

Índice

1. La cantidad no es suficiente: Notificaciones directas a los centros vs a través de la industria
2. ¿Y en Madrid?
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos

¡NUEVO!

Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19

Información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano

ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es>

Suscripción gratuita en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>
o en
<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo, Amparo Gil López-Oliva,
Carmen Ibáñez Ruiz

La cantidad no es suficiente: Notificaciones directas a los centros vs a través de la industria

1

Resumido libremente de C. Fernandez-Fernandez et al. *Quantity is not enough: completeness of suspected adverse drug reactions reports in Spain-differences between regional pharmacovigilance centres and pharmaceutical industry. Eur J Clin Pharmacol 2020*¹. Agradecemos a los autores su permiso y ayuda.

INTRODUCCIÓN

La notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) es una herramienta de valor incuestionable en la identificación de señales de nuevos problemas de seguridad. Sin embargo, la utilidad de las bases de datos que contienen estos casos depende en gran medida de la calidad de los propios datos y de su gestión. Uno de los parámetros fundamentales en la evaluación de la calidad de los casos individuales de sospechas de RAM es el grado de cumplimentación de los datos que se consideran esenciales, la "completitud" del caso. La falta de información es un grave problema, no sólo porque impide realizar una correcta evaluación de la causalidad del caso individual, sino también porque dificulta la detección de duplicados, limitando la capacidad de detectar señales.

En el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV), coordinado por la AEMPS, hay 17 centros de farmacovigilancia, uno por cada comunidad autónoma y una base de datos común, FEDRA, donde se cargan los casos procedentes de todas las comunidades autónomas siguiendo

unos procedimientos comunes. Los centros autonómicos de farmacovigilancia evalúan y registran los casos que les llegan directamente, tanto procedentes de profesionales sanitarios como de ciudadanos y si falta información que se considera relevante para el caso se trata de obtener, aprovechando la proximidad de los centros a los notificadores. Desde noviembre de 2017, las notificaciones que realizan ciudadanos y profesionales sanitarios a través de la industria farmacéutica llegan a Eudravigilance (la base de datos europea) y desde Eudravigilance se redirigen a FEDRA. Previamente, estos casos enviados a través de los titulares de autorización de comercialización (TAC) del medicamento sospechoso, llegaban a una prebase de FEDRA en la que los centros autonómicos codificaban parte de los datos para que pudieran pasar a FEDRA y desde allí se enviaban a Eudravigilance.

Por tanto, en FEDRA se encuentran todas las notificaciones de casos individuales de sospechas de RAM ocurridos en España, independientemente de que hayan sido comunicados directamente a los centros o a través de los TAC.

OBJETIVO

El propósito de este estudio es comparar la cantidad de información contenida de forma estructurada en los campos considerados esenciales y si la vía de comunicación afecta a la calidad de información.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han seleccionado todos los casos espontáneos graves recogidos en FEDRA desde el 01/01/2011 hasta el 31/12/2018, procedentes de ciudadanos y de profesionales sanitarios, y se han analizado año a año. Los 61.587 casos totales se clasificaron según su vía de comunicación: Directamente a los centros (casos SEFV) o a través de los titulares de autorización de comercialización (casos TAC).

Un mismo caso puede llegar a través de uno o varios TAC y además directamente a un centro, generando duplicados. En FEDRA existe un procedimiento sistemático para su detección, los casos son revisados por los centros y si se confirma la duplicidad se reúne toda la información en un solo caso denominado "Master".

Se han excluido del análisis los casos procedentes de estudios, los casos no graves y los obtenidos de la literatura a través del servicio MLM (Medical Literature Monitoring) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Variables del estudio

La selección de variables se ha basado en la herramienta VigiGrade², considerando datos esenciales para poder realizar una evaluación de causalidad ítems relativos a información del paciente (edad y sexo), de la reacción (desenlace y fecha de inicio) y del medicamento sospechoso (indicación, fecha de inicio y latencia).

