

Estrategias para vigilancia de medicamentos en enfermedades huérfanas desde las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia: Revisión de alcance

MAURICIO FERNANDO TORRES ROA

Químico farmacéutico

SERGIO LEONARDO CARDOZO

Médico especialista en medicina interna

Tutor metodológico

CARLOS ENRIQUE TRILLOS PEÑA

Universidad Nuestra Señora del Rosario
Escuela de medicina y ciencias de la salud
Universidad CES
Facultad de Medicina
Especialización en Epidemiología
Bogotá
2022

Estrategias para vigilancia de medicamentos en enfermedades huérfanas desde las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia: Revisión de alcance

MAURICIO FERNANDO TORRES ROA

mauriciof.torres@urosario.edu.co

SERGIO LEONARDO CARDOZO

sergiol.cardozo@urosario.edu.co

Tutor metodológico

CARLOS ENRIQUE TRILLOS PEÑA

carlos.trillos@urosario.edu.co

Este documento se presenta como requisito de grado para la especialización de epidemiología

**Universidad Nuestra Señora del Rosario
Escuela de medicina y ciencias de la salud
Universidad CES
Facultad de Medicina
Especialización en Epidemiología
Bogotá
2022**

Nota de salvedad de responsabilidad institucional

La universidad del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

AGRADECIMIENTOS

Amablemente expreso mi agradecimiento a Juan Sebastián Guzmán Pulido, por su ayuda y apoyo.
Al Dr. Carlos Enrique Trillos, por su gran colaboración. Estaré siempre agradecido.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN

ABSTRACT

1	INTRODUCCION	10
2	JUSTIFICACIÓN	12
3	ANTECEDENTES	14
3.1	Desafíos en el diseño de estudios clínicos.....	14
3.2	Fases de investigación clínica.....	15
3.2.1	Fase Preclínica	15
3.2.2	Fase Clínica.....	15
3.3	Farmacovigilancia y Buenas prácticas de Farmacovigilancia (BPF)	16
3.4	Metodología para desarrollar actividades de Farmacovigilancia.....	17
3.5	Análisis y gestión de riesgos	18
3.6	Reportes de eventos adversos en fases Pre-comercialización y Post-comercialización en las agencias reguladoras de referencia EMA y FDA	19
3.6.1	Pre-comercialización	19
3.6.2	Post-comercialización.....	20
3.7	Vías de aprobación de medicamentos huérfanos EMA y EEUU	20
4	Objetivos	24
4.1	Objetivo general	24
4.2	Objetivos específicos.	24
5	METODOLOGÍA	24
5.1	Tipo y diseño de estudio	25
5.2	Alcance	25
5.2.1	Población-Participantes	25
5.2.2	Concepto	25
5.2.3	Contexto	25
5.3	Criterios de inclusión	25
5.4	Criterios de exclusión	25
5.5	Estrategia de búsqueda para identificación de estudios	26

5.6	Palabras clave.....	27
5.6.1	En inglés:.....	27
5.6.2	En español,.....	27
	En descriptores DeCS de la biblioteca virtual en salud:	27
5.7	Selección de los estudios y extracción de datos	27
5.8	Síntesis de resultados	29
6	Consideraciones éticas	30
7	Resultados	30
7.1	Pre comercialización	33
7.2	Fase pos comercialización	35
7.3	Experiencia en la vigilancia de la hemofilia	37
7.4	Panorama de la seguridad postcomercialización	38
7.5	Vigilancia de la seguridad de medicamentos utilizados para enfermedades huérfanas en Colombia.....	38
8	Discusión	40
9	Limitaciones	44
10	Conclusión.....	44
11	Referencias	45
12	ANEXOS	51
12.1	Tabla N. 4 de Algoritmo de búsqueda (Anexo 1)	51
12.2	Tabla N.5 Artículos seleccionados (Anexo 2)	52
12.3	Tabla N. 6 Guías de organismos sanitarios seleccionados (Anexo 3) ..	54
12.4	Marco normativo Farmacovigilancia en Colombia (Anexo 4).....	54
12.5	Tabla N. 7. Marco normativo farmacovigilancia en Colombia (Anexo 5)	56

ABSTRACT

Background: Safety's evaluation of orphan drugs is challenging for health authorities due to scarce safety data collected in clinical studies and to a lesser extent in marketing phase, since they do not allow characterizing all the risks of these medicines, making them a public health problem.

Objective: To identify and map the type of evidence available and recognize knowledge gaps in safety surveillance of medicines used for orphan or rare diseases that allows the construction of a more structured safety profile.

Methodology: Scoping review. Medline Ovid, Scopus, Web of Science databases were consulted. We consult databases of regulatory agencies such as FDA, EMA, ICH and thesis repositories of three universities of Colombia

Selection criteria: Articles, studies and information from regulatory and technical databases that address drug safety surveillance for orphan diseases were included.

Information collection: Extracted information was classified into categories.

Results: 9 articles were included. Narrative reviews (n=7), retrospective cohort study (n=1) and descriptive studies (n=1). The main country to publish was Italy (n=4) and the United Kingdom (n=3). Guidelines from the FDA, EMA and ICH were used.

Discussion: This review has limitations given the limited specific information available that reflects the pending challenges of the regulatory agencies and sectors involved.

Conclusion Fragmented information was found that can help build a more structured profile. However, a more demanding application of good pharmacovigilance practices is necessary.

Keywords:

Pharmacovigilance
Rare disease
Rare diseases / drug therapy,
Product Surveillance, Posmarketing

RESUMEN

Antecedentes: La evaluación de seguridad de los medicamentos para enfermedades huérfanas es retadora para las autoridades sanitarias por los escasos datos de seguridad recolectados en estudios clínicos y en menor medida en fase de comercialización pues no permiten caracterizar todos los riesgos de estos medicamentos, convirtiéndolos en un problema de salud pública.

Objetivo: Identificar y mapear el tipo de evidencia disponible y reconocer vacíos de conocimiento en la vigilancia de seguridad de medicamentos utilizados para enfermedades huérfanas o raras, para tener bases que permitan construir un perfil de seguridad más estructurado.

Metodología: Revisión de alcance–*Scoping review*. Se consultaron las bases de datos Medline Ovid, Scopus, Web of Science, las bases de datos de agencias regulatorias de FDA, EMA, ICH y repositorios de tesis de tres universidades en Colombia.

Criterios de selección: Se incluyeron artículos, estudios e información de bases de datos regulatorias y técnicas que abordan la vigilancia de seguridad de medicamentos para enfermedades huérfanas.

Recolección de información: La información extraída se clasificó en categorías.

Resultados: Se incluyeron 9 artículos. Revisiones narrativas (n=7), estudio de cohorte retrospectivo (n=1) y estudios descriptivos (n=1). El principal país en publicar fue Italia (n=4) y Reino Unido (n=3). Se utilizaron guías regulatorias de FDA, EMA y ICH.

Discusión: Esta revisión tiene limitaciones dada la escasa información disponible específica que refleja los retos pendientes de las agencias regulatorias y sectores involucrados.

Conclusión: Se encontró información fragmentada que puede ayudar a construir un perfil más estructurado. Sin embargo, es necesaria una aplicación más exigente de las buenas prácticas de farmacovigilancia

Palabras Clave

Farmacovigilancia

Enfermedades Raras

Enfermedades Huérfanas

Vigilancia Post-Marketing

Vigilancia posterior a la Comercialización

GLOSARIO

Farmacovigilancia: “Es definida por la OMS como la ciencia y actividades relacionadas con la detección, valoración, entendimiento y prevención de efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con medicamentos” (1)

Señal: Información que se origina de una o varias fuentes, incluidas observaciones y experimentos, que sugiere una potencial relación causal, o un nuevo matiz de una asociación conocida intervención-evento o conjunto de eventos relacionados, ya sean adversos o beneficiosos, que se considera que tiene la probabilidad suficiente de justificar una acción verificadora (2).

Biomarcador: una característica definida que se mide como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas a una exposición o intervención, incluidas las intervenciones terapéuticas (3)

Medicamento Vital no disponible: “Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que, por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes”(4).

Riesgo: Probabilidad de desarrollar resultados indeseables relacionados a la calidad, seguridad o eficacia de un producto medicinal en cuanto la salud de los pacientes o la salud pública (1).

Evento adverso: suceso medico desfavorable que experimenta un paciente a quien se administra un producto medicinal y el cual no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento (1)

Plan de gestión de riesgos Es el documento donde se realiza una descripción detallada del sistema de gestión de riesgos para un producto específico. Es un documento dinámico que debe actualizarse a lo largo del ciclo de vida del producto (2).

1 INTRODUCCION

Las enfermedades huérfanas son un grupo de patologías crónicamente debilitantes, graves y que amenazan la vida. Se caracterizan por su baja frecuencia comparadas con otras enfermedades más prevalentes, no hay una definición universalmente aceptada para enfermedades huérfanas o raras, esta depende de la tasa de prevalencia de cada país. En la Unión europea se definen como aquellas que afectan menos de 200.000 personas (prevalencia <650/ millón de habitantes), en Estados Unidos se establecen como aquellas que afectan menos de 5 personas por cada 10.000 habitantes (prevalencia 500/millón) (5) y en Colombia, se definen como aquellas que afectan menos de 1 persona por cada 5000 habitantes (6) Por su lado la prevalencia de las enfermedades ultrahuérfanas que son un subgrupo de las enfermedades huérfanas se estima, tienen un prevalectía de 0.1-9 por cada 100 mil habitantes(7)

Las enfermedades huérfanas y ultrahuérfanas representan múltiples desafíos, se tiene desconocimiento o poca información e investigación, la enfermedad tiene un desarrollo crónico y degenerativo, generalmente llevan a incapacidad y discapacidad, muchas de ellas inician a temprana edad, el diagnóstico suele ser tardío muchos años después de la presentación de sus síntomas y requieren de exámenes tanto de diagnóstico como seguimientos especializados. Por otra parte, hay pocos o ningún médico o centro de referencia para el tratamiento específico de este tipo de enfermedades, requieren una alta complejidad para su atención y hay barreras de acceso, representan muy altos costos para el sistema de salud, en la mayoría de casos no hay tratamientos disponibles y su evaluación de seguridad es retardora para las autoridades sanitarias (8)

En este sentido, las limitadas alternativas farmacológicas disponibles para los pacientes tienen múltiples orígenes; se basan en moléculas de síntesis química, terapias de reemplazo enzimático, anticuerpos dirigidos a regular procesos biológicos o modular factores en circulación o identificar células, terapias con oligonucleótidos para regular la expresión de proteínas anómalas, la terapia génica que incluye la posibilidad de introducir copias de un gen normal en células afectadas para compensar la pérdida de actividad normal con la introducción de nuevos genes y ayudar a combatir la enfermedad (9). Cada uno de estos grupos terapéuticos presenta retos en la evaluación de su perfil de seguridad, sumado a los retos asociados a la patología mencionados anteriormente.

Por este motivo se hace indispensable el conocimiento en seguridad de medicamentos para garantizar un uso racional en el mercado. Siendo así, es necesario conocer que es la farmacovigilancia pues es la ciencia y las actividades relacionada con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos, que está presente durante todo su ciclo de vida en todas sus fases: preclínica, clínica y pos comercialización. A través del monitoreo del uso de los medicamentos, la farmacovigilancia nos permite construir el perfil el perfil de seguridad, identificar señales asociadas al uso de los productos farmacéuticos, divulgar los riesgos y minimizar cualquier impacto que pueda afectar a los pacientes, contribuyendo a la salud pública, mejorando la seguridad y la calidad de vida del paciente (1).

Teniendo en cuenta la epidemiología de las enfermedades huérfanas que lleva a tener escasos datos de seguridad y la limitada cantidad de tratamientos disponibles es posible concluir que durante las fases clínicas de desarrollo del medicamento es aún más complicado dilucidar los riesgos farmacológicos en comparación con una terapia convencional, aún hay retos pendientes para las entidades sanitarias y sectores involucrados, pretendemos con esta revisión contribuir con recomendaciones que permitan acercarnos a un perfil de seguridad más estructurado.

2 JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades huérfanas afectan entre el 6 y 8 por ciento de la población mundial, el 80% tiene un origen genético por lo tanto su manifestación es heterogénea. En Colombia una enfermedad huérfana se caracteriza por ser crónicamente debilitante, grave, que amenaza la vida y con prevalencia de menos de 1 caso por cada 5000 personas, comprenden, las enfermedades raras, las ultra huérfanas y olvidadas (6). Se han detectado en el mundo entre 6,000 y 7,000 enfermedades huérfanas. En la resolución 430 de 2013 de Colombia tenemos identificadas alrededor de 1.920. Estas enfermedades representan un alto costo para el sistema de salud.

No es posible identificar todos los riesgos en ningún medicamento ni siquiera en los utilizados para las enfermedades más prevalentes, es por eso que la vigilancia continua durante todo el ciclo de vida del producto, pueden existir riesgos que no se han identificado por ejemplo los asociados a un posible efecto acumulativo de la dosis por un largo periodo (años) de uso. Sí no es posible conocer todos los riesgos en medicamentos utilizados para las enfermedades más prevalentes en donde la data es mayor, es completamente retador para enfermedades huérfanas.

La población con enfermedades huérfanas tiene necesidades médicas no satisfechas con poco o ninguna opción terapéutica disponible, que presenta grandes barreras para el desarrollo de tratamientos y la generación de evidencia clínica sólida sobre su eficacia y seguridad principalmente por la baja prevalencia y porque para muchas enfermedades no hay una comprensión general que hace difícil establecer un biomarcador válido y consistente de seguimiento. El desafío es mayor en enfermedades ultra raras en las cuales es menos factible realizar un ensayo aleatorizado y controlado afectando el poder y la validez de los ensayos clínicos al no detectar si una mejora es significativa y afectando la medición de las variables del ensayo(10).

