

No. de páginas: 66

Lugar de realización: Laboratorio N-109 UIDIS, UAM Xochimilco

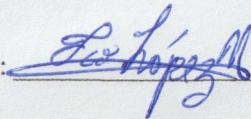
Prácticas realizadas en:

Proyecto genérico:

Contiene:

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Fotografías       | <input checked="" type="checkbox"/> Ilustraciones |
| <input type="checkbox"/> Gráficas          | <input type="checkbox"/> Mapas                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> Tablas | <input type="checkbox"/> Diagramas                |
| <input type="checkbox"/> Trípticos         |   |

Vo.Bo. Asesor:



Fecha liberación texto completo: 20211117

**NOTA:** La versión digital de este reporte, solo podrá ser consultada en cualquier Unidad académica de la Universidad, incluyendo a Rectoría General



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

División de Estudios de Posgrado

Departamento de Sistemas Biológicos

Licenciatura en Química Farmacéutica

Revisión remota y a distancia  
RIESGO EN AMÉRICA LATINA  
REGULATORIAS E IMPLEMENTACIÓN  
FARMACÉUTICA NACIONAL  
MÉXICO

Salvador Flores, Miriam

Asesores

Interno: López Naranjo, Francisco

Sistemas Biológicos  
Química Farmaceutica Biologica

Revisión remota y a distancia - PLANES DE MANEJO DE RIESGO EN AMÉRICA LATINA, DIFERENCIACIÓN E IMPLEMENTACIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA NACIONAL Y TRASNACIONAL EN MÉXICO

Salvador Flores, Miriam 2142034813

Interno: López Naranjo, Francisco

10 de Diciembre de 2021

66

Laboratorio N-109 UIDIS, UAM Xochimilco

X

X

20211117



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**  
UNIDAD XOCHIMILCO. División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Formato SS-T

**SOLICITUD DE TÉRMINO  
DE SERVICIO SOCIAL**

Mtra. María Elena Contreras Garfias  
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud  
PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
--------------------	-----	-----	-----	---------------------	-----	-----	-----

**Datos del Alumno**

Nombre : **Miriam Salvador Flores**

Matrícula : **2142034813**      Licenciatura : **Química Farmacéutica Biológica**

Domicilio : **Benito Juarez No9 San Pedro Cholula, Ocoyoacac. Estado de México**

Teléfono : **7221612801**      Celular : **7223651945**

Correo Electrónico : **mirisf14@gmail.com**      CURP : **SAFM950114MMCLLR05**

**Datos del Proyecto**

Nombre del Proyecto : **PLANES DE MANEJO DE RIESGO EN AMÉRICA LATINA, DIFERENCIAS REGULATORIAS E IMPLEMENTACIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA NACIONAL Y TRASNACIONAL EN MÉXICO**

Lugar donde se realizó el Servicio Social : **Revisión remota y a distancia. Laboratorio N-109 UIDIS, UAM Xochimilco**

Dependencia : **Federal**

Entidad Federativa : **Distrito Federal**

Municipio : **Coyoacán**      Localidad : **Villa Quietud**

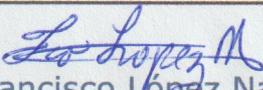
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	17	5	2021		17	11	2021

**PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES**

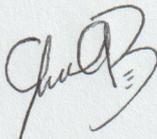
Sector: **3.- Público**       Tipo: **2.- Interno**

Orientación: **6.- Educación y Comunicación**

**FIRMAS**

  
M.C. Francisco Lopez Naranjo 18198  
Asesor Interno  
Nombre, firma y No. Económico

Asesor Externo  
Nombre, firma y No. Económico

**Miriam Salvador Flores**   
Alumno  
Nombre, firma

**Vo. Bo. de la Comisión**  
Nombre y firma de la persona que autoriza



Casa abierta al tiempo

## UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

México, D.F. a 30 de noviembre de 2021

Maestra María Elena Contreras Garfías

Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la salud

PRESENTE

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que la alumna MIRIAM SALVADOR FLORES con matrícula 2142034813 ha concluido satisfactoriamente el Servicio Social con una duración de 480 horas, con el proyecto de manera bibliográfica que tiene por título "PLANES DE MANEJO DE RIESGO EN AMÉRICA LATINA, DIFERENCIAS REGULATORIAS E IMPLEMENTACIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA NACIONAL Y TRASNACIONAL EN MÉXICO", el cual se realizó en revisión remota y a distancia (Laboratorio N-109 UIDIS, UAM Xochimilco) del 17 de mayo de 2021 al 17 de noviembre de 2021 y del cual fungí como asesor interno.

Agradeciendo su atención a la presente, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE.

M. C. Francisco López Naranjo  
Asesor interno

c.c.p. Dr. J Esteban Barranco Florido  
Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO  
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
Departamento Sistemas Biológicos  
Licenciatura QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

Proyecto genérico: Aspectos socio sanitarios, políticos y legales de la práctica profesional del QFB

Etapas: Estudios de campo, detección de problemas de dispensación

**Revisión remota y a distancia - PLANES DE MANEJO DE RIESGO EN AMÉRICA LATINA, DIFERENCIAS REGULATORIAS E IMPLEMENTACIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA NACIONAL Y TRASNACIONAL EN MÉXICO**

Alumna

Miriam Salvador Flores

Matrícula: 2142034813

Asesor interno

M. en C. FRANCISCO LÓPEZ NARANJO

Lugar de realización: Laboratorio N-109 UIDIS, UAM Xochimilco

Fecha de inicio: 17-mayo-2021 Fecha de término: 17-noviembre-2021

CDMX Diciembre 2021

# Índice

1. Introducción.....	2
2. Antecedentes .....	4
2.1 Plan de Manejo o Gestión de Riesgos .....	6
2.2 Regulación en América Latina .....	8
2.3 Manejo de Riesgos en México.....	11
3. Justificación .....	12
4. Objetivos .....	13
4.1 Objetivo general .....	13
4.2 Objetivos particulares .....	13
5. Metodología.....	13
6. Regulación en Planes de Manejo o Gestión de Riesgos en países de América Latina .....	14
6.1 Argentina .....	17
6.2 Brasil .....	23
6.3 Chile .....	27
6.4 Costa Rica .....	31
6.5 Colombia .....	33
6.6 México.....	35
7. Retos actuales del Sistema de Manejo de Riesgos en México por COVID-19.....	41
7.1 Surgimiento y alternativas terapéuticas COVID-19 .....	41
7.2 El México actual ante la gestión de riesgos de medicamentos en la industria farmacéutica .....	44
7.3 Vigilancia y seguridad vacunas COVID-19 en la actualidad .....	45
8. Resultados .....	48
9. Conclusiones .....	51
10. Bibliografía .....	53

## 1. Introducción

En México y el mundo año con año se busca la aprobación ante las diferentes autoridades reguladoras, de nuevos medicamentos para uso en la población, la renovación de este permiso o la inclusión de nuevas indicaciones para los ya aprobados. Para ello, es importante que los titulares del registro sanitario (TRS) hayan cumplido ciertos requisitos entre ellos que demuestren que el perfil riesgo-beneficio de los mismos es positivo, es decir, que siempre los beneficios (fármacos terapéuticos, económicos) superen a los riesgos asociados al producto.

Los resultados de los estudios clínicos realizados en fase pre y clínica del desarrollo del medicamento contribuyen a demostrar su perfil de seguridad (alta eficacia y beneficio, baja toxicidad, reacciones adversas de leve a moderadas) (Peña, 2003).

Sin embargo, al ser estudios estrictamente organizados y controlados, no se detectan todos los posibles efectos, muchas veces esto sucede al salir el producto al mercado y al estar expuesto a una gran cantidad de individuos es posible que se detecte nueva información o señales que exijan una nueva evaluación y toma de acciones.

Debido a esto, organismos sanitarios internacionales como; Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS), Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (CEPCE), Sistema de Información en Salud del Mercosur (SISM) y otros se han dado a la tarea de trabajar en conjunto con el fin de desarrollar un documento que incluya información sobre el perfil de seguridad de los medicamentos y describa las medidas a tomar para monitorear, prevenir y minimizar los riesgos asociados. Este documento se conoce como Plan de Manejo o Gestión de Riesgos (PMR o PGR) y países del continente europeo, Estados Unidos de América (EUA) y Canadá han iniciado con su desarrollo e implementación desde hace casi dos décadas, en cambio en América Latina esto comenzó años después. En México específicamente la Secretaría de Salud (SS) ente que se encarga principalmente de la prevención de enfermedades y promoción de la salud, cuenta con la Comisión Federal para

Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) creada en 2001 y la cual tiene como una de sus funciones vigilar la seguridad de medicamentos en el país y tomar las medidas necesarias si así se requieren.

Algunos países de este continente han tomado como referencia o se han alineado a los estándares de la Conferencia Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH) establecidos por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA) (entes reguladoras de alta referencia mundial), estos han desarrollado documentos que describen el cumplimiento por parte de los Titular del registro sanitario (TRS) de presentar el PMR o PGR en diferentes situaciones. Sin embargo, al realizar esto algunas autoridades también han considerado ciertas especificaciones de presentación o contenido adicional local por ejemplo la vía de presentación o el idioma que son propios de cada país.