Se analizan los campos codificados, no de texto libre, evaluando que el campo correspondiente a la variable esté cumplimentado y proporcione información. Las puntuaciones del grado de cumplimentación o disponibilidad de la información de las variables se valoran según el tipo de campo, tal y como recoge la Tabla 1. La puntuación de un ítem será 0% cuando la información es desconocida, ya sea porque el campo no está cumplimentado o porque estando cumplimentado no proporciona

Tabla 1. Puntuaciones del grado de cumplimentación o disponibilidad de la información de los distintos ítems (variables)

VARIABLES	PUNTUACIÓN DEL GRADO DE CUMPLIMENTACIÓN			
	100%	50%	25%	0%
Sexo	Codificado F/M	---	---	Desconocido
Edad	Especificada	Grupo de edad	---	Desconocida
Desenlace RAM	Codificado R/RS/ER/NR*	---	---	Desconocido
Indicación	Especificada	---	---	Desconocida
Fechas RAM y FÁRMACO	dd/mm/aaaa	mm/aaaa	aaaa	Desconocidas
Latencia	Especificada o fechas de inicio de Fármaco y RAM en dd/mm/aaaa	Fechas de inicio de Fármaco y RAM en mm/aaaa	Fechas de inicio de Fármaco y RAM en aaaa	Desconocida

* R=Recuperado, RS: Recuperado con secuelas, ER=En recuperación, NR= No recuperado

información (por ejemplo desenlace codificado como desconocido, indicación codificada como "Uso de un fármaco para una indicación desconocida").

Se calcula una única puntuación para cada variable en cada caso cargado en FEDRA. Por tanto, en las notificaciones en las que se comunica más de una reacción adversa, la completitud de cada variable es la media de la puntuación obtenida para ese ítem en todas y cada una de las reacciones adversas notificadas. Si hay más de un medicamento sospechoso, se opera del mismo modo, figurando como puntuación la media correspondiente para cada variable tras calcularla para todos los medicamentos sospechosos.

RESULTADOS

Se seleccionaron en FEDRA los casos graves y espontáneos del periodo de estudio, obteniéndose 62.945 casos, 29.434 (47%) notificados a través de la industria farmacéutica (casos TAC) y 33.832 (54%) a través de los centros de Farmacovigilancia (casos SEFV). Un 2% de los casos (1.321) habían sido notificados por ambas vías, incluyéndose en ambos grupos de análisis.

Los resultados del análisis del grado de cumplimentación pueden observarse detalladamente en la Figura 1, por lo que sólo se comentarán a grandes rasgos.

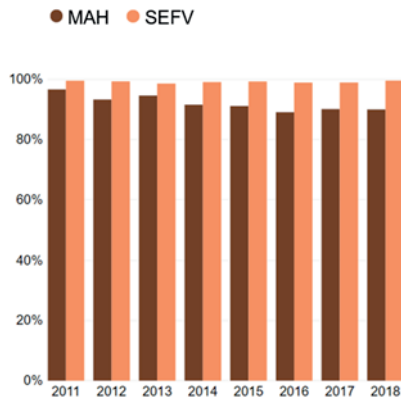
Sexo y edad: Para los casos TAC la puntuación media en el grado de cumplimentación de la variable sexo es del 92% con tendencia a disminuir en el periodo analizado, pasando del 96% al 90%; en cuanto a la edad, la puntuación media es del 78% también disminuyendo del 83% en el primer año al 74% en el último. Para los casos SEFV la puntuación se mantiene estable, entre el 98 y el 100% para la variable sexo y entre el 98 y el 99% para la edad (Fig. 1 a y b)

Variables de RAM: En los casos TAC el grado de cumplimentación de los campos relacionados con la reacción adversa tiende a disminuir y sus puntuaciones medias son inferiores a los casos SEFV: Desenlace 57% vs 88%, fecha de inicio de RAM 40% vs 93% (Fig 1 c y d).

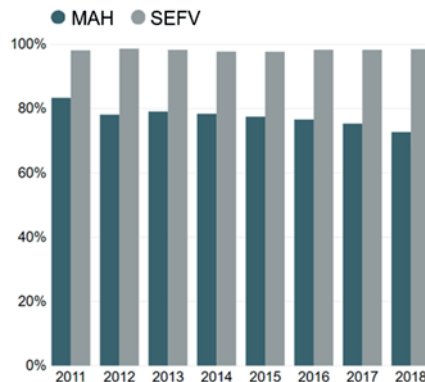
Variables de FÁRMACO: Para la indicación no existe gran diferencia en la puntuación media entre los casos TAC

Figura 1. Evolución de la disponibilidad de la información de los campos esenciales 2011 - 2018: Puntuación del grado de cumplimentación Casos TAC (MAH) versus Casos SEFV (SEFV)