La seguridad es un componente fundamental del perfil riesgo/beneficio, en la fase clínica solo es posible detectar algunas reacciones adversas que ocurren con mayor frecuencia. Fan y col, describieron que el 69.2% de los medicamentos huérfanos aprobados entre 1998 y 2018 por la FDA presentaron al menos un evento de seguridad que generaron cambios en la etiqueta. Esto resalta la importancia de la Farmacovigilancia especialmente cuando el medicamento está en fase de comercialización, pero en ocasiones esta vigilancia no es suficiente para conocer el verdadero perfil de seguridad de un medicamento utilizado en enfermedades

huérfanas(11), es necesario por este motivo realizar estudios de seguridad pos comercialización (Post Authorization Safety Studies)

Las agencias regulatorias FDA y EMA han generado estímulos para atraer el interés de la industria farmacéutica en investigación y desarrollo de nuevas opciones terapéuticas para esta población, con políticas regulatorias más flexibles y atractivas, reduciendo los tiempos de desarrollo y disminuyendo la rigurosidad en evaluación de los datos clínicos porque no es socialmente deseable mantener un medicamento en fase de prueba hasta que se determine completamente su perfil de seguridad en una población con necesidades insatisfechas, esta flexibilización aumenta el riesgo de seguridad para el paciente (12) .

Dado el alto costo que representan para los sistemas de salud y la discreta evidencia en la información de seguridad, se justifica evaluar medidas adicionales a las implementadas por las agencias sanitarias. Por todo lo anterior planteamos que se deben implementar nuevas estrategias a nivel de aprobación y post-autorización para estos medicamentos y podemos basarnos en la evidencia disponible de las buenas prácticas de farmacovigilancia desarrolladas a nivel global

Pregunta de investigación, según la recomendación de JBI, con los componentes PCC, Pacientes, Concepto y Contexto:

¿Cuál es el tipo de evidencia disponible y los vacíos de conocimiento en la vigilancia de la seguridad de los medicamentos utilizados para enfermedades huérfanas o raras, en pacientes de cualquier edad?

3 ANTECEDENTES

3.1 Desafíos en el diseño de estudios clínicos

Hasta el 2019 se han identificado más de 7000 enfermedades huérfanas de las cuales se estima que el 95% no tienen tratamiento aprobado(13) además hay deficiencia en el conocimiento de la enfermedad, entender la historia natural de las enfermedades huérfanas es vital en todas las fases de investigación y desarrollo de fármacos, esencialmente para el diseño de los estudios clínicos porque una buena comprensión de la enfermedad permitirá definir los endpoints, establecer biomarcadores verdaderos y consistentes que puedan tanto *Realizar mediciones de la presencia o el estatus de la enfermedad y Medir la respuesta al tratamiento* (3,14).

La falta de conocimiento de la enfermedad puede superarse con los registros en los que pacientes, familias y médicos comparten información sobre las enfermedades y los estudios de historia natural. Un registro de datos obtenidos prospectivamente puede aportar eficiencia a futuros estudios sirviendo como fuente de controles históricos (10). Además, desde el enfoque de la seguridad un conocimiento de la enfermedad podrá establecer si un evento adverso manifestado se debe al fármaco o es producto de la enfermedad (14).

El ensayo clínico controlado y aleatorizado (ECA) se considera el Gold estándar de la investigación clínica para establecer la eficacia de un medicamento. En un ECA los participantes se asignan aleatoriamente para recibir la molécula en investigación o el control que puede ser un placebo o el tratamiento estándar, es importante aclarar que el uso de placebo no se considera ético en enfermedades que son debilitantes y ponen en peligro la vida (10).

La aleatorización en una ECA minimiza el sesgo y la confusión, pero requiere de un gran tamaño de muestra que no se alcanza en la mayoría de las enfermedades huérfanas, el aspecto de control del ensayo clínico permite comparar los resultados de los brazos de tratamiento para establecer la eficacia y seguridad. Por lo tanto, plantear un ECA tiene considerables dificultades para el estudio de medicamentos huérfanos, especialmente en enfermedades ultra-huérfanos. Los investigadores han tenido que adaptar el diseño de los estudios clínicos a las características de la enfermedad utilizando diseños como: ensayos cross-over, adaptativos y de un solo paciente ó N de1 (10), que se explican brevemente a continuación.

En un diseño crossover todos los participantes reciben los mismos tratamientos después de un periodo de washout o lavado, el orden de administración depende del grupo al que pertenecen según la aleatorización. Este diseño permite comparar los grupos de tratamiento y control al actuar cada paciente como su propio control puede mejorarse el reclutamiento y aumentar el tamaño de la muestra del brazo que recibe el tratamiento fortaleciendo la calidad de los resultados (10)

Los ensayos N de 1, tienen la misma ventaja que los ensayos cruzados son estudios de un solo paciente que recibe al azar tratamiento o placebo y se cambia después de un periodo de washout, este diseño puede ser útil en enfermedades raras con dificultad para reclutar pacientes. Se pueden combinar múltiples estudios N de 1 pero la interpretación debe realizarse con cautela debido a la alta probabilidad de confusión y baja potencia estadística. (10)

Un diseño de estudio adaptativo permite la modificación del diseño de estudio durante el ensayo, el investigador puede cambiar métodos de estudio para examinar beneficios clínicos inesperados descubiertos durante el estudio, existe la posibilidad que el investigador introduzca un sesgo afectando la confiabilidad y validez de los ensayos (15)

En un ensayo clínico para medicamentos huérfanos puede ser complicado emplear endpoints clínicamente relevantes como supervivencia o curación por lo tanto la agencia sanitaria puede aprobar endpoints subrogados siempre y cuando este bien justificados, estos endpoints respaldan una aprobación acelerada, que requieren como condición para la aprobación un estudio posterior a la aprobación para verificar el beneficio clínico (16).

3.2 Fases de investigación clínica

3.2.1 Fase Preclínica

Antes de ser evaluado un fármaco candidato en humanos se somete a una serie de pruebas de laboratorio y de farmacología celular y molecular en animales diseñadas con el objetivo de evaluar inicialmente la eficacia y la seguridad. Esta fase preclínica incluye estudios in vitro e in vivo diseñados para evaluar cualquier posible efecto indeseable en el animal y en diferentes órganos y tejidos (17,18)

3.2.2 Fase Clínica

En la fase 1, el fármaco se administra a voluntarios sanos o personas con la enfermedad durante varios meses, participan de 20 a 100 voluntarios, el objetivo es

evaluar de forma preliminar la seguridad y las dosis más adecuadas. Aproximadamente el 70% de los medicamentos pasan a la siguiente fase. (18)

La Fase 2 está diseñada para adquirir un conocimiento inicial sobre la eficacia y seguridad en un número limitado de pacientes participan cientos de personas con la enfermedad o afección. El estudio puede durar desde varios meses hasta 2 años. El 33 % de los medicamentos pasan a la siguiente fase (18).

En la fase 3, el propósito es evaluar la eficacia y seguridad, se evalúan en grupos de pacientes más grandes y variado según la prevalencia de la enfermedad tratada el número de participantes puede oscilar entre 300 a 3000 voluntarios y la duración del estudio va desde uno a cuatro años. En esta fase, los ensayos controlados aleatorios con placebo se consideran la mejor manera de estudiar la eficacia de un fármaco antes de su autorización y comercialización, se espera que los datos de reacciones adversas debidas al medicamento (RAM) que son comunes se encuentren identificadas (17), sin embargo el ambiente controlado del estudio clínico y el número de pacientes no permiten detectar RAM clínicamente importantes y raras por lo cual no se incluyen los beneficio en el entorno del mundo real (19) y solo cuando sea utilizado en poblaciones más grandes y menos seleccionadas con mayor probabilidad se identificaran RAM raras (20)

Los estudios de fase 4 (vigilancia post-Marketing) se desarrollan después que el medicamento está aprobado y comercializado para confirmar y ampliar datos de la eficacia y seguridad en el mundo real y puede incluir estudios formales algunos son realizados voluntariamente por los titulares de autorizaciones de comercialización (TAC) pero también pueden ser solicitados por las agencias sanitarias. Se realizan en poblaciones más grandes y por periodos de tiempos más largos. En esta fase los medicamento son utilizados por personas que tienen un mayor riesgo de presentar eventos adversos, puede incluir el estudio de diferentes dosis , el uso del medicamento en otras poblaciones o en otras etapas de la enfermedad (21)

3.3 Farmacovigilancia y Buenas prácticas de Farmacovigilancia (BPF)

Según la OMS, “la farmacovigilancia es definida como la ciencia y las actividades relacionadas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier problema de salud relacionado con ellos, que se fundamenta en el cumplimiento de los siguientes objetivos” (1):

-Vigilar la seguridad del paciente y su cuidado en relación con el uso de medicamentos e intervenciones médicas.

- Mejorar la salud pública y la seguridad respecto al uso racional de los medicamentos.
- Identificar reacciones adversas y problemas relacionados con el uso de medicamentos y comunicar los hallazgos de manera oportuna.
- Detectar los problemas relacionado con el uso de medicamentos y comunicar los hallazgos oportunamente.
- Prevenir los riesgos y maximizar los beneficios a partir de la evaluación Riesgo/beneficio de los medicamentos
- Fomentar el uso racional, eficaz y segura de los medicamentos.
- Realizar educación y entrenamiento en Farmacovigilancia

Las buenas prácticas de farmacovigilancia (BPF) son todos los elementos que permiten realizar una farmacovigilancia efectiva, comprende un conjunto de reglas, practicas establecidas y procedimientos operativos para garantizar la calidad e integridad de los datos producidos en específicos tipos de investigaciones o estudios. Se basa en el reporte de los casos y tiene como objetivos garantizar (1):

- La evaluación completa de los riesgos asociados a medicamentos a partir de datos de calidad,
- La confidencialidad de la identidad del notificador de la reacción adversa sospechosa,
- La aplicación de criterios uniformes en la evaluación de las notificaciones y en la generación de señales y de alertas.

3.4 Metodología para desarrollar actividades de Farmacovigilancia

Se emplean diversos métodos (1):

- Un sistema basado en el reporte espontaneo por parte de profesionales de la salud de sospechas de reacciones adversas identificadas en el ejercicio profesional, y envió de esta información al organismo encargado de centralizar la información. Esta es la metodología de la organización mundial de la salud en el programa internacional de farmacovigilancia.

-Procedimientos de Farmacovigilancia activa, consiste en la recolección sistemática y detallada de datos de sospechas de eventos adversos asociados a medicamentos en una población de interés.

-Estudios epidemiológicos, se utilizan para aclarar inquietudes en seguridad relacionadas a una sospecha de asociación causal entre un evento adverso y un medicamento permitiendo establecer una causalidad.

-El más común de los métodos de Farmacovigilancia es a través de la notificación espontánea. La evaluación y análisis estadístico de las notificaciones de sospechas de eventos adversos permitirá generar una señal sobre el comportamiento de los medicamentos en una región.

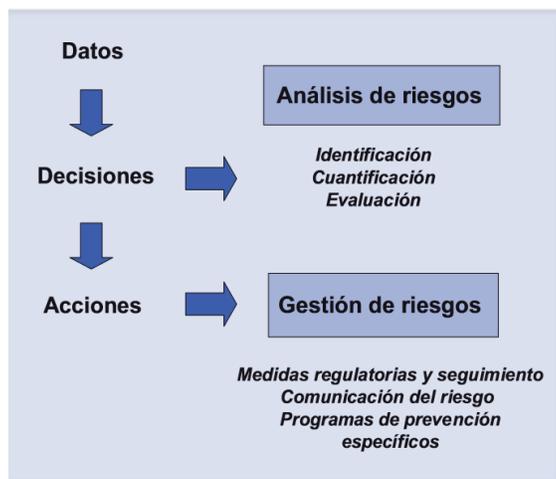
3.5 Análisis y gestión de riesgos

La Farmacovigilancia involucra principalmente la identificación de señales de seguridad. Las señales pueden surgir de datos tanto preclínicos, clínicos como posteriores a la autorización, eventos de seguridad asociados con medicamentos del mismo grupo farmacológico e informes de fuentes como literatura médica y estudios clínicos. También debe analizar y gestionar los riesgos de los medicamentos en etapa de comercialización. Dado lo anterior se definen dos fases(1):

Análisis de riesgos y Gestión de riesgos.

El análisis de riesgos se encarga de la identificación, la cuantificación y la evaluación de los riesgos y la gestión, realiza actividades de implementación y seguimiento de las medidas para la minimización, prevención y comunicación de los riesgos a los profesionales de la salud y/o la población en general (1). (ver figura No 1)

Fig No1. Esquema de gestión y manejo de riesgos



Tomado [sin modificaciones](#) de Paho.org 2010. Buenas Practicas Farmacovigilancia. Documento tecnico No. 5.

3.6 Reportes de eventos adversos en fases Pre-comercialización y Post-comercialización en las agencias reguladoras de referencia EMA y FDA

3.6.1 Pre-comercialización

El documento buenas prácticas clínicas para las américas, establece que el patrocinador es responsable de la evaluación continua de la seguridad del producto en investigación y debe notificar inmediatamente a todos los sectores interesados agencias reguladoras, investigadores e instituciones los hallazgos de seguridad que afecten a los participantes de un ensayo clínico y tengan impacto en la conducción de estudio o alteren la aprobación favorable del comité de ética para continuar con el estudio (22).

Así mismo el patrocinador debe reportar inmediatamente todas las reacciones adversas medicamentosas que sean serias e inesperadas a investigador(es) / institución(es) interesada(s) y al comité de ética, dentro de los tiempos establecidos por el regulador y enviar a la autoridad regulatoria todas las actualizaciones y reportes periódicos de seguridad, según los requerimientos establecidos por el regulador (22).

En la unión europea y el espacio económico europeo todas las Sospechas de reacciones adversas graves inesperadas (SUSAR) deben ser informadas a eudraVigilancia y al sistema de información de ensayos clínicos (CTIS) donde adicionalmente pueden reportar eventos inesperados que no incluyen SUSAR, medidas de seguridad urgentes que afectan el balance Riesgo /Beneficio, las

infracciones graves y las actualizaciones de los informes anuales de seguridad, para algunos países los patrocinadores deben notificar a los comités de ética nacionales (23)

Por su parte en Estados Unidos los patrocinadores de la aplicación de la solicitud de nuevo fármaco en investigación (IND) deben notificar a la FDA cualquier sospecha de experiencia adversa asociada con el uso del medicamento que sea grave e inesperada o cualquier hallazgo de pruebas en animales de laboratorio que sugiera un riesgo significativo para los seres humanos, incluidos los informes de mutagenicidad, teratogenicidad y carcinogenicidad (24).