En este documento se hace una revisión en cuanto a la regulación, específicamente de PMR o PGR de seis países de América Latina (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica y México) con el fin de conocer las especificaciones de cada país y hacer una comparativa de ¿cómo cada uno de ellos ha trabajado en los últimos años en el desarrollo de este documento?, además al final no podremos dar cuenta de que algunos de ellos tienen requisitos locales que deben cumplirse.

Por otro lado, debido a la reciente problemática sanitaria mundial, que atravesamos por el virus SARS-CoV-2 es importante conocer los retos actuales a los que se están enfrentado los TRS tanto de industria nacional como transnacional en México para el desarrollo y presentación del PMR y en general el sistema de manejo de riesgos de productos farmacéuticos, por lo cual se incluye un análisis de la situación actual. Este análisis también considera los recientes cambios sufridos en materia de Farmacovigilancia (FV) tanto en la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia como en la guía de PMR, los cuales impactan significativamente a la industria farmacéutica. (SEGOB, 2020)

## **2. Antecedentes**

A nivel mundial, los medicamentos de línea humana, están regulados por las autoridades sanitarias correspondientes de cada país, para garantizar que solo se puedan comercializar aquellos que sean eficaces, seguros, efectivos terapéuticamente y que cumplan con los estándares de calidad para uso de los pacientes que los requieren, son reconocidos y regulados por organismo internacionales como la Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS).

Para que se obtenga la aprobación o autorización de comercialización de un producto farmacéutico deben tener su registro sanitario correspondiente, se debe demostrar ante las agencias reguladoras que el balance beneficio-riesgo del producto es positivo para la población objetivo, esto se respalda con ayuda de la información de estudios preclínicos, clínicos realizados como parte del desarrollo del mismo. Durante las primeras fases de las pruebas en humanos, los estudios se centran en la seguridad y farmacología de un compuesto farmacológico. (Norman, 2016)

Pero la seguridad no está clara al cien por ciento ya que existen muchas limitaciones durante la etapa clínica. Por lo general, los estudios clínicos se llevan a cabo con muy pocas personas (en condiciones controladas) para identificar riesgos poco comunes y graves y no se llevan a cabo durante un período de tiempo lo suficientemente largo para identificar riesgos con períodos de latencia prolongados o riesgos asociados con el uso a largo plazo. Además, los estudios clínicos se llevan a cabo en una población relativamente homogénea en circunstancias ideales (condiciones parecidas entre los voluntarios participantes, posología programada, sin enfermedades concomitantes, etc.). En el entorno posterior a la comercialización, se puede administrar un medicamento durante muchos años a un gran número de personas, muchas de las cuales tienen otras enfermedades y toman múltiples medicamentos al mismo tiempo, tienen hábitos diferentes, tiene un estado nutricional variable, entre otras circunstancias. Los problemas de seguridad

imprevistos y desconocidos pueden hacerse evidentes en el período posterior a la aprobación (Dieck, 2013).

Lo ideal sería que todos los riesgos de un medicamento se identificaran y comprendieran completamente antes de su aprobación; sin embargo, el proceso de desarrollo de productos farmacéuticos y la ciencia de la identificación de riesgos son tales que solo se identifican los riesgos más comunes antes de que se apruebe el medicamento para uso general.

Los riesgos relacionados con el uso los medicamentos pueden ser cualquier riesgo relacionado con la calidad, seguridad o eficacia del medicamento en lo que respecta a la salud del paciente o a cualquier riesgo de efectos no deseado, como alguna sospecha de reacción adversa (RAMs) al medicamento, se debe reportar esta situación a la autoridad sanitaria competente, se hace de forma voluntaria y en el momento que suceda el evento correspondiente. El sistema de manejo de riesgos es una serie de actividades farmacológicas para la identificación del riesgo, su evaluación, minimización o prevención y su caracterización (Garlapati S, 2014).

Por otro lado, la ciencia que se encarga de monitorear los riesgos asociados a un medicamento antes y después de su comercialización es la Fármaco vigilancia (FV) que para ser más precisos. Según la OMS, la define como la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de reacciones adversas a medicamentos (RAM) o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos (Varallo, 2019). A pesar de las medidas regulatorias modernas, que surten efecto antes del lanzamiento de medicamentos, la preocupación por su seguridad ha aumentado. Las limitaciones de los ensayos clínicos subrayan esta preocupación y vuelven a insistir en la necesidad de seguir evaluando e identificando: todos los efectos adversos, principalmente los más graves de un medicamento; la aparición de nuevas reacciones adversas y/o confirmación de la frecuencia con la que se producen las ya descritas; el valor terapéutico; y nuevas indicaciones a lo largo de todo el período de comercialización y venta.

Aquí es donde comienza la responsabilidad de la FV, con su misión de monitorear la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que se venden.

## **2.1 Plan de Manejo o Gestión de Riesgos**

A lo largo de los últimos años, se han emitido documentos de orientación y reglamentos que han abordado estos problemas a través de FV activa, permitiendo la detección de señales, llevar a cabo estudios observacionales y registros.

En Europa en 2005, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó a los organismos reguladores exigir a las empresas farmacéuticas que presentaran, junto con su solicitud de autorización de comercialización, un Plan de Manejo de Riesgos (RMP, por sus siglas en inglés) que incluyera compromisos detallados para la FV posterior a la comercialización (Frau, 2010). En Estados Unidos el documento que se solicitó por la autoridad reguladora Food and Drug Administration (FDA) fue el documento de Evaluación de riesgos y Estrategia de mitigación (REMS, por sus siglas en inglés) (Garlapati S, 2014).

Ambas agencias tienen el manejo de riesgos como una prioridad, pero los enfoques y requisitos son diferentes para cada uno. Los planes de manejo de riesgos de la EMA son mucho más amplios en cuanto al contenido, son necesarios para todos los productos recientemente aprobados en la Unión Europea (UE) y representan un enfoque más proactivo para la detección, evaluación y prevención de riesgos potenciales. Las estrategias de mitigación y evaluación de riesgos de la FDA son más breves en contenido y no son obligatorias para todos los productos recientemente aprobados, pero pueden requerirse en cualquier momento posterior a la aprobación, si las cuestiones de seguridad lo justifican (Donzanti, 2018).

Básicamente, el PMR es un resumen de lo que se conoce sobre el producto y la población objetivo en el momento de la administración. Contiene un resumen de todos los datos importantes recopilados durante el desarrollo clínico y una descripción de la epidemiología y la historia natural de la población objetivo. También incluye información faltante o datos sobre poblaciones que no se

estudiaron en el desarrollo clínico, pero que podrían recibir la autorización del uso medicamento después de la aprobación comercial. Esta información es importante porque es necesaria para evaluar adecuadamente los eventos adversos que se informan en el período posterior a la autorización (Dieck, 2013).

En otras palabras, el PMR es la especificación de seguridad que describe todos los problemas de seguridad en detalle. Estos problemas de seguridad se clasifican como riesgos identificados (evidencia adecuada de una asociación con el medicamento), riesgos potenciales (existe una base para sospechar una asociación con el medicamento, pero la asociación no ha sido confirmada) e información faltante, incluidas las poblaciones no estudiadas en la fase de pre-autorización (Giezen, 2009). Dependiendo de la necesidad de caracterizar más los riesgos identificados o resolver las preocupaciones existentes, se podrían proponer actividades adicionales además de la FV de rutina. Por ejemplo, podrían ser necesarios estudios posteriores a la aprobación para estudiar los riesgos sospechosos sobre la base de la farmacología del nuevo medicamento. A medida que se amplía el conocimiento sobre el perfil de seguridad, las preocupaciones de seguridad pueden cambiar entre las tres categorías (por ejemplo, riesgos potenciales importantes que se convierten en riesgos importantes identificados), o ser eliminados del PMR cuando hay "demostración de seguridad" a lo largo del tiempo; por otro lado, se pueden agregar nuevas preocupaciones de seguridad. Se espera que las preocupaciones en el perfil de seguridad en el momento de la aprobación (riesgos potenciales importantes e información faltante) se resuelvan durante el ciclo de vida de un medicamento (Vermeer, 2014). Por lo tanto, el plan de manejo de riesgos juega un papel vital tanto en la aprobación previa como posterior del fármaco y hoy en día se debe presentar un PMR actualizado a solicitud de la autoridad competente, siempre que se modifique el sistema de manejo de riesgos, especialmente como resultado de la recepción de nueva información que pueda dar lugar a un cambio significativo en la relación riesgo-beneficio o como resultado de alcanzar un hito importante en FV o minimización de riesgos (Garlapati S, 2014).

La gestión de riesgo es un proceso que continua durante todo el ciclo de vida de un producto medicina y sus actividades pueden cambiar por acontecimientos técnicos, científicos y legislativos, así como también por la información disponible, los riesgos percibidos y el impacto estimado en la salud. Todos estos factores deben tenerse en cuenta cuando se formula un plan de manejo o gestión de riesgos.