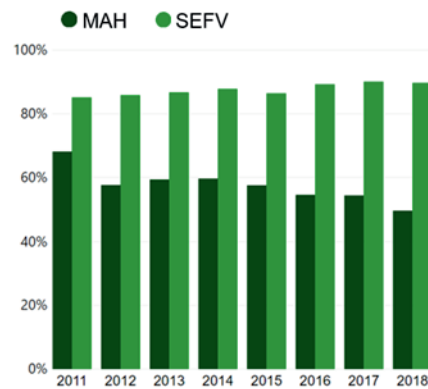
a. SEXO



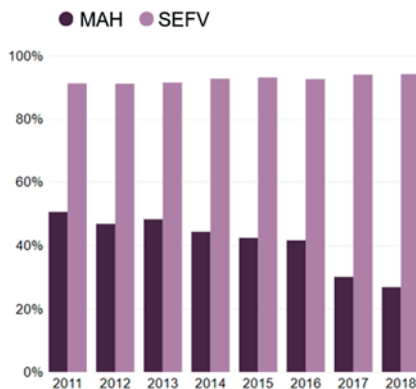
b. EDAD



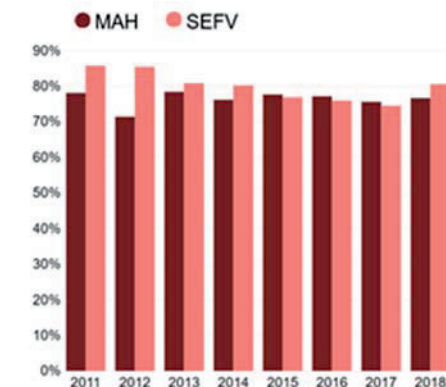
c. Desenlace de la RAM



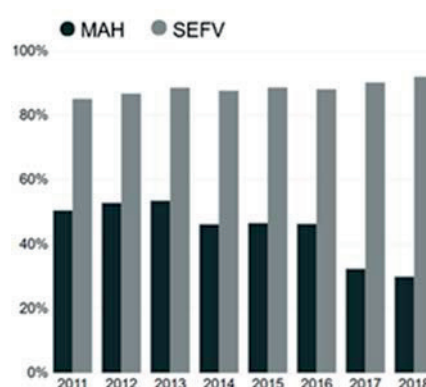
d. Fecha de INICIO de la RAM



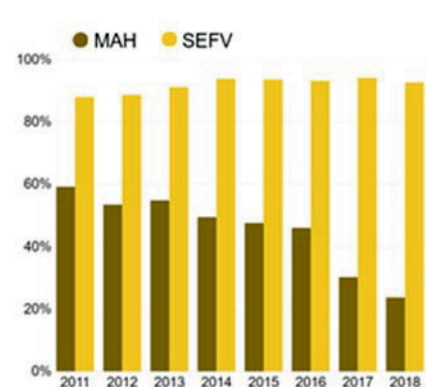
e. INDICACIÓN de FÁRMACO



f. Fecha de INICIO de FÁRMACO



g. LATENCIA



(76%) y los casos SEFV (80%), sin embargo el grado de cumplimentación es mucho más alto para los casos SEFV en los campos de inicio de tratamiento (89% vs 43%) y de latencia (92% vs 43%). Además la puntuación tiende a disminuir con el tiempo en los casos TAC y se mantiene o aumenta en los casos SEFV (Fig. 1 e,f,g).

En el año 2018, último año analizado, se observa que las mayores diferencias según la vía de comunicación de los casos se encuentran en los campos de fecha de inicio de reacción, latencia y fecha de inicio de fármaco. En este año, los casos recibidos a través de los centros de Farmacovigilancia alcanzaron puntuaciones superiores al 90% en 6 de las 7 variables analizadas, mientras que los casos recibidos a través de la industria farmacéutica presentaban puntuaciones inferiores al 50% en 4 de las 7 variables analizadas (Figura 2).