3.6.2 Post-comercialización

En la Unión Europea todas las sospechas de reacciones adversa reportadas por médicos y pacientes pueden enviarse a la persona de contacto local responsable de la Farmacovigilancia, la autoridad nacional competente o EudraVigilance, que se encarga de recopilar y analizar la información sobre sospechas de RAM. A su vez EudraVigilance envía informes a los titulares del registro sanitario para investigar más a fondo el evento. Los titulares del registro deben enviar a Eudravigilance los informes derivados de los pacientes. Luego el comité de evaluación de riesgos de farmacovigilancia PRAC realiza un análisis exhaustivo de las características de la reacción adversa, el PRAC es el responsable en la EMA del diseño y la evaluación del Post Authorisation Safety Studies (PASS) y las auditorías de farmacovigilancia (25).

En estados unidos las sospechas de reacciones adversas son enviadas por profesionales de salud, pacientes y consumidores al titular del registro sanitario (MAH) que transmite esta información a la FDA, estos informes también se pueden enviar directamente FDA MedWatch. Todos los datos se transmiten a FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) la base de datos que contiene información sobre RAM y errores de medicación y respalda la vigilancia (26).

3.7 Vías de aprobación de medicamentos huérfanos EMA y EEUU

El desarrollo de un medicamento novedoso desde el descubrimiento hasta los ensayos clínicos puede llevar muchos años, una vez el fabricante ha recopilado el conjunto complejo de datos para la aprobación, debe entregar esta documentación a la autoridad sanitaria para la revisión de la solicitud de autorización de comercialización, la revisión de los datos por la agencia regulatoria para evaluar sí

ellos respaldan un perfil de riesgo / beneficio positivo puede llevar muchos meses. Las agencias FDA y EMA han desarrollado varios mecanismos para acelerar tanto el proceso de desarrollo de fármacos como los plazos de revisión de las solicitudes de comercialización de fármacos prometedores destinados a tratar enfermedades graves con necesidades médicas no satisfechas, ver Tabla No1. Vías de aprobación de medicamentos EMA y FDA.

Las autoridades de salud ofrecen programas que permiten asesoría más detallados y una colaboración más estrecha con la agencia sanitaria, eliminando algunas conjeturas al enviar una solicitud de comercialización. La Designación de Vía Rápida “**Track Designation**” (FDA), Designación de Terapia Innovadora “**Breakthrough Therapy Designation**” BTI (FDA) y la Designación de medicamentos prioritarios “**PRiority Medicines**” PRIME (EMA) son programas, en la que los plazos y los requisitos de datos para respaldar estas designaciones son diferentes, las autoridades sanitarias ofrecen su apoyo adicional durante el desarrollo de medicamentos que traten una necesidad médica grave no cubierta.

Los tiempos de revisión de las solicitudes de comercialización en los Estados Unidos y la Unión Europea se pueden reducir a través de dos vías: Revisión prioritaria “**Priority review**” (FDA) y Evaluación acelerada “**Accelerated assessment**” (EMA). Sin embargo, la cantidad de datos necesarios para la aprobación inicial es la misma que para la revisión estándar, aunque existen opciones para autorizar la aprobación con un conjunto de datos limitados.

La aprobación acelerada “**Accelerated Approval**” (FDA) y la aprobación condicional “**Conditional Approval**” (EMA) son opciones para que los solicitantes proporcionen datos limitados para respaldar la aprobación de un medicamento, con la expectativa que posteriormente proporcionarían los datos para respaldar una aprobación total, si los datos no confirman su beneficio, se puede retirar la aprobación. Estas vías son reservadas para enfermedades que carecen de opciones de tratamiento.

La EMA proporciona una vía para la aprobación de medicamentos basada en un conjunto limitado de datos sin lo que usualmente es considerado información completa. La aprobación de circunstancias excepcionales “**Exceptional circumstances**” es la vía para aquellas solicitudes en las que no sería posible o ético recopilar el nivel estándar de evidencia que normalmente se requiere para respaldar la aprobación.

Las autoridades sanitarias tienen la importante responsabilidad de evaluar la totalidad de los datos generados a lo largo del desarrollo de un medicamento para determinar si es probable que el medicamento sea razonablemente seguro y eficaz en la población indicada. Reconociendo que los pacientes con enfermedades graves están dispuestos a cambiar cierta certeza con respecto al beneficio clínico

por la oportunidad de acceder a terapias potencialmente transformadoras lo antes posible, muchas autoridades sanitarias han desarrollado programas para facilitar el desarrollo de nuevos medicamentos, así como acelerar la revisión de la comercialización (12)

Tabla No1. Vías de aprobación de medicamentos EMA y FDA

		EMA	FDA	Definiciones
Línea de tiempo	Disminución del tiempo de revisión de la solicitud Tipo de vía rápida	<u>Evaluación acelerada</u>	<u>Revisión prioritaria</u>	<u>Evaluación acelerada:</u> Acelera el tiempo de revisión del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA de una solicitud de autorización de comercialización. La elegibilidad se basa en si los medicamentos tendrán un impacto significativo en la salud pública y la innovación terapéutica. <u>Revisión prioritaria:</u> La designación de revisión prioritaria se refiere al compromiso de la FDA de tomar una decisión sobre una solicitud de autorización de comercialización dentro de los 6 meses, es decir, 4 meses antes en comparación con los tiempos de revisión estándar. La elegibilidad se basa en si es probable que los medicamentos mejoren significativamente la seguridad o la eficacia del tratamiento, el diagnóstico o la prevención de enfermedades graves en comparación con otros medicamentos.
Acciones regulatorias	Reducción de los tiempos de desarrollo de medicamentos Tiempo promedio vía rápida Vs ruta regulatoria estándar	5 Vs 7 meses standard <u>PRIME</u>	6 Vs 10 meses standard <u>-Designación de terapia</u> <u>-Innovadora</u> <u>-Vía rápida</u>	<u>PRIME</u> Es un esquema voluntario lanzado por EMA para promover el desarrollo de medicamentos que se dirigen a una necesidad médica no cubierta. Este esquema se basa en una mayor interacción y un diálogo temprano con los Desarrolladores de medicamentos prometedores, para optimizar los planes de desarrollo y acelerar la evaluación para que llegue rápido a los pacientes. <u>Designación de terapia innovadora</u> es un proceso diseñado por la FDA para acelerar el desarrollo y la evaluación de medicamentos destinados a tratar enfermedades graves donde la evidencia clínica preliminar indica que el medicamento puede ofrecer una mejora significativa sobre las opciones terapéuticas disponibles <u>vía rápida</u> es un proceso diseñado por la FDA para facilitar el desarrollo y acelerar la evaluación de medicamentos para enfermedades graves y que abordan una necesidad médica no cubierta

Adaptado de Role of healthcare databases and registries for surveillance of orphan drugs in the real-world setting: the Italian case study. Expert Opinion on Drug Safety

Continuación Tabla No1. Vías de aprobación de medicamentos EMA y FDA

	<p>Aprobación preliminar pendiente de datos adicionales</p> <p>Autorizaciones especiales</p>	<p><u>-Aprobación condicional</u></p> <p><u>-Aprobación bajo circunstancias excepcionales</u></p>	<p><u>-Aprobación acelerada</u></p>	<p><u>Aprobación condicional</u> es otorgada por la EMA para medicamentos donde el beneficio de la disponibilidad inmediata es mayor que el riesgo de datos clínicos faltantes que se requieren normalmente para la autorización.</p> <p><u>Aprobación en circunstancias excepcionales</u> es un tipo de autorización de comercialización otorgada por la EMA para medicamentos en los que el solicitante no puede proporcionar datos completos sobre la eficacia y seguridad en condiciones normales de uso, porque la afección a tratar es rara o porque la recopilación de información completa no es posible o no es ético</p> <p><u>Aprobación acelerada</u> fue instituida por la FDA y permite que se aprueben medicamentos para afecciones graves que abordan una necesidad médica insatisfecha basado en un endpoint subrogado. El uso de un endpoint subrogado permitió a la FDA aprobar estos medicamentos más rápido</p>
--	---	---	--	---

Adaptado de Role of healthcare databases and registries for surveillance of orphan drugs in the real-world setting: the Italian case study. Expert Opinion on Drug Safety

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

- Identificar y mapear el tipo de evidencia disponible y reconocer vacíos de conocimiento en la vigilancia de seguridad de medicamentos utilizados para enfermedades huérfanas o raras, para tener bases que permitan construir un perfil de seguridad más estructurado.

4.2 Objetivos específicos.

- Identificar artículos, estudios publicados sobre la farmacovigilancia de medicamentos utilizados para enfermedades huérfanas en bases de datos Ovid Medline, Scopus, Web of Science.
- Identificar las guías o documentos de referencia que manejan las agencias regulatorias relacionados con la vigilancia de seguridad de medicamentos utilizados en el tratamiento de las enfermedades huérfanas.
- Identificar en repositorios institucionales tesis o trabajos de grado sobre la vigilancia de seguridad de medicamentos utilizados en enfermedades huérfanas.
- Identificar la regulación en farmacovigilancia en Colombia.
- Establecer sugerencias que puedan mejorar la vigilancia de los medicamentos para enfermedades huérfanas en Colombia tomando como referencia las buenas prácticas de Farmacovigilancia globales.

5 METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de la literatura tipo revisión de alcance siguiendo la metodología propuesta por el informe para revisiones de alcance del Joanna Briggs Institute (JBI) y PRISMA –ScR.

5.1 Tipo y diseño de estudio

Revisión de alcance o scoping review

5.2 Alcance

5.2.1 Población-Participantes

Estudios o documentos que tratan sobre guías, estrategias y panorama de la farmacovigilancia específica, y la seguridad de los medicamentos para el tratamiento de pacientes con enfermedades huérfanas.

5.2.2 Concepto

Seguridad de medicamentos “Farmacovigilancia” para enfermedades huérfanas

5.2.3 Contexto

Vigilancia de la seguridad en etapas preclínicas, clínicas y pos mercadeo, utilizando como referencia las buenas prácticas de farmacovigilancia a nivel global. Con un énfasis en Colombia.

5.3 Criterios de inclusión

Artículos de revisión, estudios observacionales descriptivos, analíticos, de intervención, guías que aborden la vigilancia de la seguridad de medicamentos para enfermedades huérfanas en cualquiera de las fases del ciclo de vida del medicamento, desde la aprobación del protocolo de investigación hasta la fase pos comercialización, que aborden un panorama general de la vigilancia de este grupo de medicamentos.

Literatura gris que incluye, tesis universitarias y la normatividad de las agencias sanitarias FDA y EMA, referentes mundiales y para Colombia.

5.4 Criterios de exclusión

Publicaciones que no contengan la información de interés a pesar de contener los criterios de búsqueda:

- Documentos de farmacovigilancia general.
- Resultados de estudios de seguridad específicos para un medicamento.

5.5 Estrategia de búsqueda para identificación de estudios

La búsqueda fue realizada por un químico farmacéutico, con experiencia en estudios clínicos y farmacovigilancia, con entrenamiento en bases de datos electrónicas.

Se desarrolló en cinco etapas:

- En la primera etapa se exploró la base de datos MeSH en Pubmed y Emtree para identificar palabras claves y términos en inglés, y DeCS en español.
- En la segunda etapa se planteó la estrategia de búsqueda en bases de datos Medline Ovid, Scopus, Web of Science y LILACS. Se realizó la búsqueda en Embase con Emtree y diferentes operadores booleanos, los que cumplían con criterios de búsqueda habían sido detectados en las anteriores bases de datos por esta razón esta base no fue considerada.
- En la tercera etapa, se realizó una revisión bibliográfica de la normatividad en las bases de datos de agencias regulatorias Food Drug Agency (FDA) y European Medicines Agency (EMA), y en International Council for Harmonisation (ICH) y repositorios de universidades que tiene programas de farmacia, y programas de postgrado en farmacología (universidad nacional de Colombia, Universidad del Rosario, Universidad Javeriana),
- En la cuarta etapa se realizó búsqueda libre en google de la legislación de farmacovigilancia para Colombia y documentos de farmacovigilancia para enfermedades huérfanas y documentos en el mundo.
- En la quinta etapa se realizó consulta al Invima al grupo de farmacovigilancia y al equipo de Investigación clínica de la entidad. Finalmente se revisaron las referencias bibliográficas de artículos/estudios incluidos con el fin de captar información que anteriormente no fue identificada.

La búsqueda se realizó para documentos y artículos científicos publicados desde 1983 hasta mayo de 2022. Se inicia en 1983 porque en este año ocurrió el primer desarrollo normativo de estos medicamentos específicos a internacional conocida como “Orphan drug Act” en Estados Unidos (27). Ver Tabla N. 4 de Algoritmo de búsqueda (Anexo 1)

Las búsquedas se limitaron a publicaciones en inglés y español.

5.6 Palabras clave

5.6.1 En inglés:

MeSH: Pharmacovigilance; Rare disease; Rare diseases / drug therapy; Product Surveillance, Postmarketing.

Emtree: Pharmacovigilance, Rare disease, Postmarketing surveillance, Drug surveillance program, orphan drug

5.6.2 En español,

En descriptores DeCS de la biblioteca virtual en salud:

Farmacovigilancia, Enfermedades huérfanas, Enfermedades raras, Tratamiento farmacológico, Vigilancia de productos comercializados

5.7 Selección de los estudios y extracción de datos

Una vez seleccionados los términos de búsqueda y operadores booleanos, se realiza la exploración en las diferentes bases de datos y los resultados son subidos al software Rayyan®, para eliminar documentos duplicados y realizar la exploración y tamizaje por título y resumen “abstract”.