La actual pandemia de COVID-19, lo inesperado de su aparición nos tomó desprevenidos y vino a evidenciar lo endeble que pueden llegar a ser los sistemas sanitarios nacionales e internacionales, debiendo de tomarse acciones emergentes locales (por país), por continente para tratar de frenar los contagios; situación que no se logró del todo, por lo tanto; se procedió a los confinamientos de acuerdo a las disposiciones gubernamentales de cada país, posteriormente se inició la carrera por el desarrollo de las respectivas vacunas, su distribución y aplicación de manera emergente, mostrando que la disparidad económica y geopolítica mundial son un riesgo para la salud en la actual situación, que si bien actualmente en noviembre del 2021 ya se ha logrado frenar los contagios y la mortandad de la enfermedad, la aparición de nuevas cepas y los rebotes; no ha sido posible contener y solucionar esta grave situación; ya que la cadena de desarrollo, producción y control de fases es muy larga y compleja, así como la gestión para la adquisición, distribución y aplicación de las vacunas a nivel global.

## **2.2 Regulación en América Latina**

Hasta ahora se ha hablado de la importancia de evaluar el perfil de seguridad de los medicamentos antes y después de su aprobación y de como con el paso del tiempo en países desarrollados se ha implementado un documento que ha permitido plasmar la información sobre caracterización, identificación y minimización de los riesgos del mismo. Sabemos que a nivel mundial esto dio inicio de forma oficial hace aproximadamente 15 años, sin embargo es importante saber que anteriormente se creía que el monitoreo de la seguridad de un producto farmacéutico terminaba cuando este salía a la venta, por fortuna esto se corrigió y hoy en día se sabe que la seguridad también debe ser vigilada durante toda la vida

del producto por lo que cada vez son más los países que continúan robusteciendo, y mejorando sus sistemas de vigilancia para garantizar esto.

Desde mediados de los años noventa la FV ha tomado un interesante impulso en la región de las Américas. A la fecha un total de 17 países de América Latina participa en el programa del Centro de Monitorización de Uppsala en Suiza. Mientras Canadá, EUA y algunos países de Europa se vincularon a la iniciativa del centro de monitorización de los medicamentos desde sus inicios (1968), la mayoría de los países latinoamericanos se vincularon en el transcurso de las últimas décadas (Aldana, 2006).

La FV en América Latina es relativamente reciente porque la mayoría de los países iniciaron sistemas de vigilancia de medicamentos post comercialización en la década de 1990. Por ejemplo, Costa Rica fue el primer país que oficialmente inició actividades de FV en 1985 mientras que Brasil lo hizo en 1970 con los lineamientos de la OMS (González, 2006). A pesar de los notables cambios entre los requisitos regulatorios en las últimas dos décadas, aún persisten varias diferencias entre los países de América Latina (Varallo, 2019).

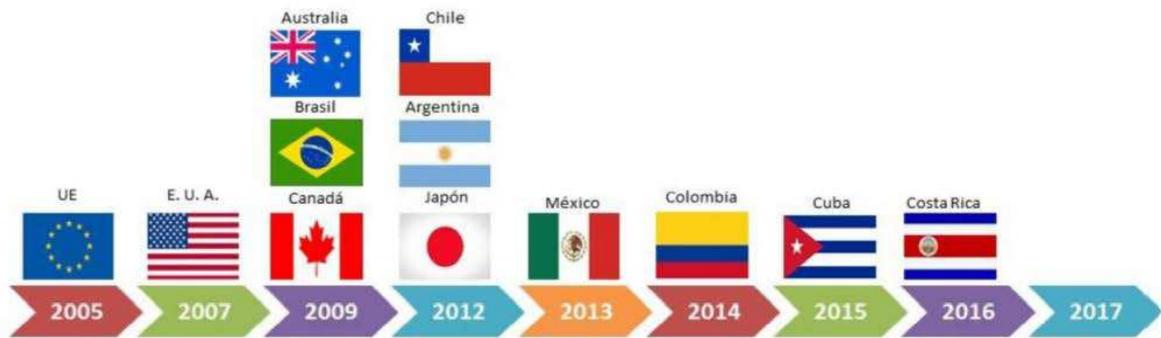
En esta región, los cambios han sido implementados paulatinamente debido a diversos factores (culturales, económicos, políticos, etc.), quizá uno de ellos el tiempo en el que cada país ha dado inicio con la implementación de su sistema de FV. Sin embargo, a pesar de esto algunos países latinos hoy en día están más alineados que otros con los requerimientos de la EMA o la FDA.

En cuanto a riesgos asociados a productos farmacéuticos en la población latina, están monitoreados conforme a lo descrito en las diferentes legislaciones que cada país ha emitido con el fin de garantizar el consumo seguro y efectivo de medicamentos. Muchos países se han basado en la regulación disponible a nivel global e incluso algunos de ellos han adoptado algunos requisitos locales con objetivos diferentes.

Debido a todos esto, se vio la necesidad de armonizar los requisitos por lo que en 1999 se instituye la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) como iniciativa de las Autoridades Reguladoras Nacionales de la Región de las Américas y la OPS para apoyar los procesos de armonización de la reglamentación farmacéutica de las Américas y para asegurar que los mismos productos se regularan en forma similar, teniendo en cuenta las legislaciones existentes de cada país. (Aldana, 2006)

En los últimos años varios países han exigido que las empresas presenten junto con la solicitud de autorización de comercialización un PMR determinado para su producto estableciendo una estrategia proactiva de manejo de riesgos para garantizar la seguridad del paciente y en este se incluyen los compromisos detallados de Farmacovigilancia posterior a la comercialización. Hasta la fecha, 17 países latinoamericanos y del Caribe son miembros del Programa de Vigilancia Farmacéutica Internacional. Además, la región de las Américas está constituida por 8 Agencias Reguladoras Nacionales de referencia mundial (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica-ANMAT, Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos-CECMED, Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios-COFEPRIS, Health Canada, Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Instituto de Salud Pública de Chile y la Administración de Alimentos y Medicamentos de EUA) favoreciendo la cooperación internacional y fortaleciendo la capacidad reguladora. (Aldana, 2006) (Hoffmann, 2012)

*Ilustración 1 Línea del tiempo de Planes de Manejo o Gestión de Riesgos en el mundo*



*Ilustración tomada de Aldana, 2006.*

### **2.3 Manejo de Riesgos en México**

La seguridad de los medicamentos es parte esencial de la seguridad de los pacientes y para cubrir esta necesidad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los organismos sanitarios relacionados, han diseñado sistemas que faciliten la pronta detección y reporte de las reacciones adversas provocadas por medicamentos y vacunas, con el fin de mitigar en lo posible, los riesgos derivados de su uso.

Así en 1968, se crea el Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos, el cual cuenta actualmente con más de 124 países miembros, entre ellos México, quien se incorpora formalmente a las actividades en 1997, con base en las reformas de la Ley General de Salud (LGS), integrándose al Programa Internacional de FV durante 1998, para ser considerado miembro oficial a partir de 1999 (Rosete, 2014). La FV se articula en México en torno a una autoridad que se encarga de vigilar y analizar el comportamiento de los medicamentos utilizados en la población mexicana, así como de regular su uso. Así, el 5 de julio de 2001 se crea la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), siendo la organización responsable en materia de regulación, control y fomento sanitario.

Actualmente, el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), que forma parte de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos (CEMAR) de la COFEPRIS, es quien tiene la responsabilidad de monitorear la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que se comercializan en todo el país; actuando de manera

reguladora y en colaboración con las autoridades de salud de todas las entidades federativas del país. Como parte de sus tareas regulatorias, la COFEPRIS regula las actividades de FV, a través de la Norma Oficial Mexicana (NOM) 220-SSA1, Instalación y operación de la Farmacovigilancia, cuya primera publicación se realizó en 2002, y posteriormente ha sufrido modificaciones adicionales, la última se publicó en el Diario Oficial de la Federación en el año 2020. Derivado de esto también se realizó una modificación a la guía de Planes de Manejo de Riesgo la cual en términos generales impactó positivamente a la industria farmacéutica debido a que se eliminó el requisito para algunos medicamentos, entre otros cambios.

### **3. Justificación**

En términos generales, un riesgo se define como la probabilidad de un acontecimiento indeseado, tras la exposición a un determinado agente. En el campo de la FV, dicho agente es el uso racional de un medicamento. Previo a la autorización de un medicamento, hay que determinar que su balance beneficio/riesgo sea favorable. El PMR constituye una herramienta de FV, que permite el abordaje de estos riesgos y problemas derivados del consumo de medicamentos, aplicando el marco regulatorio, utilizando perfiles epidemiológicos, accediendo al estudio de las condiciones que influyen en la salud de la población, permitiendo su interpretación al enfocarse en la trascendencia de los mismos y no sólo en los daños asociados al uso de medicamentos.

Derivado de esto es importante que cada país tenga bien establecido la información que éste debe contener y la forma en la cual los titulares del registro o cualquier otro que aplique deban entregar dicho documento, además es posible que las medidas y requisitos propuestos por estos países sirvan como un modelo para aquellos que están en el camino de implementación de este documento o alguno similar o de países que quieran robustecerlo o hacerlo más efectivo.