DISCUSIÓN

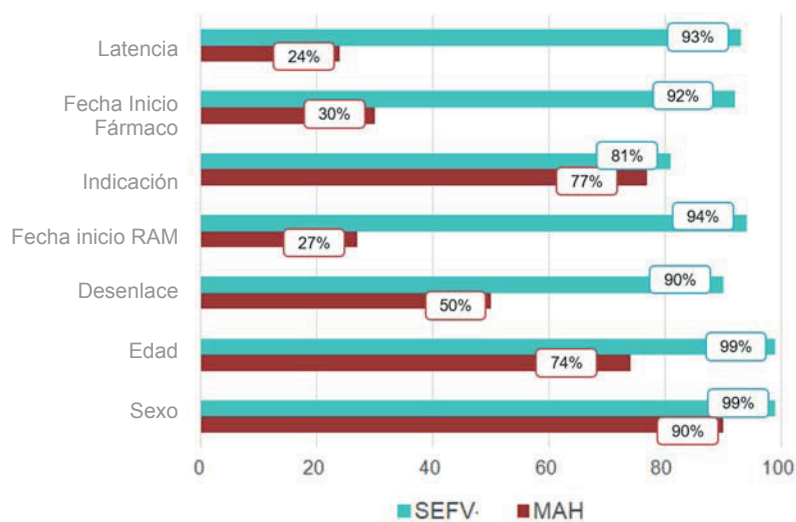
En nuestro estudio se observa que en la base de datos FEDRA los datos esenciales para la evaluación de los casos están mucho más completos en las notificaciones recibidas a través de los centros de farmacovigilancia que en los que

llegan a través de la industria farmacéutica, diferencias que han ido aumentando con el paso del tiempo.

En este sentido, al ser los centros autonómicos los encargados de cargar sus casos en la base de datos FEDRA, de evaluarlos y de generar señales, entra dentro de su práctica habitual el tratar de conseguir la máxima información posible de aquellos considerados graves, muy especialmente si se trata de una reacción poco o nada conocida. Además, en 2015 se elaboró una Guía de Codificación del SEFV que se actualiza anualmente, con objeto de facilitar el trabajo coordinado de los centros autonómicos de farmacovigilancia y de la AEMPS, que recoge buenas prácticas orientadas a mejorar el análisis de los datos, y por tanto la generación de señales. Por otra parte, cuando la notificación se realiza a través de formulario electrónico existen validaciones en los campos obligatorios, por ejemplo en algunas fechas obliga a poner al menos el año, lo que podría contribuir a mejorar los datos.

En los casos procedentes de la industria farmacéutica el grado de cumplimentación ha ido descendiendo progresivamente, alcanzando valores mínimos en 2018, cuando sólo en un 24% de las notificaciones figuraba la latencia o en un 50% el desenlace (Figura 2). Por si este empeoramiento de la calidad pudiera deberse a las notificaciones que no son realizadas por profesionales sanitarios, se realizó un análisis de los casos según el tipo de notificador tanto a nivel de TAC, como a nivel de SEFV, sin que se observaran diferencias. Es posible que los cambios en los procedimientos internos de las compañías farmacéuticas motivados por la modificación en los flujos de información a nivel europeo hayan influido en

Figura 2. Grado de cumplimentación de los campos esenciales en el año 2018: Puntuación Casos TAC (MAH) versus Puntuación Casos SEFV (SEFV)



las prácticas de codificación. Sería de interés realizar un análisis en las diferentes bases de datos de seguridad, incluidas las de las propias compañías, para identificar las causas de este empeoramiento y plantear estrategias de mejora.

Estos hallazgos son relevantes porque los campos analizados en este estudio son esenciales para la evaluación de la causalidad individual, pero además, porque cuando se analiza una nueva señal de seguridad tras haberse detectado una desproporción significativa en la notificación de un problema con un medicamento, se realiza una evaluación en profundidad de los casos implicados y si no contienen los datos fundamentales generalmente son desestimados. Por otra parte, la presencia de duplicados en las bases puede conducir a la detección de señales engañosas, su detección implica un esfuerzo frecuentemente infructuoso si están incompletos y puede afectar negativamente a la monitorización de la seguridad de los medicamentos.

CONCLUSIONES

Este estudio muestra un alto grado de cumplimentación de los

campos fundamentales para la evaluación de la causalidad individual, la generación de señales y la detección de duplicados en los casos de sospechas de RAM notificados directamente a los centros de farmacovigilancia. Sin embargo este grado de cumplimentación es bajo en los casos recibidos a través de la industria farmacéutica y muestra una tendencia preocupante, que merece un análisis en profundidad.

La baja calidad de los datos de los casos de sospechas de RAM incide negativamente en la identificación de señales de nuevos problemas de seguridad.

Bibliografía

- 1.- C. Fernandez-Fernandez et al. Quantity is not enough: completeness of suspected adverse drug reaction reports in Spain—differences between regional pharmacovigilance centres and pharmaceutical industry. *European Journal of Clinical Pharmacology*. En: <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02894-0>
- 2.- Bergvall T et al. VigiGrade: a tool to identify well-documented individual case reports and highlight systematic data quality issues. *Drug Saf* (2014) 37:65–77