Se seleccionaron los documentos que se ajustan a la revisión, por dos revisores un médico especializado en medicina interna y un químico farmacéutico (SC y FT) en forma independiente; en caso de existir controversia se busca un consenso y en caso de no llegar a un acuerdo frente a la decisión, se contempló un tercer revisor (SG) químico farmacéutico con maestría en farmacología, para que tome una decisión definitiva en aras de mantener la neutralidad del proceso.

Una vez terminado el proceso se realiza la revisión de texto completo de los artículos seleccionados que tienen el visto bueno de dos revisores. Se extrae información de los textos seleccionados y se establece el motivo de los textos rechazados.

No se incluyeron estudios de seguridad de medicamentos específicos para enfermedades huérfanas, sino estudios que hablen del panorama general de la seguridad, el reporte de farmacovigilancia, guías, políticas y documentos que muestren de una manera más amplia el panorama de la vigilancia de estos medicamentos, incluidas las agencias regulatorias.

Se realizó una revisión de calidad de los estudios con las herramientas de evaluación crítica del JBI específicamente la lista de verificación para estudios transversales y la lista de verificación para textos y artículos de opinión.

Tabla N.2 Revisión de calidad de los estudios con las herramientas de evaluación crítica del JBI

	ASPECTO EVALUADO	ARTICULOS										OBSERVACIONES
		1 (28)	2 (29)	3 (30)	4 (31)	5 (32)	6 (33)	7 (34)	8 (11)	9 (35)	10 (36)	
	Criterios											
Lista de verificación para textos y artículos de opinión	Esta identificada la fuente de opinión?	Sí				NA						
	1. ¿La fuente de opinión tiene prestigio en el campo?	Sí				NA						
	2. ¿Son los intereses de la población el enfoque central de la opinión?	Sí				NA						
	3. ¿Es la posición fijada el resultado de un proceso analítico, y la opinión expresada es lógica?	Sí				NA						
	4. ¿Hay alguna referencia a la literatura existente?	Sí				NA						
	5. ¿Se proporciona alguna referencia en el texto para determinar si la opinión expresada tiene un apoyo más amplio?	Sí				NA						
Lista de verificación para estudios transversales	1. ¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?								Sí	No claro	Sí	
	2. ¿Se describieron en detalle los sujetos del estudio y el entorno?								Sí	No claro	Sí	
	3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?								NA	Sí	Sí	Art.8 NA, se trata de un estudio descriptivo
	4. ¿Se utilizaron criterios estándares y objetivos para medir la afección?								Sí	Sí	Sí	
	5. ¿Se identificaron los factores de confusión?								NA	No	No	
	6. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?								NA	No	No	
	7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?								Sí	Sí	Sí	
	8. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?								Sí	Sí	Sí	

Tabla N. 3. Índice de artículos para revisión de calidad por herramienta del JBI

1	Pharmacovigilance of medicines for rare and ultrarare diseases
2	Strategies for Postmarketing Surveillance of Drugs for Rare Diseases
3	Role of healthcare databases and registries for surveillance of orphan drugs in the real-world: the Italian case study
4	Post-authorization pharmacovigilance for hemophilia in Europe and the USA: Independence and transparency are keys
5	Recommendations for the design of small population clinical trials UK
6	Pharmacovigilance during the pre-approval phases: an evolving pharmaceutical industry model in response to ICH E2E, CIOMS VI, FDA and EMEA/CHMP risk-management guidelines
7	Post-approval Studies for Rare Disease Treatments and Orphan Drugs
8	Postmarketing safety of orphan drugs: a longitudinal analysis of the US Food and Drug Administration database between 1999 and 2018
9	Evaluation of quantitative signal detection in EudraVigilance for orphan drugs: possible risk of false negatives
10	Análisis de eventos adversos presentados en los últimos cinco años con los productos registrados en Colombia que contienen como principio activo factor VIII de coagulación

5.8 Síntesis de resultados

La información identificada fue clasificada en las siguientes categorías para facilitar su recolección:

- Necesidades fase Pre comercialización
- Necesidades fase Pos Comercialización
- Sensibilidad de métodos estadísticos
- Panorama de seguridad Pos aprobación
- Terapias innovadoras y problemas en la vigilancia
- Estudios de seguridad en Colombia
- Regulación en farmacovigilancia en Colombia.

6 CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993, se clasifica en la categoría de investigación sin riesgo porque es una investigación de documentos y artículos publicados en la literatura.

Igualmente, se contempla la Declaración de Helsinki, Fortaleza Brasil 2013, y la normatividad sobre derechos de autor en Colombia Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Ley 1915 de 2018 y Decreto 1066 de 2015, así como otra normatividad relacionada. Esta revisión respeta el buen nombre de las revistas, obras, autores, agencias sanitarias e instituciones.

Toda información que se presenta en el estudio corresponde a los datos publicados en documentos consultados sin que se manejen calificativos, con rigor científicos

Los investigadores declaran no tener conflicto de intereses respecto al proceso de investigación, no trabajan en la industria farmacéutica, ni en agencias reguladoras y no han participado en investigaciones para este tipo de medicamentos. Un investigador trabaja como asesor en buenas prácticas clínicas, y el otro investigador se desempeña en instituciones asistenciales como médico internista no relacionado con enfermedades huérfanas.

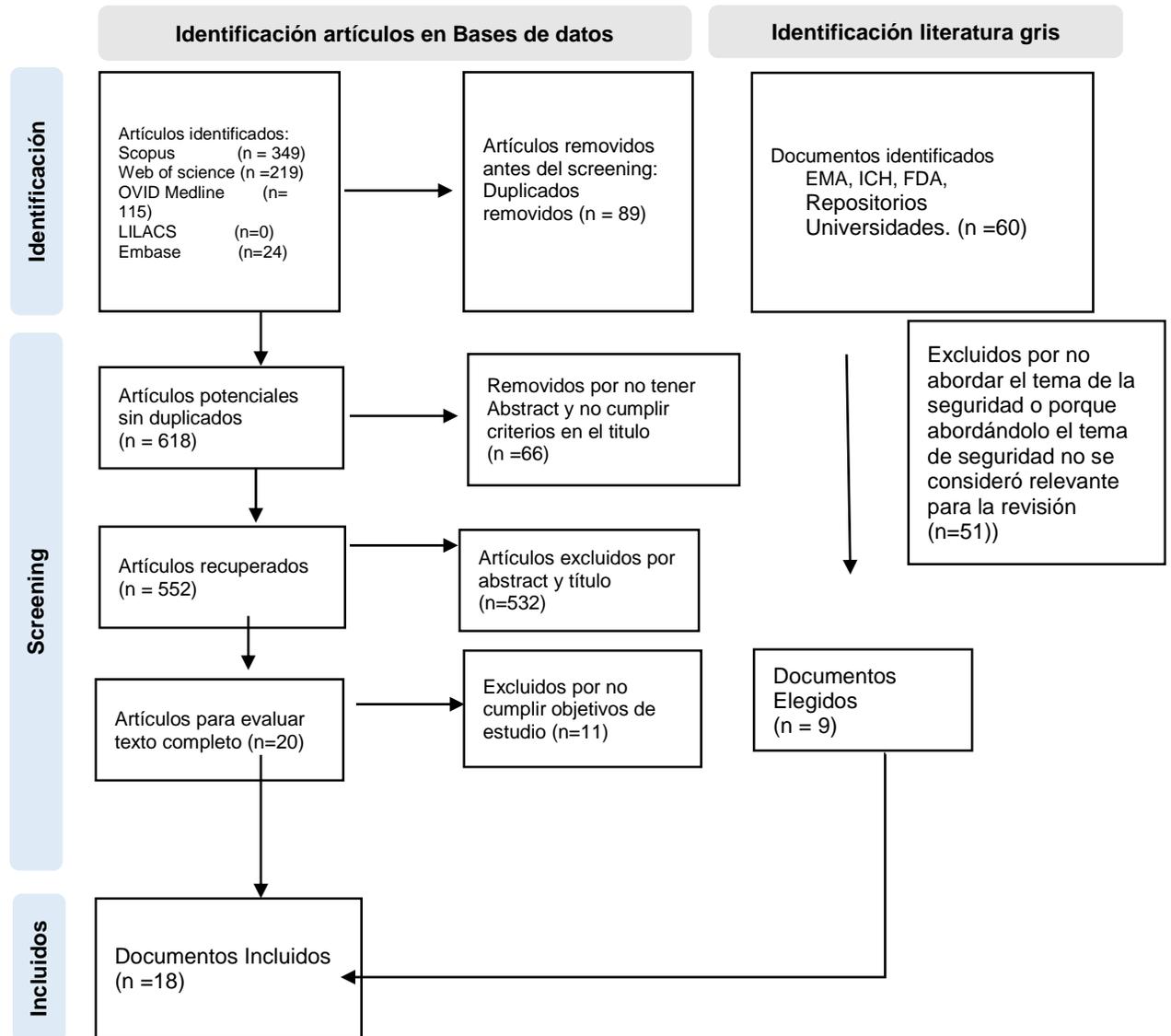
Los resultados de esta revisión pretenden recomendar acciones para mejorar la evaluación de la seguridad de los medicamentos utilizados para el tratamiento de enfermedades huérfanas.

7 RESULTADOS

En las bases de datos Scopus (349), Web of Science (219), Ovid Medline (115), EMBASE (24), LILACS (0), se recuperaron 707 artículos, se eliminaron 532 artículos por título y abstract por no cumplir criterios, 89 artículos duplicados, 66 artículos de investigación por no tener abstract, y 11 por no cumplir criterios luego de la lectura del texto completo con 9 documentos resultantes.

Se revisaron bases de datos y sitios web de la ICH, FDA y EMA para consultar documentos y vías regulatorias de farmacovigilancia de medicamentos de enfermedades huérfanas (ver diagrama de flujo de la Revisión).

Diagrama de flujo de la Revisión



Descripción de los documentos

Se incluyeron 9 artículos en la revisión de alcance. De origen Italia (n=4) y Reino Unido (n=3), Hong Kong (n=1) y Estados Unidos (n=1). Se utilizaron las guías regulatorias de FDA, EMA y ICH y una tesis del repositorio de la universidad Nacional de Colombia.

Revisiones narrativas (n=7), estudio de cohorte retrospectivo (n=1) y estudios descriptivos (n=1).

La información proporcionada por los artículos fue clasificada de la siguiente forma:

Necesidades fase Pre comercialización: Debe Usarse la mayor cantidad de fuentes de información como sea posible para la evaluación del perfil de seguridad y la elaboración de plan de gestión de riesgos (28,30,32). La planeación de la farmacovigilancia y de la gestión de riesgos durante las primeras etapas del desarrollo de medicamentos está bien estandarizada y estructurada con pautas ICH, FDA y EMA (33).

Necesidades fase Pos Comercialización Emplear la mayor cantidad de fuentes de información como la evidencia del mundo real (RWE) (28,29,37).

Señalización de eventos adversos Los métodos usualmente utilizados podrían no ser tan sensibles en la identificación de señales de seguridad por los datos clínicos y de seguridad limitados y factores de confusión (32).

Panorama de seguridad Pos aprobación, un estudio longitudinal que muestra que el 70% de los medicamentos aprobados por FDA tuvieron cambios en la etiqueta en la etapa pos comercialización relacionados con la seguridad (11).

Terapias innovadoras y problemas en la vigilancia Hay mayor riesgo de reacciones adversas en las terapias innovadoras. En pacientes con hemofilia se describen los problemas en la vigilancia de este grupo de pacientes como: notificación, las infraestructuras de vigilancia, la ineficiencia en la comunicación y la farmacovigilancia activa. Se plantea una vigilancia independiente de los titulares del registro de comercialización y se expresa lo deseable de que los datos de los estudios estén disponibles de forma transparente y abiertos a las partes interesadas (37).

Estudios de seguridad en Colombia: Un estudio realizado para la hemofilia A, analizo los eventos adversos presentados en el periodo 2012-2017 de los

medicamentos registrados en Colombia que contienen factor VIII de coagulación como principio activo, en el estudio se concluyó que los datos analizados mostraron un subreporte de eventos que no era acorde a la literatura y no permitió establecer cuál era la condición de seguridad de este grupo de medicamentos en el país (36).

Regulación en farmacovigilancia en Colombia: En Colombia las alternativas terapéuticas utilizadas en el tratamiento de enfermedades huérfanas ingresan al país bajo dos figuras: la primera es bajo la denominación de medicamento vital no disponible y su vigilancia se realiza a través del reporte espontáneo y la otra vía, es bajo la exigencia del registro sanitario y su vigilancia exige medidas como el plan de gestión de riesgos, informes periódicos de seguridad y el reporte espontáneo. Para los medicamentos que ingresan al país bajo la exigencia del registro sanitario no hay un marco regulador diferencial para la vigilancia de enfermedades de baja y alta prevalencia. No existe un marco regulatorio para medicamentos de terapia génica. (2,38–44) Ver Tabla Marco normativo farmacovigilancia en Colombia (Anexo 5)

Guías regulatorias Seleccionadas

Ver Tabla de Tabla N. 6 Guías de organismos sanitarios seleccionados (Anexo 3)

7.1 Pre comercialización

En el escenario de las enfermedades huérfanas la seguridad se considera un desafío por el bajo número de pacientes que es menor en enfermedades ultra huérfanas o ultra raras donde algunas veces solo decenas o cientos de pacientes participan en ensayos clínicos (28).

Las agencias sanitarias establecen que un número menor de pacientes puede ser aceptable cuando la prevalencia de la enfermedad es baja, además si los medicamentos ofrecen un beneficio único y clínicamente importante para una población o un grupo de pacientes puede ser aceptable una menor certeza en la caracterización del riesgo antes de su aprobación y se pueden aceptar diferentes enfoques si se aseguran que los intereses de los pacientes están protegidos (45–47)

La FDA determinó para medicamentos utilizados en el tratamiento de enfermedades de baja prevalencia lo siguiente “Una evaluación de seguridad factible y suficiente es una cuestión de juicio científico y regulatorio basado en los desafíos particulares planteados por cada fármaco y la enfermedad, incluida la tolerancia del riesgo en un entorno de necesidades médicas insatisfechas” (48).