Por otro lado, en México con los recientes cambios en la normatividad, nos estamos enfrentando a nuevos retos en materia de FV y por ende en gestión de riesgos que van a venir a revolucionar todo lo que anteriormente se había trabajado con las modificaciones anteriores. Estos cambios van a impactar tanto a la industria

nacional como transnacional siendo estos en su mayoría favorecedores, aunque vale la pena hacer una revisión de estos cambios con el fin de tener un análisis más detallado de los mismos y también un acercamiento más directo sobre las partes impactadas y adicional considerando los nuevos retos presentados debido al problema sanitario actual que nos asecha por el COVID-19.

## **4. Objetivos**

### **4.1 Objetivo general**

Realizar una búsqueda bibliográfica para comparar los requisitos de los Planes de Manejo de Riesgos solicitados por la autoridad reguladora de 6 países de América Latina.

### **4.2 Objetivos particulares**

- Revisar la regulación en extenso con fecha de corte a Septiembre del 2021 de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica y México.
- Elaborar un cuadro comparativo con las diferencias regulatorias en cuanto a planes de manejo de riesgo entre los 6 países mencionados.
- Realizar un análisis entre los principales retos a los que está enfrentado el sistema de manejo de riesgos actual de México en industria farmacéutica nacional y transnacional, debido al confinamiento sanitario causado por la pandemia del COVID-19.

## **5. Metodología**

Revisar la regulación en materia de farmacovigilancia enfocada a Planes de Manejo de Riesgos, serán evaluados y comparados con fines de evaluar sus diferencias y el impacto de las mismas en la industria farmacéutica.

1. Buscar las ligas de los Ministerios de Salud donde se encuentre la documentación disponible en cuanto a regulación de Farmacovigilancia.
2. Revisar la regulación de cada país y hacer énfasis en Planes de Manejo de Riesgos así como si existe el requisito de actividades adicionales (estudio, programa etc.), idioma y forma de presentación, tiempos de presentación, se presentan en una sola exhibición o es en forma de refrendo, si se presentan

previo a la solicitud del registro, acompañan al mismo, se presentan con la renovación del registro o no, se presentan para biotecnológicos, etc.

3. Hacer tabla comparativa con diferencias regulatorias entre los países elegidos.
4. Realizar análisis de escenario actual de México en industria nacional y transnacional
5. Recomendaciones y conclusiones

## **6. Regulación en Planes de Manejo o Gestión de Riesgos en países de América Latina**

La FV ha sido tradicionalmente una disciplina realizada en el período de post comercialización o post autorización en aquellos países que buscan la comercialización de un producto farmacéutico, con la debida atención dirigida a los datos de seguridad preclínicos, los estudios clínicos y los eventos adversos. A lo largo del tiempo, la FV se ha desplazado lentamente hacia una consideración anticipada y proactiva de los riesgos y beneficios de los medicamentos en las etapas pre y post de su aprobación, lo que ha llevado a la maduración del manejo de riesgos en cuanto a su seguridad y a la implementación de actividades que permitan mitigar los mismos. Ningún medicamento está libre de riesgos y podrían tener posibles problemas de seguridad asociados identificados en su etapa de comercialización, estos aún, cuando cuenten con el respaldo de la ejecución de estudios clínicos y preclínicos que hayan demostrado su seguridad y eficacia al momento de su autorización.

La autoridad reguladora de cada país evalúa los productos en base al equilibrio de sus beneficios y riesgos, lo que se busca siempre es que los beneficios superen a los riesgos ya conocidos. Para esto a inicios del 2000 el marco regulatorio que fomenta el manejo o gestión temprana de riesgos de seguridad fue desarrollado en parte por la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH, por sus siglas en inglés) y el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS, por sus siglas en inglés), y por las directrices reglamentarias formales del Comité de Medicamentos para Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos (CHMP/EMA, por sus siglas en inglés) y la Food and Drug

Administration (FDA, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos Americanos (EUA). Finalmente, el documento de conceptos iniciales propuesto sentó las bases para el trabajo de ICH que, 3 años después, en noviembre de 2004, culminó en la guía finalizada de ICH E2E (Moseley, 2004).

Este concepto de planes de gestión de riesgos (PGR) se desarrolló a través de la ICH y la guía pertinente, International Conference of Harmonization E2E, implementada en la Unión Europea en 2005 y en donde se incluye el desarrollo del PGR, el proceso de identificación, caracterización, prevención o minimización de riesgos relacionados con los medicamentos (Haque, 2017).

La directriz ICH E2E instruye sobre cómo caracterizar aún más los riesgos importantes identificados de un medicamento, el riesgo potencial importante y la información faltante importante, y sugiere cómo se debe desarrollar una especificación de seguridad y un plan de farmacovigilancia, con especial énfasis en el período posterior a la autorización, mientras que hace hincapié también en la necesidad de una planificación mejor y más temprana de las actividades de FV antes de que se apruebe un producto o se conceda una licencia. Por otro lado, CIOMS VI refiere que la base para el plan de farmacovigilancia debe prepararse durante la fase de desarrollo del producto y enmendarse a medida que se conozca más sobre los riesgos y beneficios del medicamento. CIOMS VI recomienda además que los nuevos hallazgos del plan temprano conduzcan a una descripción de cualquier cambio en los documentos relacionados a estudios clínicos, así como a implicaciones regulatorias y legales (Hartford, 2006). Las pautas de ICH E2E y CIOMS VI sobre gestión de riesgos de seguridad son claramente similares en su intención y, de hecho, complementarias.

Hasta ahora hemos visto como las entidades reguladoras de mayor referencia internacional en el mundo han trabajado en conjunto en el desarrollo de guías, esto con el fin de armonizar y unificar criterios que permitan desarrollar estrategias de seguridad y gestión de riesgos entre las partes interesadas en el tema. Esto dirigiendo el manejo de riesgos tanto una etapa más temprana del desarrollo de medicamentos como en la etapa posterior a su aprobación.

Con la realización de la guía ICH E2E, muchos titulares de registro en varios países del continente europeo y en EUA comenzaron a trabajar el desarrollo de un documento que integrara las estrategias y los requerimientos referidos en la guía, con el fin de dar cumplimiento a lo ahora la autoridad solicitaba.

Mientras todo esto sucedía en países más desarrollados, en Latinoamérica se estaba terminando de fortalecer e implementar el sistema de Farmacovigilancia a pesar de que desde principios de la década de 1990 se habían comenzado a efectuar considerablemente (Hoffmann, 2012).

La Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica afirma en el documento "Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas" que la FV en América Latina aún se encuentra en las primeras etapas de desarrollo (Olivera, 2014). Algunos países van poco más adelantados que otros; pero como los riesgos asociados a medicamentos no son exclusivos de algunos países y la seguridad de los medicamentos es primordial para la salud de los pacientes, se tenía que dar inicio también al desarrollo e implementación de un plan de manejo o gestión de riesgos. Para algunos países de este continente pudo resultar beneficioso el que lo titulares del registro tuvieran una filial en el continente europeo o en EUA porque así ya no tenían que desarrollarlo desde cero. Sin embargo, compañías locales tenían que enfrentarse a otros retos como la elaboración total del documento. El punto en común es que tanto empresas nacionales como trasnacionales tenían que apearse a lo que la autoridad local designara, aunque para esta últimas todavía sigue siendo ventajoso si la autoridad reguladora de dicho país estaba alineada a estándares según la conferencia internacional de armonización (ICH), renombradas como Normas de Buena Práctica Clínica ICH E6 (R2)" (BPC) en 2017.

Si bien los elementos específicos de un plan de gestión de refrigerantes son obligatorios y el contenido detallado del plan varía según el país, existe un amplio acuerdo internacional sobre la necesidad de un plan de gestión de riesgos como una importante medida de planificación de farmacovigilancia. Sabemos que el propósito principal del plan de gestión de riesgos es la vigilancia de la seguridad,

pero no debemos perder de vista que este también puede incluir planes para medir la eficacia / efectividad que contribuyan a la evaluación continua del balance beneficio-riesgo a lo largo del ciclo de vida del producto.

La planificación de la gestión o manejo de riesgos de seguridad ha evolucionado sustancialmente durante la última década y se ha convertido en una parte estándar del proceso de aprobación de medicamentos en algunos países. Sin embargo, a pesar del objetivo común, los requisitos regulatorios individuales de cada región pueden diferir en la práctica.

Pero para tener un panorama más claro de ¿cómo se ha manejado en algunos países de América Latina?; a continuación, se presenta una revisión sobre la normatividad en materia de FV, específicamente en el plan de manejo o gestión de riesgos de seis países de este continente.

