investigada
 - Dosis, Duración
 - Edad, Sexo, Raza
 - Indicaciones
 - Experiencia en poblaciones especiales
 - Criterios de inclusión y exclusión
 - Experiencia post-comercialización
 - Exposición post-comercialización
 - Riesgos identificados
 - Acciones reguladoras llevadas a cabo

UE-PGR

Especificaciones de seguridad

- **Elementos clínicos (cont.)**
 - **Poblaciones no estudiadas** en la fase pre-autorización
 - Niños, ancianos, gestantes, pacientes con co-morbilidad, gravedad de la enfermedad, etnias/razas
 - **Reacciones adversas**
 - Riesgos identificados que requieren evaluaciones adicionales
 - Riesgos potenciales que requieren evaluaciones adicionales
 - **Interacciones** identificadas y potenciales (fármaco-fármaco y fármaco-alimento)
 - **Epidemiología**
 - **Indicaciones:** Incidencia, prevalencia, mortalidad, co-morbilidad relevante, estratificación por edad y sexo, regiones
 - **Incidencia esperable o basal** de ciertos acontecimientos clínicos
 - **Efectos de clase farmacológicos**

UE-PGR

Especificaciones de seguridad

- Requerimientos adicionales en la UE
 - Potencial de sobredosificación
 - Potencial para la transmisión de agentes infecciosos
 - Potencial para el uso ilegal
 - Potencial para uso fuera de especificaciones de ficha técnica
 - Potencial para uso pediátrico fuera de especificaciones

Especificación de seguridad

Resumen

Riesgos importantes identificados	<.> Lista
Riesgos potenciales identificados	<.> Lista
Información importante no disponible	<.> Lista

UE-PGR

Plan de farmacovigilancia

- Conjunto de actividades de farmacovigilancia que se proponen para aportar la **información necesaria** sobre los riesgos identificados o potenciales señalados en las **especificaciones de seguridad**
- Para **productos que no presenten especiales problemas** bastará con la actividades ordinarias de farmacovigilancia (aquellas señaladas como obligatorias en la legislación)
- Para **productos que presenten riesgos importantes** identificados o potenciales o de los que **no se disponga de información de seguridad importante**, deberán especificarse las investigaciones que se van a llevar a cabo
- El plan deberá **actualizarse** cuando surja un riesgo importante o se alcancen los hitos prefijados

Plan de farmacovigilancia

Estructura

- Actividades de farmacovigilancia ordinarias
- Resumen de los problemas señalados en la especificación de seguridad
- Plan de acción detallado para cada problema de seguridad específico
- Resumen de las acciones a realizar y especificación de los hitos

Plan de farmacovigilancia

Actividades de farmacovigilancia ordinarias

- Actividades de farmacovigilancia ordinarias (aquellas señaladas en la legislación)
 - Sistemas y procesos en marcha para asegurar que toda la información de seguridad comunicada es registrada en un lugar accesible
 - Preparación de los informes para las autoridades reguladoras
 - Notificación expeditiva
 - Informes periódicos de seguridad
 - Seguimiento de la seguridad de los productos
 - Generación de señales, evaluación de los problemas, actualización de las fichas técnicas...
 - Otros requerimientos fijados en la legislación

Plan de farmacovigilancia

Plan de acción detallado

Problema	<.>
Acción propuesta	<.>
Objetivo de la acción propuesta	<.>
Razón de ser de la propuesta	<.>
Supervisión dentro de la compañía	<.>
Hitos para la evaluación y notificación	<.>
Títulos de los protocolos (protocolo anexo)	<.>
Resultados (en las actualizaciones)	<.>

Plan de farmacovigilancia

Resumen de las acciones e hitos

Acción	Hitos (tiempo de exposición)	Hitos (tiempo de calendario)	Estado del estudio
<.>	Exposición que permitiría la identificación o caracterización de los riesgos o su refutación	Cuando se estima que se alcanzará	Para las actualizaciones

Los hitos pueden fijarse conforme a los tiempos de los requerimientos reguladores ordinarios (IPS, revalidaciones..)

Plan de farmacovigilancia

La hora de la
farmacoepidemiología

Plan de farmacovigilancia

Métodos 1

- Vigilancia pasiva
 - Notificación espontánea
 - Notificación estimulada
- Vigilancia activa
 - Centros centinelas
 - *Prescription event monitoring*
 - Registros
 - De expuestos
 - De casos

Plan de farmacovigilancia

Métodos 2

- Estudios observacionales comparativos
 - Estudios de corte transversal
 - Estudios de cohorte
 - Estudios de casos y controles
- Ensayos clínicos
 - Ensayos clínicos explicativos
 - Ensayos clínicos pragmáticos
- Otros estudios (descriptivos)
 - Epidemiología de la enfermedad
 - Estudios de utilización de medicamentos

EU-Risk Management Plan (UE-Plan de Gestión de Riesgos)

- Parte I (basada en ICH E2E)
 - Especificaciones de seguridad
 - Plan de Farmacovigilancia
- Parte II (minimización de riesgos)
 - Evaluación de la necesidad de actividades de minimización de riesgos
 - Plan de minimización de riesgos
 - Evaluación de la efectividad de las medidas

Parte II: Minimización de riesgos

- Evaluación de la necesidad de actividades de minimización de riesgos
 - Medidas ordinarias (ficha técnica, prospecto)
 - Medidas adicionales
 - Potencial para errores de medicación
 - Nombre
 - Presentación (ej. diferenciación entre dosificaciones)
 - Instrucciones de uso
- Plan de minimización de riesgos
 - Si son necesarias medidas adicionales

Plan de minimización de riesgos

- Describe las actividades de minimización de riesgos para cada problema de seguridad detectado
 - Medidas ordinarias
 - Medidas adicionales
- Un problema de seguridad puede requerir más de una medida
- Una misma medida puede abordar más de un problema de seguridad
- Listados de los problemas de seguridad y acciones propuestas

Plan de minimización de riesgos

Problema	<.>
Acción propuesta	<.>
Objetivo de la acción propuesta	<.>
Razón de ser de la propuesta	<.>
Supervisión dentro de la compañía	<.>
Hitos para la evaluación y notificación	<.>

Plan de minimización de riesgos

- Actividades
 - Información
 - Ficha técnica y prospecto
 - Material educativo adicional
 - Condiciones de autorización
 - Control de la dispensación
 - Control del tamaño del envase (validez de la prescripción)
 - Solicitud del consentimiento informado
 - Programas de acceso restringido
 - Registros de pacientes

Parte II: Minimización de riesgos

- Evaluación de la **efectividad** de las medidas e intervenciones
 - Serán esenciales las **fuentes de información**
 - Bases de datos de prescripción/dispensación
 - Estudios “ad hoc”: Encuestas
 - Bases de datos clínicas
 - Registros permanentes
 - Biobadaser

"La idea revolucionaria que determina la frontera entre los tiempos modernos y el pasado es la dominación del riesgo: la noción de que el futuro es más que un capricho de los dioses y que los hombres y mujeres no son sujetos pasivos frente a la naturaleza... Entendiendo el riesgo, midiéndolo y sopesando sus consecuencias, hemos convertido su desafío en el principal catalizador de la sociedad occidental".

Peter L. Bernstein
Against the gods

Gracias