Dado lo anterior la recolección de la mayor cantidad de información es indispensable para evaluar la seguridad en todas las fases; investigación y mercadeo. En los protocolos de investigación de los ensayos clínicos se deben plantear estrategias que permitan la mayor obtención de datos clínicos con calidad, lo cual debe ser un aspecto a tener en cuenta en la aprobación de los protocolos por las agencias sanitarias. La FDA recomienda (48):

- El conocimiento de la historia natural de la enfermedad puede proporcionar mucha información importante para los estudios. Desde la perspectiva de la seguridad un estudio robusto ayuda a distinguir un evento adverso de las manifestaciones de la enfermedad.
- Retener pacientes para mantener el conjunto de los datos de seguridad, lo que representa la planificación para enfrentar este desafío.
- Es importante utilizar criterios de inclusión y exclusión que no restrinjan innecesariamente la elegibilidad de los pacientes para que la enfermedad este adecuadamente representada y explorar la inclusión temprana de pacientes pediátricos dado que muchas enfermedades afectan también a esta población.
- Prestar importante atención en la selección de la dosis para evitar que por falta de efectividad o toxicidad el paciente tenga interrupciones ó se retire del ensayo.
- Utilizar un diseño con un brazo comparador (placebo, sin tratamiento, estándar de cuidado, múltiples dosis), siempre que sea ético para mejorar la interpretación de la causalidad de los eventos adversos, en especial respecto a la incidencia y su gravedad.
- Utilizar cohortes auxiliares de seguridad. Dependiendo los detalles del programa de desarrollo clínico, los siguientes enfoques pueden aumentar la base de datos de seguridad sí el patrocinador es riguroso en su recopilación y análisis:
 - o Un protocolo con una cohorte de seguridad paralela al ensayo de eficacia que incluya pacientes con la enfermedad que pueden beneficiarse del medicamento pero que no cumplen criterios de inclusión y no son aleatorizados para recibir tratamiento.
 - o Discutir con la agencia regulatoria una cohorte con acceso ampliado del medicamento en la que se podrían identificar señales en la etapa pre mercadeo que en otras circunstancias no se podrían observar, solamente en un entorno más diverso. Expandir el programa de acceso representaría aleatorizar participantes a más de una dosis o duración del tratamiento.
 - o Considerar datos de otras fuentes como ensayos clínicos para otras indicaciones o estudios de medicamentos similares.

La FDA establece que en las fases clínicas se debe abordar el potencial de eventos adversos graves para todos los nuevos medicamentos, en el caso de moléculas pequeñas, sugiere evaluar el riesgo de prolongación del intervalo QTc, toxicidad hepática, nefrotoxicidad, toxicidad de la médula ósea e interacciones. Algunos de estos efectos potenciales pueden ser relevantes para los productos biológicos que incluyen además inmunogenicidad, incidencia y consecuencia de la formación de anticuerpos neutralizantes y el potencial de eventos adversos relacionados con la formación de anticuerpos de unión y en los productos basados en genes la transfección a células no blanco y la estabilidad genética de los productos destinados a transfecciones de larga persistencia, todos ellos constituyen preocupaciones de seguridad (46).

La fase de evaluación de seguridad pre mercadeo es de naturaleza exploratoria destinada a identificar eventos adversos comunes e identificar señales para serios y/o eventos adversos menos comunes. Es importante que los elementos y procedimientos de los planes de monitoreo de seguridad se evalúen cuidadosamente y se tenga en cuenta no solo los datos de seguridad de los ensayos clínicos sino toda la información disponible de las mayores fuentes incluyendo química, manufactura y controles, información toxicológica no clínica, información de estudios preclínicos y algún otro dato de experiencia en humanos, y deben usarse los perfiles de seguridad de otros medicamentos aprobados de la misma clase para otras indicaciones (28)

Es importante considerar que dada la experiencia limitada y los escasos datos de seguridad especialmente en la fase pre mercadeo y en menor medida en fase pos mercadeo, que la aplicación de métodos estadísticos en la detección de señales puede ser engañoso y podría conducir a un falso negativo en el que aspectos como el amplio espectro de comorbilidades desconocidas contribuye (35).

Los patrocinadores deben mantener una comunicación continua con la agencia regulatoria a medida que se acumulen datos de seguridad para lograr una discusión oportuna de los estudios potencialmente necesarios posteriores a la comercialización o las medidas de mitigación de riesgos y la farmacovigilancia de rutina (48).

7.2 Fase pos comercialización

La aprobación del medicamento eteplirsén por la FDA para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne se realizó con un estudio doble ciego que involucró 12 pacientes de los cuales 8 fueron aleatorizados a eteplirsén y 4 a placebo y el endpoint primario fue un endpoint subrogado, incremento de la presencia de

distrofina en muestras de biopsia (30,49), es una de las muchas situaciones que justifican investigación adicional y la necesidad de mayor cantidad de datos con calidad que puedan respaldar su seguridad.

LA FDA considera que ciertas señales ameritan una investigación adicional como eventos adversos no esperados sobre todo sí son serios, un aumento en la severidad de eventos conocidos, ocurrencia de eventos adversos sí son raros, interacciones farmacológicas, identificación de riesgos no identificados, errores de medicación, inquietudes frente a insuficiencias de un plan de acción de minimización de riesgos implementado, o cualquier otra situación que le patrocinador identifique(50)

En este sentido la EMA pueden imponer estudios de seguridad post autorización, PASS post-authorization safety study o para obtener información adicional o para medir la eficacia de las medidas de gestión de riesgos (51). A través de estudios observacionales, fármacoepidemiológicos, ensayos clínicos, etc.

Dada la escases de datos muchos autores han coincidido en la necesidad de integrar la evidencia generada previa a la comercialización a la evidencia generada con datos del mundo real para ser utilizadas en la vigilancia de medicamentos y para proporcionar información que generen conocimiento sobre las enfermedades huérfanas (28,30,32,37)

El Consorcio Internacional para la Investigación en Enfermedades Raras en poblaciones pequeñas (IRDIRC SPCT) creado por la Comisión Europea y los institutos de salud de los Estados Unidos analizo los desafíos que enfrenta el diseño de pequeños estudios para enfermedades raras en relación a los datos clínicos de seguridad y recomendó combinar todas las fuentes de datos posibles de seguridad (32).

Por lo tanto, la EMA y la FDA buscan aprovechar la evidencia del mundo real por su sigla en ingles (RWE) y los datos del mundo real (RWD) para lograr un proceso de investigación más rápido y tomar decisiones regulatorias. Todo esto bajo un sistema estandarizado con calidad, implementado para recopilar datos clínicos y de otro tipo en un formato normalizado para una población con una enfermedad, condición o exposición específica. Los datos pueden ser ingresados a un registro y puede incluir datos adicionales vinculados de otras fuentes como bases administrativas que incluyen diagnósticos, tratamientos y facturas médicas, bases de datos de la farmacia, laboratorios clínicos, bancos de sangre, bases que el personal médico almacena en los registros de salud. Toda esta información es útil para (52,53):

- El desarrollo de estudios clínicos o estudios observacionales
- Estudios de la historia natural de una enfermedad

- Obtener información útil para definir el tamaño de muestra, criterios de selección y endpoints cuando se planea un estudio internacional
- Monitorear la seguridad pos mercadeo y los eventos adversos para tomar decisiones regulatorias

7.3 Experiencia en la vigilancia de la hemofilia

Es una de las enfermedades raras más ampliamente investigadas que más opciones de tratamiento ha desarrollado para la hemofilia A y B, que incluyen una serie de medicamentos novedosos como factores de coagulación de vida media prolongada en plasma (F) VIII y (F) IX (PEGilado, Fc - y fusionados con albúmina) productos sin factor administrados por vía subcutánea (anticuerpos monoclonales) y terapia génica. Se ha notificado que ocurrieron reacciones adversas a medicamentos (RAM) clínicamente significativas como inmunogenicidad, trombosis, microangiopatía trombotica y muertes tanto en los estudios clínicos como en la etapa pos comercialización, sin tener en cuenta que muchas de las reacciones adversas de baja frecuencia y que pueden ser severas no se han identificado. El uso de tecnologías innovadoras se ha considerado como un factor de riesgo que aumenta la probabilidad de RAM (37)

Esta población ha tenido avances importantes en farmacovigilancia, al desarrollar un sistema de vigilancia interactiva para médicos y pacientes a través de una aplicación llamada mAPPHemo, que agrupa datos de centros de hemofilia para detectar eventos adversos de baja frecuencia y vincular la información con otras bases de datos internacionales (37,54)

Peyvandi, considera que es esencial fomentar la vigilancia posterior a la comercialización de nuevas terapias antihemofílicas, para identificar eventos adversos de manera rápida, cuestiona el hecho que la vigilancia se lleve a cabo bajo la responsabilidad del fabricante ya que los datos no están disponibles públicamente y señala la importancia de iniciativas más independientes y transparentes, como el desarrollo de redes y la agrupación de RWD de centros de tratamiento para detectar reacciones adversas a medicamentos, recomienda que todas las partes interesadas, pacientes, industria, reguladores acuerden un conjunto de datos sólido para hacer un análisis con una minimización del sesgo y la confusión. Destaca la importancia de la participación del paciente y su empoderamiento junto a las asociaciones de pacientes en los programas de Farmacovigilancia (37).

7.4 Panorama de la seguridad postcomercialización

Fan y cols., realizaron un estudio de cohorte retrospectiva que incluyó todos los medicamentos huérfanos aprobados por la FDA entre 1999 y 2018 para analizar el panorama de la seguridad postcomercialización a largo plazo, así como la asociación entre los factores de aprobación y la ocurrencia de eventos de seguridad. Los autores incluyeron solamente los medicamentos aprobados inicialmente con una designación de medicamento huérfano y no incluyeron los que tenían aprobación para enfermedades de alta prevalencia y posteriormente se utilizaron para una indicación huérfana (11).

Fan y cols. detectaron que, de los 214 medicamentos para enfermedades huérfanas aprobados por la FDA en este periodo, el 83.6% se aprobaron a través de al menos 1 de los programas acelerados de la FDA. Durante una mediana de seguimiento de 6,74 años desde la aprobación el 69.2% de los medicamentos huérfanos aprobados se vieron afectados por al menos un evento de seguridad que dio lugar a cambios en la etiqueta del medicamento, en total se realizaron 641 cambios en el etiquetado en la etapa post mercadeo. De los medicamentos analizados el 14.1% presentó en un tiempo promedio de 4 años un evento de seguridad severo posterior a la comercialización. Solo un medicamento, Iclusig (ponatinib), tuvo una suspensión temporal de comercialización en 2013 debido al riesgo de coágulos sanguíneos potencialmente mortales y estrechamiento severo de los vasos sanguíneos (11).

7.5 Vigilancia de la seguridad de medicamentos utilizados para enfermedades huérfanas en Colombia

En la fase de aprobación del protocolo clínico, la agencia sanitaria cuenta con el documento ASS-RSA-GU039 “Guía para la evaluación y seguimiento de protocolos de investigación” de acuerdo a este documento e información del grupo de Investigación clínica de la entidad, la seguridad del protocolo de investigación clínica se evalúa de la misma manera sin importar si se trata de una enfermedad de alta prevalencia, huérfana o de interés en salud pública. El Invima cuenta con un equipo extenso de profesionales expertos en diferentes áreas que apoyan la evaluación y seguimiento de los diferentes protocolos de investigación clínica, exige que la información de seguridad este bien soportada y puede solicitar información del comité de monitoreo de datos antes de aprobar el ensayo clínico en Colombia (55).

En la fase de comercialización las alternativas terapéuticas utilizadas en el tratamiento de enfermedades huérfanas ingresan al país bajo dos figuras: la primera

es bajo la denominación de medicamento vital no disponible y su vigilancia se realiza a través del reporte espontaneo y la otra vía es bajo la exigencia del registro sanitario y su vigilancia exige medidas como el plan de gestión de riesgos, informes periódicos de seguridad y el reporte espontaneo. En los medicamentos que ingresan bajo registro sanitario el marco regulatorio entre los medicamentos utilizados para enfermedades de baja y alta prevalencia no es diferencial. Tabla N. 7. Marco normativo farmacovigilancia en Colombia (Anexo 5).(56).

Leal (2017), analizo los eventos adversos presentados en el periodo 2012-2017 de los medicamentos registrados en Colombia que contienen factor VIII de coagulación como principio activo y que se utilizan en el tratamiento de la hemofilia A , encontró que el número de eventos adversos reportados en el periodo evaluado era muy bajo, para el número de medicamentos con registro sanitario vigente ,lo que no era congruente con el perfil de seguridad descrito en la literatura obtenido de los estudios clínicos realizados previamente para demostrar la seguridad y eficacia. Detecto que en el periodo de 2013 al 2016 no se registraron más de 3 reportes por año, encontró 38 reportes de eventos adversos que se generaron únicamente en 6 marcas de las 17 que se comercializaban en ese momento en el país , lo que mostraba para la época que 11 laboratorios titulares de estos registros en Colombia no notificaron un solo evento adverso en un periodo de 5 años cuando se había documentado a nivel internacional algunas dudas con la seguridad de los productos que contienen factor VIII de coagulación de origen recombinante en relación con una mayor aparición de los inhibidores en los pacientes que inician su tratamiento con estos productos y para Colombia no había datos al respecto (36).

Leal (2017) describió en base a la información recolectada el evidente subreporte en Colombia, que no permitió conocer o verificar adecuadamente como había sido el comportamiento pos comercialización en cuanto a seguridad y eficacia de estos medicamentos al no generarse información local. Leal recomendó al Invima fortalecer su procedimiento para la generación de señales con el fin de generar información relevante con información local y, es importante que la agencia sanitaria de acuerdo al riesgo realice un seguimiento periódico de los medicamentos biológicos con el fin de verificar que se está cumpliendo con lo propuesto en el plan de gestión del riesgo y que esta información coincide con lo reportado en su base de datos (36).