## **6.1 Argentina**

En Argentina, el organismo que controla y garantiza que los medicamentos, alimentos y dispositivos médicos tengan eficacia, seguridad y calidad es la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). La ANMAT fue admitida en 1994 como país-miembro del Programa Internacional de Monitoreo de Eventos Adversos y Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud (UMC Uppsala Monitoring Centre). Este organismo lleva adelante los procesos de autorización, registro, normatización y vigilancia de los productos en todo el territorio nacional. Dentro de la estructura de la ANMAT, se encuentra el Departamento de Farmacovigilancia el cual depende de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (DERM) y funciona como efector central del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFVG) (Olivera, 2014).

El SNFVG, es un mecanismo oficial que basa su labor en la notificación espontánea, voluntaria y confidencial de sospechas de reacciones adversas de medicamentos por parte de los profesionales de la salud. Su objetivo principal es detectar, evaluar,

comprender y prevenir efectos adversos y otros problemas relacionados con los medicamentos.

Como sabemos, cuando un medicamento es autorizado por la autoridad sanitaria y se inicia su comercialización, comienza un seguimiento para obtener información sobre su seguridad. En Argentina, esta actividad es llevada a cabo por la autoridad regulatoria a través de su sistema de Farmacovigilancia y por el laboratorio farmacéutico que elabora el medicamento.

La información que se genera a partir de las notificaciones de eventos adversos recibidas puede ser utilizada para múltiples acciones, como: inclusión de nuevos efectos adversos, determinar medidas restrictivas en la dispensación de un medicamento o acentuar las ya existentes, restringir los usos terapéuticos, ampliar o incorporar advertencias, suspender la comercialización de un medicamento de forma temporal o definitiva, etc.

Al igual que muchos países, Argentina ha trabajado durante los últimos años en la elaboración de varios documentos que establecen los requisitos que permitan garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos comercializados en el territorio. Por lo que en 2012, la ANMAT publicó la Disposición 5358/2012 un documento de carácter oficial y obligatorio que establecía las obligaciones en materia de FV para los Titulares de Autorización de Registro y Comercialización (TARC) de especialidades medicinales comercializadas en Argentina.

El documento se divide en 4 capítulos, los cuales describen diferentes actividades que los TARC deben cumplir (Disposición 5358, 2012):

1. Responsabilidades e Inspecciones
2. Informes Periódicos de Actualización Seguridad (IPAS)
3. Plan de Gestión de Riesgo (PGR)

#### 4. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia en Vacunas

El numeral 3, es el que nos interesa para esta revisión ya que en este se establecen los lineamientos de presentación de los PGR, las partes que lo componen, los casos en que es necesario presentar un PGR y la obligatoriedad de presentar informes de PGR. Este capítulo es una guía de como los TARC deben presentar un PGR.

Se pretende que a través del PGR se realice el monitoreo de seguridad de medicamentos durante la etapa de comercialización para detectar reacciones adversas al medicamento en etapas tempranas y para prevenir la aparición de RAMs.

En Argentina, para la presentación de un PGR se requiere completar un formulario cuyo contenido contempla varios lineamientos, el cual se divide en 2 partes (Disposición 5358, 2012):

Parte I:

- Especificaciones de seguridad:
- Plan de Farmacovigilancia

La parte I incorpora los conceptos de ICH acerca de las especificaciones de seguridad que resumen el perfil de seguridad del medicamento, dentro de este se podrá encontrar información pre-clínica, clínica, exposición post comercialización, población no estudiada, reacciones adversas, epidemiología y otros requerimientos. Acerca del Plan de Farmacovigilancia este debe basarse en dichas especificaciones de seguridad y hay que integrar en este apartado Farmacovigilancia de rutina y en caso de requerirse planes de acción y actividades adicionales. Estas últimas, tienen que justificarse y describirse detalladamente para cada riesgo importante identificado, potencial y/o información faltante importante.

## Parte II

- Evaluación de la necesidad de actividades de minimización de riesgos. Y si hubiese la necesidad de actividades de minimización adicionales (no rutina).
- Un plan de minimización de riesgos

Algunos problemas de seguridad podrán ser resueltos con las acciones propuestas en el Plan de Farmacovigilancia, pero para otras, muchas veces las actividades de rutina no son suficiente y será necesario incluir actividades de minimización de riesgos por su naturaleza y seriedad en el Plan de Minimización de Riesgos. Este plan incluye las actividades adicionales y de rutina (puede ser más de una) que se llevaran a cabo para reducir los riesgos asociados a cada problema de seguridad en particular. Asociado a esto se solicita que se incluya el método por el cual se va a medir la efectividad de cada actividad.

Adicional, en este plan se pide que los TARC incluyan los errores de medicación potenciales con sus posibles causas y acciones a tomar para evitarse, esto teniendo en cuenta las fuentes de error de medicación más comunes (nombre comercial, artes de los rótulos, tamaño, forma y color de la forma farmacéutica, instrucciones de uso, etc.)

Toda la información mencionada anteriormente debe formar parte del contenido del PGR y para una mejor visibilidad de las actividades de FV y minimización de riesgo la autoridad solicita incluir al final del documento un resumen de todas estas, debe ser una tabla que enumere cada cuestión de seguridad y una actividad propuesta puede tratar más de una cuestión de seguridad.

En Argentina la Disposición 5358/2012 funge como una guía que describe a detalle la información que debe integrarse en cada apartado del PMR.

Por otro lado, las situaciones en la cuales será necesario que los TARC presenten un PGR son (Disposición 5358, 2012):

a) Registro de la Especialidad Medicinal (REM)

En este rubro se consideran productos que contengan un nuevo principio activo (nueva molécula), productos biológicos (incluidas vacunas), producto de similar donde un problema de seguridad del producto de referencia requiere actividad de minimización de riesgos, productos sin evidencia de comercialización en los países de referencia, a petición de la autoridad reguladora nacional, medicamentos a registrarse bajo condiciones especiales (ej. medicamento huérfano).

b) Modificaciones en el REM

Contempla aquellos medicamentos que tengan una solicitud de aprobación de cambios importantes como: nueva dosis, nueva forma farmacéutica, nueva vía de administración, cambios en la indicación, nuevo proceso de fabricación de un producto biológico, etc., que implique un posible riesgo. En este rubro también se consideran las solicitudes de la autoridad reguladora.

- c) Por iniciativa del TARC, al identificar un problema de seguridad con el medicamento en cualquier etapa de su ciclo de vida.
- d) A petición de la Autoridad Regulatoria Nacional (tanto pre como post autorización).
- e) Cualquier otra situación que no sea obligatoria, el TARC y la Autoridad Nacional deberán analizar la necesidad de crear un PGR.

Además, el documento disposición 5358-20122 refiere que el PGR también debe ser presentado como una actualización que incluya resultados de la evaluación periódica de la efectividad de las actividades propuestas en este documento. Si hay información adicional de seguridad del producto esta se incluirá en una nueva versión y deberá considerarse nuevas actividades de minimización de riesgo si son necesarias. La actualización debe presentarse:

- Dentro de los 6 meses o el año, según la especialidad medicinal, de la ejecución del Plan de Farmacovigilancia o de las actividades de minimización de riesgo o cuando los resultados de estudios se encuentren disponibles.
- En caso de que una nueva información recibida impacte en las especificaciones de seguridad en el Plan de Farmacovigilancia o en las actividades de minimización de riesgos.
- Cuando lo requiere la autoridad reguladora de este país.

Para todos los trámites mencionados, la agencia reguladora ha publicado en su página oficial fichas de presentación, en las cuales se incluyen (ANMAT, 2021):

- Ficha de presentación inicial de PGR para productos de origen biológico y vacunas
- Ficha de presentación inicial de PGR para especialidad medicinal comercializada
- Ficha de presentación de modificación de PGR para especialidad medicinal comercializada (que cuente con una versión previa de PGR aprobada por ANMAT)

Las fichas incluyen todos los apartados mencionados anteriormente y en estos también se debe especificar el plazo de tiempo en que se presentará la actualización del documento con los resultados del PGR.

Como anexos a la presentación del PGR, se debe incluir un resumen de los protocolos de estudio de fase IV que se realizan en Argentina (si aplica) y en caso de presentar un programa de acceso restringido describirlo (presentación de documentación, presentación ante la autoridad de un informe periódico de datos sobre la venta y uso del producto).

Como ya se ha mencionado, los resultados de la implementación del PGR se presentan periódicamente en un Informe de PGR y de acuerdo a la página oficial de la ANMAT, en enero de 2018 se unificó la Ficha de Evaluación de Informe de Plan de Gestión de Riesgos con la Ficha de Evaluación de Informe Periódico de

Actualización de Seguridad (Ficha de evaluación de IPAS/IPGR) (Disposición 5358, 2012).

## **6.2 Brasil**

Brasil es uno de los principales países que funcionan como referencia a otros en Latinoamérica, debido a que la regulación en cuanto al monitoreo de seguridad de medicamentos está muy alineada a la legislación de entidades reconocidas a nivel mundial, tales como la OMS / OPS, la FDA de los EUA, el Fondo Mundial, la EMA, y otros que han brindado pautas de FV, mejores prácticas, capacitación, normas reglamentarias, conocimientos técnicos y acceso a redes mundiales de conocimientos (Moscou, 2016).