8 DISCUSIÓN

No hay muchos documentos específicos de farmacovigilancia para medicamentos utilizados en el tratamiento de las enfermedades huérfanas, en las bases de datos solamente se encontraron 9 artículos de los cuales la mayoría fueron realizados en Europa. De las agencias sanitarias se seleccionaron 9 documentos. La fragmentada y escasa información disponible refleja los retos pendientes que tienen las agencias sanitarias.

Las agencias sanitarias no especifican el tipo y cantidad de datos que debe proporcionar una solicitud de un registro sanitario para cumplir los estándares legales, para la FDA puede ser aceptable una menor certeza en la caracterización del riesgo antes de la aprobación de un medicamento utilizado para enfermedades de baja prevalencia ya que una base de datos de seguridad adecuada dependerá de la gravedad y naturaleza de los eventos observados en los ensayos clínicos, disponibilidad de otras alternativas terapéuticas y el beneficio observado, y de la tolerancia al riesgo en un entorno de necesidades insatisfechas(48).

Desde el diseño de los estudios clínicos se recomienda: un esfuerzo en un mayor conocimiento de la historia natural de la enfermedad, evitar la pérdida de participantes, establecer criterios de inclusión y exclusión en los protocolos que no restrinjan la elegibilidad de pacientes innecesariamente, utilizar un brazo comparador siempre y cuando sea posible, y correr una cohorte de seguridad paralela al ensayo de eficacia, son aspectos que pueden ayudar a generar una mejor base de seguridad en las etapas clínicas (48).

Se puede lograr una mejor evaluación de la seguridad usando la mayor cantidad de datos de todas las fuentes posibles, como literatura disponible, información de seguridad de medicamentos del mismo grupo terapéutico, información toxicológica, estudios pos autorización y registros de pacientes (30,37,32,37,35).

Los ensayos clínicos tienen poder para establecer si una mejora es significativa pero no para establecer el conjunto de eventos adversos que se pueden presentar, se requiere una muestra de 500 a 1000 participantes que en la mayoría de los ensayos para enfermedades huérfanas no se consigue para observar los eventos adversos que pueden ocurrir a frecuencias cercanas al 1% y que pueden ser severos (57).

Por lo tanto, la vigilancia pos comercialización debe ser exhaustiva especialmente en este grupo de medicamentos, adicional a los estudios post autorización y la

vigilancia estricta al plan de gestión de riesgos exigidos a los titulares del registro sanitario, la adaptación de las bases de datos del mundo real (RWD) que consiste en vincular fuentes como bases administrativas que incluyen diagnósticos, tratamientos y facturas médicas, bases de datos de la farmacia, laboratorios clínicos, bancos de sangre, bases que el personal médico almacena en los registros de salud de los pacientes será útil no solo para fortalecer su vigilancia, y tomar decisiones regulatorias (28,30,32,37,52,53)

El uso de la RWD, en la población de pacientes con enfermedades huérfanas puede ayudar a mejorar el perfil de seguridad de estos medicamentos al aumentarse la data y al reflejar resultados de la población de pacientes con mayor gravedad en la enfermedad que además toma otros medicamentos y no se encuentra bien representada en los estudios clínicos. El uso de RWD puede hacer que la investigación sea más inclusiva y representativa. Sin embargo, los problemas asociados a la confidencialidad de la información dificultan la vinculación de los datos.

Identificar las nuevas señales de seguridad es importante dados los escasos datos en la aprobación del medicamento por las agencias sanitarias, por tal razón cobra importancia el proceso de señalización de eventos adversos sobre todo los eventos adversos raros que se presentan a bajas frecuencias, Sardella y col. informaron que la utilización de métodos estadísticos podría ser engañoso en enfermedades huérfanas por el riesgo de generar falsos negativos, lo que hace posible que algunos riesgos no se puedan identificar, Sardella y cols. sugieren que los resultados de los análisis estadísticos deberían complementarse con evaluaciones cualitativas, el estudio fue realizado para 6 medicamentos huérfanos, se desconoce si estos hallazgos con la metodología utilizada por Sardella y cols. se generalicen a otros medicamentos huérfanos(35).

La identificación de señales de seguridad se ve afectada por los problemas ya mencionados que enfrentan las enfermedades huérfanas, además de una baja notificación de eventos adversos, por lo tanto los reportes de eventos adversos para enfermedades huérfanas deben ser robustos bien definidos y consistentes en calidad de información, en estas enfermedades dada las comorbilidades que puede tener un paciente existe la posibilidad de que los datos del reporte tengan cierto ruido e incertidumbre, sumado a interacciones farmacológicas que se pueden presentar con otros medicamentos que tenga prescritos(35).

En la farmacovigilancia de la hemofilia se han implementado sistemas de farmacovigilancia independiente a través de aplicaciones desarrolladas para celulares que agrupan datos de centros de hemofilia a bases de datos internacionales para identificar eventos adversos de baja frecuencia, especialmente en medicamentos desarrollados con tecnologías innovadoras. Peyvandi y cols.

recomiendan que los planes de gestión de riesgos se deben construir entre todos los sectores interesados, reguladores, pacientes, industria farmacéutica. Adicionalmente destaca la importancia del empoderamiento de los pacientes y sociedades de pacientes en programas de farmacovigilancia(37).

En las agencias consultadas no se ha implementado una regulación de farmacovigilancia diferencial para medicamentos utilizados en el tratamiento de enfermedades huérfanas, es la misma que se utiliza para enfermedades más prevalentes, en Colombia la situación no es diferente. Evidentemente la industria farmacéutica debe seguir trabajando de la mano con las agencias sanitarias para desarrollar más alternativas de tratamientos pues solamente en 5% de las enfermedades cuentan con medicamentos, desde luego se requiere una mayor flexibilidad regulatoria en la evaluación, aprobación y seguimiento de protocolos de investigación clínica y en la aprobación para la comercialización, dado todo anterior se aprobaran medicamentos con una incertidumbre en su seguridad, por lo tanto de la mano de la flexibilidad regulatoria deben fortalecerse los elementos que permiten realizar una Farmacovigilancia efectiva.

Según la revisión y las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (1) dejamos las siguientes recomendaciones para Colombia que pueden ayudar a fortalecer la vigilancia de la seguridad de los medicamentos utilizados en enfermedades huérfanas :

- La educación y la formación de los profesionales de la salud en Buenas Prácticas de Farmacovigilancia es vital para garantizar un mejor desarrollo de la vigilancia en el país, que nos permitirá avanzar en la construcción del verdadero perfil de seguridad y eficacia de los medicamentos. En este sentido desde la academia se debería impartir la cátedra de Farmacovigilancia obligatoria para todas las carreras de ciencias de la salud en los niveles de pregrado y postgrado.
- Se necesitan datos sistemáticos del mundo real y ensayos clínicos adicionales para llenar los vacíos de evidencia con respecto a la seguridad y la eficacia, se debe considerar incorporar nuevos elementos a la Farmacovigilancia como las bases de datos del mundo real (RWD) y la evidencia del mundo real (RWE), conectar información de diferentes fuentes relacionadas con el estado de salud del paciente, la prestación de atención médica y reportes espontáneos para monitorear la seguridad en la etapa de comercialización de los medicamentos y tomar decisiones regulatorias. Colombia podría empezar su implementación en una población reducida como la que abarca las enfermedades huérfanas.

- Se necesita generar datos de Colombia, en cuanto a las enfermedades huérfanas esta información relevante de nuestros pacientes puede obtenerse de datos del mundo real, que pueden ayudar a establecer muy bien la epidemiología de la enfermedad y al mismo tiempo suministrar datos para el estudio de la historia natural de la enfermedad.
- Desde la agencia regulatoria y los diferentes actores del sistema de salud es necesario que se fomente la cultura del reporte de eventos adversos y que se exija calidad en el reporte, con el diligenciamiento mínimo de datos que resultan claves para el análisis de la información.
- Incorporar a las asociaciones de pacientes que son grupos empoderados del sector salud, como socios o como un nodo del programa de farmacovigilancia y a través de ellos se recopile y notifiquen eventos adversos además participen en las capacitaciones, actualizaciones y boletines que emite el INVIMA, creando un vínculo entre la sociedad civil y el estado.
- El Invima debería convocar a todas las partes interesadas (representantes de pacientes, médicos e industria) para construir juntos los planes de gestión de riesgos ó al menos ejecutar estrategias eficaces de la divulgación de los planes existentes.
- Para los medicamentos biológicos utilizados en el tratamiento de enfermedades huérfanas es importante que la agencia sanitaria de acuerdo al riesgo realice un seguimiento periódico de los mismos con el fin de verificar que se está cumpliendo con lo propuesto en el Plan de gestión de riesgos y que esta información coincida con lo reportado en su base de datos.
- En la detección de señales aplicar cálculos estadísticos podría ser engañoso debido a los datos clínicos y de seguridad muy limitados, junto con la notificación insuficiente y el bajo número de personas expuestas. Esta situación se complica aún más por diferentes factores de confusión, como las indicaciones y el amplio espectro de comorbilidades desconocidas de los pacientes. Los métodos cuantitativos pueden generar falsos negativos al no ser lo suficientemente sensibles para detectar eventos adversos raros que pueden ser graves (32), por esta razón se debe prestar también atención al análisis cualitativo de la información.
- Crear un portal de información pública para comunicar los riesgos y las señales en Colombia que tenga una sección de medicamentos utilizados en enfermedades huérfanas, Sí se decide que lo cualitativo es relevante puede que de esa forma se puedan analizar más fácilmente las señales para ver si es necesario emitir alertas.
- Se requieren identificar estrategias que permitan realizar una Farmacovigilancia activa

- Los esfuerzos de seguimiento más agresivos se deberían dirigir a los informes de eventos adversos más graves, especialmente los que no se saben si ocurren con el medicamento
- Se recomiendan que para medicamentos utilizados en enfermedades huérfanas que ingresan al país bajo la vía de medicamento vital no disponible estrategias la vigilancia no se limite al reporte espontáneo, sino que se implementen obligatoriamente una Farmacovigilancia activa.
- En Colombia solo disponemos de medicamentos de síntesis química y productos biológicos para el tratamiento de Enfermedades huérfanas, en el mundo se han desarrollado terapias con enfoques altamente innovadores como los medicamentos de terapia génica, países de la región como Brasil y Estados Unidos tienen avances regulatorios, es importante que el país genere escenarios dentro de la agenda política pública en salud y se prepare para construir un marco regulatorio ajustado a la realidad del país y a su capacidad en cuanto a centros especializados y laboratorios. Desde luego esto plantea grandes desafíos en diferentes enfoques entre ellos la seguridad.

9 LIMITACIONES

Faltaron consultar otras bases de datos de repositorios de universidades de estados Unidos y Europa e incluso otras agencias sanitarias.

10 CONCLUSIÓN

Se encontró información fragmentada que puede ayudar a construir un perfil más estructurado. Sin embargo, es necesaria una aplicación más exigente de las buenas prácticas de farmacovigilancia en la vigilancia de medicamentos para enfermedades huérfanas.

Existen vacíos en los criterios para la aprobación de protocolos de investigación en enfermedades huérfanas en lo referente a la seguridad. Siendo la señalización de eventos adversos en enfermedades de baja prevalencia un tema tan sensible debería existir más literatura publicada, se desconoce el método de señalización llevado a cabo por los reguladores en estos medicamentos, así como la forma de realizar la gestión de riesgos.

11 REFERENCIAS

1. PARF,R. Buenas Practicas Farmacovigilancia. Documento técnico No. 5 [Internet]. 2010. Disponible en:
https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=documentos-8499&alias=33513-buenas-pra-cticas-farmacovigilancia-ame-ricas-2010-513&Itemid=270&lang=es
2. Resolución No. 213 de 2022. Por la cual se adopta la «Guía para la Elaboración de Planes de Gestión de Riesgo de Medicamentos de Síntesis Química con nuevos ingredientes farmacéuticos activos y medicamentos biológicos» [Internet]. 2022. Disponible en:
https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20213%20de%202022.pdf
3. FDA. About Biomarkers and Qualification | FDA [Internet]. 2021 [citado 14 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/biomarker-qualification-program/about-biomarkers-and-qualification#BEST_Glossary
4. Decreto 0481 de 2004 «Por el cual se dictan normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país» [Internet]. 2004. Disponible en:
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/Decreto-0481-de-2004.pdf>
5. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, et al. Rare Disease Terminology and Definitions—A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value in Health*. septiembre de 2015;18(6):906-14.
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301515019798>
6. LEY_1392_2010 [Internet]. [citado 25 de mayo de 2022]. Disponible en:
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/ley-1392-de-2010.pdf>
7. Ministerio de Salud Colombia. Enfermedades huérfanas [Internet]. [citado 28 de mayo de 2022]. Disponible en:
<https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PENT/Paginas/enfermedades-huerfanas.aspx>
8. Córdova JPC, Salianas MA. MODELO DE GESTIÓN PARA LA ATENCIÓN INTEGRAL DE PACIENTES CON ENFERMEDADES HUÉRFANAS O RARAS EN COLOMBIA. Universidad Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario; 2016.

9. Tolosa A. Enfermedades Raras: avances en los tratamientos [Internet]. 2022 [citado 31 de mayo de 2022]. Disponible en: https://genotipia.com/genetica_medica_news/enfermedades-raras-tratamientos/
10. Augustine EF, Adams HR, Mink JW. Clinical Trials in Rare Disease: Challenges and Opportunities. *J Child Neurol.* septiembre de 2013;28(9):1142-50. <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073813495959>
11. Fan M, Chan AYL, Yan VKC, Tong X, Lau LKW, Wan EYF, et al. Postmarketing safety of orphan drugs: a longitudinal analysis of the US Food and Drug Administration database between 1999 and 2018. *Orphanet J Rare Dis.* 4 de enero de 2022;17(1):3. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02166-9>
12. Cox EM, Edmund AV, Kratz E, Lockwood SH, Shankar A. Regulatory Affairs 101: Introduction to Expedited Regulatory Pathways. *Clin Transl Sci.* mayo de 2020;13(3):451-61. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cts.12745>
13. Ascher J, M'lika A, Graf J, Prabhakaran M. Successful launches in rare diseases. 2016;12. <https://www.mckinsey.com/~media/McKinsey/Industries/Pharmaceuticals%20and%20Medical%20Products/Our%20Insights/How%20to%20successfully%20launch%20a%20rare%20disease%20drug%20in%20a%20patient%20centric%20world/Successful-launches-in-rare-diseases-vFinal.pdf>
14. Gülbakan B, Özgül RK, Yüzbaşıoğlu A, Kohl M, Deigner HP, Özgüç M. Discovery of biomarkers in rare diseases: innovative approaches by predictive and personalized medicine. *EPMA Journal.* diciembre de 2016;7(1):24. <http://link.springer.com/10.1186/s13167-016-0074-2>
15. Adaptive Design Clinical Trials F. Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics Guidance for Industry [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2020 [citado 23 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adaptive-design-clinical-trials-drugs-and-biologics-guidance-industry>
16. Bai JPF, Barrett JS, Burckart GJ, Meibohm B, Sachs HC, Yao L. Strategic Biomarkers for Drug Development in Treating Rare Diseases and Diseases in Neonates and Infants. *AAPS J.* abril de 2013;15(2):447-54. <http://link.springer.com/10.1208/s12248-013-9452-z>
17. Berlin JA, Glasser SC, Ellenberg SS. Adverse Event Detection in Drug Development: Recommendations and Obligations Beyond Phase 3. *Am J Public Health.* agosto de 2008;98(8):1366-71. <https://ajph.aphapublications.org/doi/full/10.2105/AJPH.2007.124537>
18. FDA. Step 3: Clinical Research | FDA [Internet]. 2018 [citado 11 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research#Clinical_Research_Phase_Studies
19. Vilar S, Friedman C, Hripcsak G. Detection of drug–drug interactions through data mining studies using clinical sources, scientific literature and social media. *Briefings in Bioinformatics.*

- 28 de septiembre de 2018;19(5):863-77.
<https://academic.oup.com/bib/article/19/5/863/3002852>
20. Kumar A. Pharmacovigilance: Importance, concepts, and processes. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 15 de abril de 2017;74(8):606-12.
<https://academic.oup.com/ajhp/article/74/8/606/5103382>
 21. 21 CFR. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [Internet]. 2022 [citado 15 de junio de 2022]. Disponible en:
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=312&showFR=1&subpartNode=21:5.0.1.1.3.5>
 22. Organización Panamericana de la salud. Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas. [Internet]. 2005. Disponible en:
https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1588:2009-grupo-trabajo-buenas-practicas-clinicas&Itemid=41776&showall=1&lang=es#:~:text=%2DEl%20Documento%20de%20las%20Am%C3%A9ricas,de%20%C3%89tica%2C%20universidades%20y%20empresas.
 23. EMA. Reporting safety information on clinical trials [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [citado 17 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/reporting-safety-information-clinical-trials>
 24. FDA safety reports. IND Application Reporting: Safety Reports | FDA [Internet]. 2021 [citado 19 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/investigational-new-drug-ind-application/ind-application-reporting-safety-reports>
 25. EMA. Pharmacovigilance. Pharmacovigilance: Overview | European Medicines Agency [Internet]. 2022 [citado 31 de mayo de 2022]. Disponible en:
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview#monitoring-suspected-adverse-reactions-section>
 26. FDA. MedWatch. MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program | FDA [Internet]. 2022 [citado 25 de junio de 2022]. Disponible en:
<https://www.fda.gov/safety/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program>
 27. Swann J. The Story Behind the Orphan Drug Act | FDA [Internet]. 2018 [citado 31 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/industry/orphan-products-development-events/story-behind-orphan-drug-act>
 28. Sardella M, Belcher G. Pharmacovigilance of medicines for rare and ultrarare diseases. *Ther Adv Drug Saf*. 14 de agosto de 2018;9(11):631-8. DOI 10.1177/2042098618792502
 29. Kesselheim AS, Gagne JJ. Strategies for Postmarketing Surveillance of Drugs for Rare Diseases. *Clin Pharmacol Ther*. marzo de 2014;95(3):265-8.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/clpt.2013.218>

30. Crisafulli S, Sultana J, Ingrasciotta Y, Addis A, Cananzi P, Cavagna L, et al. Role of healthcare databases and registries for surveillance of orphan drugs in the real-world setting: the Italian case study. *Expert Opinion on Drug Safety*. 3 de junio de 2019;18(6):497-509. DOI 10.1080/14740338.2019.1614165
31. Peyvandi F, Garagiola I, Mannucci PM. Post-authorization pharmacovigilance for hemophilia in Europe and the USA: Independence and transparency are keys. *Blood Reviews*. 1 de septiembre de 2021;49:100828. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268960X21000345>
32. Day S, Jonker AH, Lau LPL, Hilgers RD, Irony I, Larsson K, et al. Recommendations for the design of small population clinical trials. *Orphanet J Rare Dis*. diciembre de 2018;13(1):195. <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-018-0931-2>
33. Hartford CG, Petchel KS, Mickail H, Perez-Gutthann S, McHale M, Grana JM, et al. Pharmacovigilance during the Pre-Approval Phases: An Evolving Pharmaceutical Industry Model In Response To ICH E2E, CIOMS VI, FDA and EMEA/CHMP Risk-Management Guidelines. *Drug Safety*. 2006;29(8):657-73. <http://link.springer.com/10.2165/00002018-200629080-00003>
34. Post-approval Studies for Rare Disease Treatments and Orphan Drugs | SpringerLink [Internet]. [citado 13 de abril de 2022]. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-67144-4_11
35. Sardella M, Lungu C. Evaluation of quantitative signal detection in EudraVigilance for orphan drugs: possible risk of false negatives. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. enero de 2019;10:204209861988281. <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042098619882819>
36. Leal MAG. Análisis de eventos adversos presentados en los últimos cinco años con los productos registrados en Colombia que contienen como principio activo factor VIII de coagulación derivado de plasma y recombinante. 2017. <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/62365>
37. Peyvandi F, Garagiola I, Mannucci PM. Post-authorization pharmacovigilance for hemophilia in Europe and the USA: Independence and transparency are keys. *Blood Reviews*. septiembre de 2021;49:100828. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268960X21000345>
38. Decreto 677 d 1995. " «Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia». [Internet]. 1995. Disponible en: https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma_pdf.php?i=9751
39. DECRETO 843 DEL 20 DE MAYO DE 2016. «Por el cual se simplifica el procedimiento para la renovación y modificación de los registros sanitarios de los medicamentos de síntesis química y gases medicinales y se dictan medidas para garantizar la disponibilidad y control de los

- medicamentos en el país» [Internet]. 2016. Disponible en:
<https://dapre.presidencia.gov.co/normativa/normativa/DECRETO%20843%20DEL%2020%20D E%20MAYO%20DE%202016.pdf>
40. Decreto 1782 de 2014 «Por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario» [Internet]. 2014. Disponible en:
https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto%201782%20de%202014.pdf
 41. Decreto 2200 de 2005. «por el cual se reglamenta el servicio farmacéutico y se dictan otras disposiciones.» [Internet]. 2005. Disponible en:
https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma_pdf.php?i=16944
 42. Resolución 1403 de 2007. «Por la cual se determina el Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, se adopta el Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos y se dictan otras disposiciones» [Internet]. 2007. Disponible en:
<https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/Resoluci%C3%B3n+1403+de+2007.pdf/6b2e1ce1-bb34-e17f-03ef-34e35c126949#:~:text=La%20presente%20resoluci%C3%B3n%20tiene%20por,y%20procedimi entos%20del%20Servicio%20Farmac%C3%A9utico.>
 43. Resolución 2004009455 DE 2004. "Por la cual se establece el reglamento relativo al contenido y periodicidad de los reportes, de que trata el artículo 146 del decreto 677 de 1995" [Internet]. 2004. Disponible en:
<https://www.ins.gov.co/Normatividad/Resoluciones/RESOLUCION%202004009455%20DE%20 2004.pdf>
 44. Resolución 2011020764 de 2011 INVIMA investigación clínica medicamentos humanos. [Internet]. 2011. Disponible en:
<http://www.saludcapital.gov.co/Documentos%20Comit%20de%20tica/Normas%20Nacionales %20%20C3%89tica%20de%20Investigaci%C3%B3n/Resolucion%202011020764%20de%202011% 20INVIMA%20investigaci%C3%B3n%20cl%C3%ADnica%20medicamentos%20humanos.pdf>
 45. ICH E 1A, editor. THE EXTENT OF POPULATION EXPOSURE TO ASSESS CLINICAL SAFETY FOR DRUGS INTENDED FOR LONG-TERM TREATMENT OF NON-LIFE-THREATENING CONDITIONS E1 [Internet]. ICH; 1994 [citado 21 de junio de 2022]. Disponible en:
<https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>
 46. Guidance Premarketing Risk assessment F. Premarketing Risk Assessment :Guidance for Industry [Internet]. 2005. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/71650/download>
 47. EMA. Guideline on clinical trials small pulations [Internet]. 2006. Disponible en:
<https://www.ema.europa.eu/en/clinical-trials-small-populations>
 48. FDA. Issues in drug development. Rare Diseases: Common Issues in Drug Development: Guidance for Industry. FDA Issues in drug development. 2019;27.

49. Kesselheim AS, Avorn J. Approving a Problematic Muscular Dystrophy Drug: Implications for FDA Policy. *JAMA*. 13 de diciembre de 2016;316(22):2357.
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.1643750>. FDA. Guidance for Industry Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment. 2005;23.
51. Maier WC, Christensen RA, Groft SC, editores. Post-approval Studies for Rare Disease Treatments and Orphan Drugs. [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [citado 20 de julio de 2022]. (*Advances in Experimental Medicine and Biology*; vol. 1031). Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-67144-4>
<http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-67144-4>
52. Stewart A. Real-World Data: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products Guidance for Industry. FDA. noviembre de 2021;17.
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/real-world-data-assessing-electronic-health-records-and-medical-claims-data-support-regulatory>
53. Patient registries | European Medicines Agency [Internet]. 2022 [citado 24 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/patient-registries>
54. Peyvandi F, Makris P, Collins D. Minimal dataset for post-registration surveillance of new drugs in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(9):1878-81.
55. Invima C. Acta consulta Grupo Farmacovigilancia N 16488. 2022.
56. Invima. Acta Consulta Atención No. 19503. 2022.
57. Buckley BM. Clinical trials of orphan medicines. *The Lancet*. junio de 2008;371(9629):2051-5.
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673608608764>

12 ANEXOS

12.1 Tabla N. 4 de Algoritmo de búsqueda (Anexo 1)

Base de datos	Algoritmo de búsqueda
Scopus	((TITLE-ABS-KEY ("safety monitoring") OR TITLE-ABS-KEY ("drug safety") OR TITLE-ABS-KEY (pharmacological) OR TITLE-ABS-KEY ("Postmarketing surveillance") OR TITLE-ABS-KEY ("signal detection") OR TITLE-ABS-KEY ("risk management") OR TITLE-ABS-KEY ("Medication safety"))) AND ((TITLE-ABS-KEY ("orphan drugs") OR TITLE-ABS-KEY ("ultrarare disease") OR TITLE-ABS-KEY ("rare disease") OR TITLE-ABS-KEY ("rare diseases") OR TITLE-ABS-KEY ("rare disorder") OR TITLE-ABS-KEY ("orphan disease")))) AND (EXCLUDE (PUBYEAR , 1976) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1974))
Web of science	AB=(((“safety monitoring” OR “drug safety” OR Pharmacovigilance OR “surveillance” OR “Postmarketing surveillance” OR “risk management” OR “Clinical development safety” OR “signal detection”) AND (“Orphan Drug” OR “Rare diseases” OR “ultrarare disease” OR “rare condition”))) *para esta fecha no se aplicó filtro de búsqueda porque la búsqueda arrojo resultados desde el año 2001
Medline Ovid	((Product Surveillance, Postmarketing or Pharmacovigilance) and rare disease). af.69
Medline Ovid	((safety, or Pharmacovigilance) and orphan drugs). Ab 47
LILACS	Farmacovigilancia [Palabras] and Enfermedades raras [Palabras] Farmacovigilancia [Palabras] and Enfermedades raras [Palabras] Vigilancia de Productos Comercializados [Palabras] and Enfermedades huérfanas [Palabras]
Embase	pharmacovigilance:ti,ab,kw AND 'rare disease':ti,ab,kw = 24 'posmarketing surveillance':ti,ab,kw AND 'orphan drug':ti,ab,kw =0 'posmarketing surveillance':ti,ab,kw AND 'rare disease':ti,ab,kw =0 'drug surveillance program':ti,ab,kw AND 'orphan drug':ti,ab,kw =0 'drug surveillance program, orphan drug':ti,ab,kw AND 'rare disease':ti,ab,kw = 0