Derivado de esto y mediante una modificación, en 1999 se funda la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), organismo que tiene la tarea de regular mediante una normativa estructurada las actividades industriales farmacéuticas, de productos, sectores y servicios relacionados con la salud, además de otras áreas no relacionadas directamente con productos farmacéuticos (Olivera, 2014). El mandato de ANVISA es proteger y promover la salud de la población y garantizar el acceso a medicamentos, productos y servicios sanitarios seguros.

Es importante mencionar que en 2016, ANVISA fue admitida en The International Council Harmonisation (ICH); esta organización reúne a las autoridades reguladoras y asociaciones de la industria farmacéutica para discutir aspectos científicos y técnicos del registro de medicamentos, desarrolla guías sobre aspectos de calidad, eficiencia, y también sobre el vocabulario de la terminología médica MedDRA (Varallo, 2019). Al ser parte del BPC, ANVISA envía un mensaje claro al mundo de que su análisis riguroso y los requisitos para el registro de medicamentos en Brasil son los mismos que en países maduros y comprometidos con un alto estándar de calidad.

Con esto Brasil asumió el compromiso de adecuarse a las guías de este organismo, por lo que, a fines de 2018, se llevaron a cabo actualizaciones a las normas

brasileñas (Aldana, 2006), con el fin de armonizar la legislación nacional con las guías internacionales de la BPC. La adecuación al BPC implica incorporar documentos de cuatro categorías: Guías de calidad, Guías de eficiencia, Guías multidisciplinarias y Guías de seguridad o aquellas referentes a Farmacovigilancia (FV).

La FV tiene como una de sus principales funciones la notificación de reacciones adversas derivadas del consumo de un medicamento. La notificación voluntaria de reacciones adversas, dirigida a los fabricantes de medicamento, esta es una herramienta útil para dilucidar la seguridad de los medicamentos en la fase posterior a la comercialización. Pero hoy en día se emplean estrategias de seguridad más actualizadas para vigilar la seguridad de los nuevos medicamentos, especialmente en países desarrollados. Una de ellas es la preparación de planes de manejo de riesgos (PMR).

En Brasil al igual que en otros países, esta es una nueva estrategia en FV, la cual comprende: evaluación del riesgo/beneficio de un medicamento; identificación, caracterización, prevención o minimización de riesgos, incluida la evaluación de la eficacia de estas intervenciones, con el objetivo de ayudar a controlar la seguridad de los medicamentos. El proceso de un PMR es interactivo, y consiste en la evaluación de la relación riesgo/beneficio para los pacientes que iniciarán un nuevo tratamiento, y también el seguimiento de la seguridad de los pacientes durante el tratamiento, para garantizar un uso seguro y adecuado del medicamento.

En Brasil, la regulación en materia de FV sufrió su más reciente modificación a mediados de 2020, con las reglas de la Resolución del Consejo Colegiado (RDC) 406/2020 y la Instrucción Normativa (IN) 63/2020. La Resolución trata de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para titulares de registros de medicamentos de uso humano y trae la actualización sobre el nuevo Plan de Gestión o Manejo de Riesgos. Ya la IN 63/2020 prevé que los titulares del registro presenten el Informe periódico de evaluación de riesgos y beneficios.

El artículo 44 del RDC No. 406/2020 establece la información mínima que debe estar contenida en el Plan de Gestión de Riesgos del medicamento. Entre otras actualizaciones, el plan de gestión de riesgos ahora incluye las acciones rutinarias del plan de Farmacovigilancia y medidas adicionales, cuando corresponda. En un reciente foro se mencionó que no se prevé la elaboración de una guía exclusiva de PGR.

Los escenarios en los cuales será necesario la presentación de un PMR son (ANVISA, 2020):

- Registro de nuevas entidades moleculares sintéticas, semisintéticas y biológicas;
- vacunas;
- productos biológicos registrados mediante desarrollo por comparabilidad;
- en casos de cambios significativos en el registro, que impacten en la seguridad del producto;
- cuando se identifica un daño inesperado; o
- cuando lo solicite la autoridad sanitaria competente.

El Plan de Gestión de Riesgos debe ser elaborado específicamente por medicación y debe contener, como mínimo:

- Especificaciones de seguridad, que incluyan resumen del perfil de seguridad conocido del producto y datos de exposición de estudios no clínicos, clínicos y posteriores a la comercialización, así como otros aspectos relacionados con el uso del producto, como abuso y uso no indicado en la etiqueta;
- datos epidemiológicos, que contienen información sobre la población que puede estar expuesta al producto (población objetivo) y las comorbilidades pertinentes de esa población;
- descripción de las actividades de FV a desarrollar por el Titular del Registro de Medicamentos;

- descripción de los riesgos potenciales e identificados contenidos en la especificación de seguridad, así como las respectivas medidas de FV propuestas para monitorearlos;
- descripción de medidas específicas para la presentación de información crítica faltante;
- provisión de recolección de información, además de los estudios previstos, con el objetivo de incrementar el conocimiento de la seguridad del producto, cuando el Titular del Registro de Medicamentos lo considere necesario;
- descripción de las acciones adicionales propuestas para minimizar los riesgos en FV, cuando corresponda; y
- descripción de las acciones de seguridad tomadas por el Titular del Registro de Medicamentos, resultantes de las medidas reglamentarias tomadas por autoridades sanitarias extranjeras, cuando corresponda. (ANVISA, 2020)

El Titular del Registro de Medicamentos deberá considerar la necesidad de actualizar el Plan de Gestión de Riesgos a medida que obtenga nuevos datos relacionados con la seguridad, así como el uso del medicamento en poblaciones no estudiadas en la fase de pre registro. La versión actualizada del Plan de Gestión de Riesgos debe ser archivada en ANVISA por vía electrónica. La actualización debe realizarse en situaciones específicas, como las siguientes: (1) cuando cambios significativos en el registro afectan la tolerabilidad del producto; (2) cuando se identifica un daño inesperado; o (3) cuando lo solicite la autoridad sanitaria competente.

Cuando existan Riesgos Identificados importantes, Riesgos Potenciales importantes o información crítica que merezca acciones adicionales, con miras a minimizar los riesgos en cuestión, o si la autoridad lo solicita, se deberá elaborar un Plan de Minimización de Riesgos.

Para el ingreso del trámite, los titulares de registros debe usar los siguientes códigos para la aplicación electrónica SOLICITA, página mediante la cual deben hacer el

ingreso de su plan de manejo de riesgos y conforme al tipo que le corresponda (ANVISA, 2021):

<b>Código</b>	<b>Sujeto</b>
<b>11813</b>	Plan de gestión de riesgos / Plan de minimización de riesgos - Vacuna Covid-19
<b>11814</b>	Plan de gestión de riesgos / Plan de minimización de riesgos: innovaciones radicales
<b>11815</b>	Plan de gestión de riesgos / Plan de minimización de riesgos - Nuevos productos biológicos
<b>11816</b>	Plan de gestión de riesgos / Plan de minimización de riesgos - Biosimilares
<b>11817</b>	Plan de gestión de riesgos / Plan de minimización de riesgos - Otros medicamentos

Por otro lado, los planes de gestión de riesgos se pueden presentar en inglés. Cabe señalar que los documentos adicionales a presentar a la PGR, que se describen en la lista de verificación de asuntos de la petición o documentos de referencia sobre seguridad de los medicamentos, estos deben estar en portugués y ejemplos de esto se incluyen:

- Etiqueta aprobada y vigente del producto
- la Hoja de datos básicos de la empresa (CCDS) o la Información de seguridad básica de la empresa (CCSI)

### **6.3 Chile**

De forma similar a otros países, la FV en Chile se desarrolló en sus inicios dentro de ámbitos muy limitados, principalmente ligados a universidades, y sin mayor impacto en la salud pública, hasta que, en 1994, el Instituto de Salud Pública (ISP), autoridad regulatoria nacional en materia de medicamentos, instauró el Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (CENIMEF, acrónimo que, aunque actualmente no es oficial, sigue identificando al servicio en algunos ámbitos) (Olivera, 2014). Este organismo tiene la función de proporcionar información sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos, promover el uso racional de medicamentos y desarrollar actividades de FV destinadas, estas últimas, a detectar, notificar, registrar y evaluar reacciones adversas a medicamentos.

El organismo que administra las actividades de FV en Chile es el Instituto de Salud Pública. En este país es la Norma Técnica 140 de 2012, la cual describe que los titulares de registro sanitario (TRS) deben elaborar y enviar al ISP Informes Periódicos de Seguridad (IPS) y Planes de Manejo de Riesgos (PMR) de los medicamentos que la Agencia determine, realizar continuamente una evaluación beneficio-riesgo de todos sus productos, y comunicar al ISP oportunamente los cambios en el perfil de seguridad de sus medicamentos registrados.

El objetivo de este documento (PMR), al igual que en países antes mencionados, es especificar los riesgos relevantes de un medicamento y establecer un plan para la realización de las actividades de FV necesarias a fin de identificarlos, caracterizarlos, cuantificarlos y, en caso necesario, someterlos a un programa específico de prevención o minimización de dichos riesgos.