12.2 Tabla N.5 Artículos seleccionados (Anexo 2)

No	Nombre del artículo	Autor	Año/ origen	Tipo de estudio	Conclusiones
1	Postmarketing safety of orphan drugs: a longitudinal analysis of the US Food and Drug Administration database between 1999 and 2018	Fan, Min; Chan, Adrienne Y. L.; Yan, Vincent K. C.; Tong, Xinning; Lau, Lauren K. W.; Wa	2022 / Hong Kong	Estudio de cohorte retrospectivo	En este análisis postcomercialización a largo plazo, aproximadamente el 70% de los medicamentos huérfanos aprobados por la FDA tuvieron cambios en el etiquetado relacionados con la seguridad, aunque los eventos de seguridad graves fueron raros. -Los sistemas reguladores de medicamentos, colectivamente con socios de investigación y patrocinadores, deben esforzarse por mantener una vigilancia oportuna de la seguridad de los medicamentos y obtener más evidencia para informar mejor a los médicos y las partes interesadas sobre los riesgos y beneficios de los medicamentos huérfanos.
2	Pharmacovigilance of medicines for rare and ultrarare diseases	Marco Sardella and Glyn Belcher	2018 / Italia	Revisión narrativa	En la fase de aprobación es importante utilizar datos de tantas fuentes como sea posible para evaluar el perfil de seguridad de los medicamentos utilizados para estas enfermedades. Estos datos se pueden utilizar en el desarrollo de un plan de gestión de riesgos para proponer estudios posteriores a la comercialización, que proporcionen más datos para contribuir al perfil de seguridad emergente. De manera similar, debe realizarse en la fase posterior a la comercialización. Se debe implementar actualizaciones de la información proporcionada a los profesionales de la salud y a los pacientes para garantizar que en todo momento se comunica el beneficio/riesgo aplicable de un medicamento.
3	Strategies for Postmarketing Surveillance of Drugs for Rare Diseases	A S Kesselheim, J J Gagne	2013 / Estados Unidos	Revisión narrativa	la flexibilidad en las políticas regulatorias puede llevar a un riesgo de error de "tipo 1", lo que significa que se aprobarán más medicamentos que carecen de eficacia una vez que se hayan probado por completo. Como resultado, habrá una tensión continua entre (i) el deseo de fomentar el desarrollo de fármacos reduciendo el tiempo de los estudios y agilizando los procesos regulatorios y (ii) la necesidad de demostrar que un fármaco es seguro y eficaz antes de la aprobación de la FDA. Esta tensión se puede abordar en parte con un estudio posterior a la comercialización preciso y confiable de los medicamentos huérfanos aprobados.
4	Role of healthcare databases and registries for surveillance of orphan drugs in the real-world setting: the Italian case study	Salvatore Crisafulli, Janet Sultana, Ylenia Ingrasciotta, Antonio Addis, Pasquale Cananzi,	2019 / Italia	Revisión narrativa	Las limitaciones en seguridad pueden abordarse potencialmente utilizando bases de datos de atención médica para la evaluación posterior a la comercialización en un entorno real. Sin embargo, la evidencia generada utilizando datos del mundo real debe integrarse a la evidencia previa a la comercialización. Aún no se ha explorado todo el potencial de estas fuentes de datos para la vigilancia de medicamentos huérfanos.
5	Post-authorization pharmacovigilance for hemophilia in Europe and the USA: Independence and transparency are keys	Flora Peyvandi, Isabella Garagiola, Pier Mannuccio	2021 / Italia	Revisión narrativa	Existen problemas sin resolver para la identificación precisa de RAM poco comunes y raras, en pacientes con trastornos hemorrágicos congénitos tratados con nuevas terapias innovadoras, las terapias innovadoras potencialmente aumentan los riesgos de RAM. Algunos problemas en la vigilancia son: Los sistemas de notificación, las infraestructuras de vigilancia, la comunicación pública insuficiente y la vigilancia activa. Sería muy deseable que los datos derivados de estos estudios estén disponibles de forma transparente y abierta para las comunidades científica y de consumidores. La información sobre la seguridad y la eficacia de los nuevos medicamentos se compartiría más abiertamente y garantizaría una mayor vigilancia.

Continuación Tabla N.5 Artículos seleccionados (Anexo 2)

6	Recommendations for the design of small population clinical trials	Simon Day, Anneliene Hechtelt Jonker	2018 / Reino Unido	Revisión narrativa	Como alternativa a los ensayos clínicos aleatorizados, se recomienda considerar sistemáticamente opciones alternativas de diseño de ensayos para una enfermedad rara. la combinación de diferentes fuentes de datos de seguridad es importante para dar una imagen más completa del perfil de seguridad de una terapia. Los ensayos de múltiples brazos deben considerarse una oportunidad para el desarrollo de terapias de enfermedades raras. Se recomienda el aporte de múltiples agencias reguladoras desde el principio y durante todo el desarrollo clínico.
7	Pharmacovigilance during the pre-approval phases: an evolving pharmaceutical industry model in response to ICH E2E, CIOMS VI, FDA and EMEA/CHMP risk-management guidelines	Craig G Hartford ¹ , Kasia S Petchel, Hani Mickail, Susana Perez-Gutthann, Mary McHale, John M Grana, Paula Marquez	2006 / Reino Unido	Revisión narrativa	Varias iniciativas han reforzado la importancia de la gestión de riesgos de seguridad durante las primeras etapas del desarrollo de fármacos. Estos requisitos se ven enfatizados por las demandas cada vez mayores de los pacientes y el público para una protección adecuada de la salud pública, a través de la disponibilidad de medicamentos seguros y efectivos garantizar conjuntamente métodos mejorados para mejorar aún más la seguridad del paciente. Deben continuar creando un marco adecuado que logre el equilibrio adecuado entre el acceso oportuno a los medicamentos por parte de los pacientes y el grado de conocimiento de seguridad requerido para un medicamento en la licencia inicial. Se revisan las pautas internacionales, incluidas las directrices de gestión de riesgos ICH E2E, CIOMS VI, FDA y EMEA/CHMP sobre planificación de farmacovigilancia aplicables a las fases previas a la aprobación del desarrollo de medicamentos ayuda a la industria farmacéutica a desarrollar un enfoque estandarizado y bien estructurado para la gestión de riesgos de seguridad, incluida la comunicación de riesgos durante y después de los estudios clínicos.
8	Post-approval Studies for Rare Disease Treatments and Orphan Drugs	William C. Maier, Ronald A. Christense Patricia Anderson	2017 / Reino Unido	Revisión narrativa	Los estudios posteriores a la aprobación juegan un papel clave en el desarrollo y uso de nuevos medicamentos para tratar enfermedades raras. Estos estudios ayudan a abordar las inquietudes de pacientes, médicos, agencias reguladoras de medicamentos y pagadores de salud sobre la seguridad y eficacia de estos medicamentos. Los registros relacionados con productos de enfermedades raras son más difíciles de realizar debido a una serie de factores, incluido el pequeño número de pacientes. Puede ser posible adaptar la infraestructura existente de un registro de enfermedades raras en curso para conducir un registro relacionado con el producto posterior a la aprobación si se pueden cumplir los requisitos de información sobre la seguridad de los medicamentos. El compromiso con grupos de defensa de pacientes para una enfermedad rara puede ser un factor de éxito principal en la ejecución de registros de enfermedades y registros posteriores a la aprobación relacionados con productos..
9	Evaluation of quantitative signal detection in EudraVigilance for orphan drugs: possible risk of false negatives	Sardella, M. lungu, C	2019 / Italia	Estudio descriptivo y retrospectivo	La identificación de nuevas señales de seguridad es especialmente importante para los medicamentos huérfanos donde la experiencia aún es limitada en el momento de la aprobación, aplicar cálculos estadísticos podría ser engañoso debido a los datos clínicos y de seguridad muy limitados, junto con la notificación insuficiente y el bajo número de personas expuestas. Esta situación se complica aún más por diferentes factores de confusión, como las indicaciones y el amplio espectro de comorbilidades desconocidas de los pacientes. los métodos tradicionales no son lo suficientemente sensibles para detectar EA raros, lo que da como resultado falsos negativos

12.3 Tabla N. 6 Guías de organismos sanitarios seleccionados (Anexo 3)

FDA	EMA	Repositorio Universidad Nacional
<ul style="list-style-type: none"> - Premarketing Risk Assessment - Good Pharmacovigilance Practices and Pharmaco-epidemiologic Assessment (Pharmacovigilance Guidance) - Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data To Support Regulatory Decision Making for Drug and Biological Products -Rare Diseases: Common Issues in Drug Development Guidance for Industry -Guidance Document- Post-Marketing Studies and Clinical Trials - Pharmacovigilance guide - The RiskMAP Guidance -Code of Federal Regulations Title 21 Sec. 312.82 FDA Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products 	<ul style="list-style-type: none"> -Guideline on clinical trials in small populations - Guideline on safety and efficacy follow-up - risk management of advanced therapy medicinal products - Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V, Risk Management Systems - Good Pharmacovigilance Practices Module VIII Post-Authorization Safety Studies -Guideline on registry-based studies 	<p>Análisis de eventos adversos presentados en los últimos cinco años con los productos registrados en Colombia que contienen como principio activo factor VIII de coagulación</p>
ICH		
<ul style="list-style-type: none"> -ICH E1A the extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions -E2E Pharmacovigilance Planning 		

12.4 Marco normativo Farmacovigilancia en Colombia (Anexo 4)

En Colombia algunas alternativas terapéuticas utilizadas en el tratamiento de enfermedades huérfanas ingresan al país bajo la figura de medicamento vital no

disponible y otros bajo la exigencia del registro sanitario, las exigencias en farmacovigilancia son diferentes dependiendo la vía de ingreso al país.

El Invima es la entidad regulatoria colombiana encargada de la vigilancia y control de medicamentos y estas facultades son otorgadas por el ministerio de salud de Colombia. En la fase clínica el Invima reglamenta lo relativo a los reportes de eventos adversos, su contenido y periodicidad que deben presentar los titulares de registros sanitarios con la Resolución 2011020764 de 2011.

A partir del decreto 677 de 1995 se determina todo el sistema de vigilancia y control de calidad de medicamentos y desde aquí comienza el manejo de la vigilancia en la etapa post-mercadeo. Los productos objeto de vigilancia y control por la dirección de medicamentos del INVIMA en el decreto 677 son:

-Medicamentos de síntesis química y gases medicinales; Productos Fitoterapéuticos; Productos homeopáticos y Suplementos dietarios.

Desde el año 2014 con el decreto 1782 “se establecen los requisitos y el procedimiento para las evaluaciones farmacológica y farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario”, con este decreto se hace la diferenciación de productos biológicos.

Con la Resolución 213 del 15 de febrero de 2022, el Invima solicita Planes de Gestión de Riesgo para los medicamentos biológicos y de síntesis química, en el que se documente el sistema de gestión de riesgos para identificar, caracterizar y minimizar riesgos importantes, los riesgos potenciales, la especificación de seguridad, el plan de Farmacovigilancia y el plan de minimización de riesgos, así como el mecanismo para el control de éstos en su etapa de comercialización.

Algunos medicamentos para el tratamiento de las enfermedades huérfanas llegan al país bajo la figura de medicamentos vitales no disponibles reglamentados por el decreto 481 de 2004, la norma no exige la presentación de planes de gestión del riesgo ni Informes periódicos de seguridad, y su vigilancia se limita al reporte espontáneo porque se asume que no estarán en el mercado durante un tiempo exclusivo como sí lo determina el registro sanitario.

En la tabla 1. Se puede observar un poco más detallado el marco normativo de la Farmacovigilancia en Colombia. En el país no existe un marco normativo diferencial para la vigilancia de medicamentos para enfermedades huérfanas en ninguna de las fases; es decir desde la aprobación de estudios clínicos, fase clínica y fase post-comercialización y esta se realiza con la misma regulación que aplica para enfermedades de alta prevalencia.

12.5 Tabla N. 7. Marco normativo farmacovigilancia en Colombia (Anexo 5)

Fase clínica	Resolución 2011020764 de 2011.	Establece los procesos y periodicidad de los reportes de eventos adversos asociados a la seguridad en la fase de investigación clínica
Fase postmercadeo	Decreto 677 de 1995	“Determina Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos”. En el artículo 102 establece que “ los efectos adversos sobre la salud individual o colectiva pueda experimentar la población usuaria de los productos, por transgresión de las normas y/o condiciones establecidas, será responsabilidad de los fabricantes y titulares de los registros sanitarios”. Artículo 146 Del reporte de información. “El Invima reglamentará lo relativo a los reportes, su contenido y periodicidad, que deban presentar los titulares de registros sanitarios, los laboratorios farmacéuticos y establecimientos fabricantes”.
	Resolución N° 2004009455 DEL 28 de mayo de 2004	“Por la cual se establece el reglamento relativo al contenido y periodicidad de los reportes de los fabricantes de medicamentos , de que trata el artículo 146 del decreto 677 de 1995
	Decreto 2200 de 28 de junio 2005	“Por el cual se reglamenta el servicio farmacéutico y se dictan otras disposiciones. Este decreto tiene por objeto regular actividades y / o procesos del servicio farmacéutico entre las que se encuentra: Participar en la creación y desarrollo de programas relacionados con los medicamentos y dispositivos médicos, especialmente los programas de farmacovigilancia”
	Resolución 1403 de 2007	“Se adopta dentro de manual de condiciones esenciales y procedimientos del servicio farmacéutico la farmacovigilancia”. Se mencionan los programas institucionales de farmacovigilancia , los formatos de reporte de dichos programas, el programa nacional de farmacovigilancia y la periodicidad de los reportes.
	Decreto 1782/2014	“Establece los requisitos (PGR y programa de farmacovigilancia, informes periódicos de seguridad) para la evaluación farmacológica y farmacéutica de los medicamentos biológicos para el otorgamiento del registro sanitario.”

		<p>Establece la obligación de aportar toda la información clínica y preclínica disponible para demostrar la seguridad y eficacia</p> <p>-Artículo 4 hace referencia a la evaluación farmacológica como el procedimiento mediante el cual la autoridad sanitaria se forma in juicio sobre la eficacia y la seguridad y la evidencia que debe demostrar el titular del registro. Artículo 18 menciona las modificaciones al registro sanitario relacionadas con la seguridad.</p> <p>En el título VI Farmacovigilancia y vigilancia sanitaria, establece que el titular del registro sanitario de un medicamento biológico deberá implementar un plan de gestión de riesgos y un programa de farmacovigilancia. Además establece la presentación de informes periódicos de seguridad y de seguimiento al uso de estos medicamentos incorporando las fuentes de notificación, según la regulación vigente y señala la obligación del titular de cumplir con las buenas prácticas de manufactura</p>
	<p>Decreto 843 de 2016</p>	<p>"Simplifica el procedimiento para renovación y modificación de los registros sanitarios" .</p> <p>Para los medicamentos de síntesis química y gases medicinales que no han presentado reacciones adversas serias, como tampoco desviaciones de calidad</p>
	<p>Resolución 213 del 15 de febrero de 2022</p>	<p>"Guía para la Elaboración de Planes de Gestión de Riesgo de Medicamentos de Síntesis Química con nuevos ingredientes farmacéuticos activos y medicamentos biológicos"</p>