Las situaciones en las que los TRS deben presentar el PMR son, mediante casos calificados o resolución fundada (ISP, Instituto de Salud Pública Ministerio de Salud, 2021):

- moléculas introducidas por primera vez en el mercado,
- productos de origen biológico y sus similares (biosimilares)
- productos similares a productos innovadores que ya cuenten con el requisito.
- Medicamento genérico si es que el de referencia está sometido a actividades de minimización de riesgos
- Casos calificados, de acuerdo a lo establecido en el artículo 218 del Decreto Supremo N.º 3/2010. Trata de aquellas situaciones en que el ISP realice una solicitud de información adicional y que sea necesaria para evaluar los beneficios y riesgos de una especialidad farmacéutica, dentro de los plazos que se establezcan.

En cuanto al contenido y estructura se sigue el mismo formato establecido en ICH, que consta y se resume en las siguientes partes:

- Plan de Farmacovigilancia: describe actividades de rutina de FV relacionadas a riesgos potenciales e identificados en la especificación de seguridad. Incluye especificaciones de seguridad y Plan de Farmacovigilancia

Especificaciones de seguridad: Debe estar constituido por un resumen de los riesgos de importancia que se han identificado o que son potenciales para el producto farmacéutico, y la información relevante con la que aún no se cuenta. También debe establecer qué poblaciones se encuentran en situación potencial de riesgo (cuando es probable que se utilice el producto), y los asuntos de seguridad pendientes que requieren mayor investigación para perfeccionar la comprensión de la relación beneficio/riesgo durante el período posterior a la aprobación del producto. Plan de Farmacovigilancia: En general, el plan de FV describe en detalle las medidas de FV relacionada a los riesgos potenciales y a los identificados en la especificación de seguridad. Este plan debe describir en detalle las actividades de rutina de FV llevadas a cabo por el titular del registro para el medicamento en particular que se está evaluado.

- Plan de minimización de Riesgos: es un programa estratégico de seguridad dirigido al manejo de nuevos riesgos identificados en el periodo de post-comercialización o al seguimiento de aquellos conocidos en poblaciones ya estudiadas anteriormente.

Parte II: Plan de minimización de riesgos: El Plan de Minimización de Riesgos es un programa estratégico de seguridad orientado al manejo de nuevos riesgos identificados en el periodo de post-comercialización o incluso al seguimiento de los riesgos conocidos en poblaciones previamente estudiadas. Es recomendable que este plan se desarrolle con objetivos prácticos, específicos y medibles para poder alcanzar las metas y esto dependerá del tipo, frecuencia y severidad del riesgo identificado. V. Resumen del plan de manejo de riesgos: En este ítem se debe proporcionar una tabla resumen con todas las acciones de FV y de minimización de

riesgos, tanto de rutina como adicionales El Instituto de Salud Pública podrá establecer requisitos de mayor especificidad, mediante Resolución (ISP, Instituto de Salud Pública ministerio de Salud, 2021).

Ambos apartados vienen desglosados en el Instructivo para elaboración de Planes de Manejo de Riesgos que el ISP de Chile ha puesto a disposición de los titulares de registro. Este tiene la finalidad proporcionar una herramienta práctica que facilite la elaboración de este documento, orientando de manera clara a los TRS acerca de la información que aquellos deben contener, y el formato que deberá usarse para su envío al ISP.

El trámite será sometido ante el Subdepartamento de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública, siempre en formato digital y en idioma español, preferentemente a través del correo [cenimef@ispch.cl](mailto:cenimef@ispch.cl) o vía Gestión de Trámites. Respecto al plazo para presentar los PMR, será el que indique la resolución que establezca el requisito. Sin embargo, por lo general el plazo otorgado es de 45 días hábiles a partir de la publicación o notificación de la resolución que establece el requisito.

Se permite que los titulares de registro preparen un único Plan de Manejo de Riesgos para todos los productos farmacéuticos que contengan el mismo principio activo. Y los anexos que se solicitan quedan a consideración de los TRS, se agregan todos aquellos que se consideren pertinentes. Se han emitido también disposiciones específicas en la Norma Técnica N° 170 que regula el registro de los productos biotecnológicos, estableciendo la exigencia por parte de los TRS de presentar un Plan de Manejo de Riesgos para su producto, y algunas resoluciones destinadas a especificar aspectos relevantes para el correcto desempeño de las actividades contempladas en el marco normativo.

Los productos biotecnológicos pueden producir reacciones adversas graves y muchas de éstas se presentan en la etapa de comercialización, por lo que se hace necesario contar con un programa de FV y un plan de manejo de riesgos, para

prevenir o minimizar los riesgos de los medicamentos y evaluar la efectividad de las intervenciones que se realizaran para lograrlo.

Los riesgos de desarrollar inmunogenicidad asociados a este tipo de productos, son muy elevados, y como el número de pacientes expuestos en la fase pre-comercialización no es lo suficientemente grande como para detectarlos, la mejor forma de lograr este objetivo es a través de un programa de Farmacovigilancia. La Farmacovigilancia de los medicamentos biotecnológicos deberá realizarse de conformidad con lo señalado en el título X del D.S. N° 3/10 y en la Norma Técnica N° 140/12 ya antes mencionada, para lo cual deberá enfatizarse la identificación del medicamento biotecnológico, refiriéndose específicamente a su fabricante, país de origen, a la Denominación Común Internacional (DCI), la denominación con la que se comercializa el producto (marca comercial) y al número de lote.

Al conceder el registro sanitario, el Instituto de Salud Pública debe requerir del titular la presentación de un plan de manejo de riesgos (según Norma Técnica N° 140/12), el que puede ser presentado en forma previa a la solicitud de registro o posteriormente, dentro de un plazo definido en la parte resolutive de la resolución de autorización emitida por el ISP.

#### **6.4 Costa Rica**

A principios de la década de 1990, Costa Rica, se unió al Programa de la OMS (Organización Mundial de la Salud) para el Monitoreo Internacional de Medicamentos. Y a solicitud del Ministerio de Salud de Costa Rica, la OPS (Organización Panamericana de la Salud) brinda cooperación técnica a la Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario (DRPIS) para fortalecer la Autoridad Reguladora Nacional, encargada de garantizar que todos los medicamentos y tecnologías sanitarias que estén en el mercado nacional sean seguros y efectivos para la población (Aldana, 2006).

Para lograr este objetivo se tienen comprometidas el desarrollo y cumplimiento de las actividades de FV, una de ellas la elaboración de Plan de Minimización de

Riesgos. Para ello la autoridad pone a disposición de los titulares de registro los siguientes documentos que incluyen este requisito (Ministerio de Salud de Costa Rica, 2021):

- Decreto No. 39417-S "Reglamento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia
- Decreto N° 35244-S "Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia"

Dentro del primer documento se define al Plan de Minimización de Riesgos como el documento en el que el titular del producto especifica los riesgos asociados al medicamento, identificados o potenciales y señala la información de seguridad no conocida en la literatura científica. Consiste en un programa estratégico de seguridad orientado a alcanzar metas y objetivos específicos para reducir al mínimo los riesgos conocidos de los medicamentos preservando sus beneficios.

Se describe que se debe contar con un plan estratégico de seguridad para reducir los riesgos conocidos de los medicamentos en la etapa posterior a su comercialización. Las situaciones en las cuales los Planes de Minimización de Riesgos serán solicitados por la DRPIS son:

- En caso de que sea requerido según normativa que expresamente los exija, como en caso de medicamentos biológicos,
- o bien cuando por cuestiones de riesgo, se determine la necesidad de su presentación.

Dentro de los documentos disponibles no se especifica exactamente el contenido del documento ni el idioma en el cual será presentado. Sin embargo, se sugiere que Costa Rica sigue los lineamientos ICH-CIOMS como la mayoría de los países de latino América y el ingreso debe hacerse vía electrónica (Hoffmann, 2012).

Es importante mencionar que la regulación en materia de FV y específicamente en planes de manejo o gestión de riesgos es muy limitada en este país por lo cual no fue posible obtener más datos.

## **6.5 Colombia**

El organismo que funge como la autoridad reguladora de alimentos, medicamentos, dispositivos y otros productos de control sanitario en Colombia es el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA. El cual inicia labores en 1995 en unas oficinas compartidas dentro del Ministerio de Salud y dentro del Instituto Nacional de Salud (Aldana, 2006). A finales de 1997 y durante el primer semestre de 1998 se realizan los primeros acercamientos con el centro de Farmacovigilancia de Uppsala con el fin de explorar posibilidades de soporte para el desarrollo local del programa de FV, manifestando igualmente el interés de Colombia para ser parte del selecto grupo de países miembros del programa de monitorización de medicamentos de la Organización Mundial de la Salud, realidad que se logra entre 2003 y 2004 (Mendoza, 2017).

Con el desarrollo del programa del programa local de Farmacovigilancia, se desencadenaron varios procesos y requisitos que debían compartirse con los titulares de registro sanitario (TRS) entre ellos la notificación de eventos adversos, los informes periódicos de seguridad y no menos importante la elaboración del plan de gestión de riesgo (PGR). Este con el fin de identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos relacionados con los productos farmacéuticos y para poder seguir evaluando la efectividad y el perfil riesgo-beneficio de los mismos.

A nivel normativo, los siguientes documentos funcionan como referentes de la solicitud del PGR para los TRS:

- Decreto 1782 de 2014. (Artículo 6 y 24)
- Decreto 677 de 1995
- Acta 15 de 2016 (Numeral 3)
- CIRCULAR 600-7468-2016 de 2016

Por ejemplo, del decreto 1782 de 2014 en sus artículos mencionados, se indica que los TRS deben presentar el PGR junto a la solicitud de registro y mediante la Solicitud de Evaluación Farmacológica para productos nuevos (biológicos y de síntesis química) y para renovaciones de biológicos únicamente.

Entiéndase que Evaluación Farmacológica es el procedimiento mediante el cual la autoridad sanitaria se forma un juicio sobre la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento previo a la obtención del permiso para comercializarse en el país. Y es función privativa del departamento conocido como Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA.

En 2010 por primera vez y en 2016 por la segunda, INVIMA fue reconocida como una autoridad reguladora nacional (ARN) de referencia para las Américas (Mendoza, 2017). Significa que INVIMA cumple adecuadamente sus funciones regulatorias para garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos. Es una de las seis ANR de referencia en la región (Mendoza, 2017). Como recordaremos, Colombia es uno de los países latinos referentes en materia de FV a nivel mundial. Esto les ha permitido alinearse a los estándares internacionales ICH ó BPC, por lo cual en resumen el contenido que siguen es el siguiente:

- Generalidades del medicamento
- Especificaciones de Seguridad (Perfil de seguridad del producto, se incluyen riesgos identificados, riesgos potenciales e información faltante)
- Plan de Farmacovigilancia (Actividades de Farmacovigilancia de Rutina y Adicional a ejecutarse por los titulares)
- Planes para estudio de post-autorización
- Medicad de minimización de riesgos (Actividades de Rutina y Adicionales que permitirán gestionar y reducir los riesgos de las especificaciones de seguridad del medicamento)
- Resumen del Plan de Gestión del Riesgo
- Anexos

El contenido anteriormente listado describe la información que debe integrarse al PRG la cual es muy similar a la solicitada por otras entidades de otros países latinos ya mencionados, no se describe alguna particularidad para Colombia en cuanto al contenido, pero si se menciona que la autoridad podrá solicitar información adicional en caso de ser necesario después de realizar la revisión y evaluación del documento.

El trámite PGR será ingresado por medio de la recepción de solicitudes de PGR al correo electrónico [gestionriesgopgr@invima.gov.co](mailto:gestionriesgopgr@invima.gov.co) donde se realizará la correspondiente evaluación y se emitirá una respuesta por la misma vía. Con el fin de facilitar la presentación y evaluación de los PGRS de medicamentos nuevos se ha modificado el Formato de Evaluación y Presentación de la Evaluación Farmacológica para medicamentos nuevo código: ASS-RSA-FM081 y la Guía para la Presentación de la Evaluación Farmacológica-SEMPB código: ASS-RSA-GU042, mismos que incluyen la información de solicitud y contenido del PGR (INVIMA, 2021).

## **6.6 México**

A nivel mundial existe el Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos (creado en 1968); el cual cuenta actualmente con más de 124 países miembros, entre ellos México, quien se incorpora formalmente a las actividades en 1997, para ser considerado miembro oficial a partir de 1999 (Rosete, 2014). La FV se articula en México en torno a una autoridad que se encarga de vigilar y analizar el comportamiento de los medicamentos utilizados en la población mexicana, así como de regular su uso. Así, en 2001 se crea la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), siendo la organización responsable del ejercicio de las atribuciones en materia de regulación, control y fomento sanitario.

Actualmente, el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), que forma parte de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos (CEMAR) de la COFEPRIS, es quien tiene la responsabilidad de monitorear la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que se comercializan en todo el país; actuando de manera

reguladora y en colaboración con las autoridades de salud de todas las entidades federativas del país.

Como parte de sus tareas regulatorias, la COFEPRIS regula las actividades de FV, a través de la Norma Oficial Mexicana (NOM) 220-SSA1, Instalación y operación de la Farmacovigilancia, cuya primera publicación se realizó en 2002, y posteriormente, ha sufrido modificaciones adicionales. La última publicada en el Diario Oficial de la Federación en septiembre 2020 y la cual entró en vigor a partir del 01 de octubre de 2020. Hubo cambios significativos en materia de tiempos de reporte de eventos adversos, entrega de reportes de periódicos de seguridad y en cuanto a la elaboración de planes de manejo de riesgo (PMR). Derivado de esto también se realizó una modificación a la guía de Planes de Manejo de Riesgo publicada en la página de COFEPRIS en noviembre de 2020, esta guía describe detalladamente la información que debe integrarse. Las situaciones en las que los titulares de registro tendrán que presentarlo son (COFEPRIS, Guías, Lineamientos y Requerimientos de Farmacovigilancia, 2020):

- Se registre una molécula nueva en el país

Considerar para molécula nueva los siguientes escenarios:

- Aquel fármaco o medicamento que no tenga registro a nivel mundial y que se pretende registrar en México (nueva entidad molecular).
  - Aquel fármaco o medicamento que, aun existiendo en otros países, con experiencia clínica limitada o información controvertida, no tenga registro en México y pretenda registrarse en nuestro país.
  - Aquel medicamento que pretenda hacer una combinación que no exista en el mercado nacional de dos o más fármacos.
  - Aquel fármaco o medicamento existente en el mercado que pretenda comercializarse con otra indicación terapéutica
- Se otorgue oficio de reconocimiento por primera vez en el país como medicamento huérfano.

- La autoridad sanitaria lo solicite con base en una preocupación de seguridad o asunto de seguridad.
- El titular de registro sanitario o su representante legal haya identificado una preocupación de seguridad o asunto de seguridad que lo requiera.

En cuanto a estructura se deberán integrar los siguientes elementos:

- Escrito de sometimiento. Es un tipo de carta que debe entregarse en conjunto al PMR al momento del sometimiento de dicho documento.
- Especificaciones de seguridad
- Plan de Farmacovigilancia. a) Actividades de rutina. b) Actividades adicionales.
- Plan de minimización de riesgos. a) Actividades de rutina. b) Actividades adicionales.

Cuando se cuente con un PMR autorizado por una agencia regulatoria reconocida por COFEPRIS, se podrá ingresar la versión en español con la misma estructura de la agencia reconocida, siempre y cuando el contenido cumpla con lo solicitado en la guía antes mencionada. Las actividades específicas para México que no estén contenidas en dicho plan se podrán incluir como anexo (COFEPRIS, Guías, Lineamientos y Requerimientos de Farmacovigilancia, 2020). En otras palabras, la guía hace alusión a integrar la mayor cantidad de información disponible referente a México.

Para moléculas nuevas (biológicos y de síntesis química) el solicitante deberá someter al CNFV el PMR para su revisión, previo a la solicitud de reunión técnica con el Comité de Moléculas Nuevas (CMN). Comité encargado de hacer la revisión, análisis y evaluación de todas aquellas solicitudes que requieran un permiso para ser comercializados en el país por medio de expertos en la materia (COFEPRIS, Comité de Moléculas Nuevas y sus diferentes Subcomités, 2016). En caso de recibir observaciones y/o comentarios por parte del CMN, el titular deberá ingresar nuevamente el trámite acorde a los comentarios recibidos. Las moléculas o

productos nuevos (síntesis química o biológicos) y también aquellas que soliciten una indicación terapéutica nueva deberán pasar por CMN.

En casos en los cuales el PMR deba someterse por solicitud de la autoridad con base a una preocupación de seguridad, la solicitud indicará la fecha límite de sometimiento y si el titular identifica alguna preocupación de seguridad deberá someterlo a la brevedad (COFEPRIS, NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia., 2017) . La vía por la que deberá someterse el trámite es mediante entrega física puede ser por disco o unidad USB y en ventanilla del Centro Integral de Servicios (CIS) y donde se recibirá un número de trámite que permitirá dar seguimiento al mismo. Además, la autoridad solicita que el documento sea ingresado en idioma local (español) sin excepciones.

Con los últimos cambios sufridos a la regulación mexicana, se redujo la cantidad de PMRs que la industria farmacéutica tenía que elaborar debido a que se derogaron puntos como: entrega de un PMR para prorrogas del registro y si se presentaba un cambio en la vía de administración del producto. Además, los recientes comunicados en cuanto a sometimiento de trámites a COFEPRIS marcan el inicio de la migración a formatos e ingresos digitalizados que permitan llevar un mejor control y seguimiento del trámite, lo cual a su vez también representa una gran ventaja para los titulares del registro sanitario. Sin embargo, todavía nos encontramos en el inicio de esta etapa por lo cual todavía tendremos que esperar a que este nuevo proceso de inicio.

**Tabla 1 Diferencias Regulatorias de Farmacovigilancia en seis países de América Latina con respecto a Planes de M**

	<b>Argentina</b>	<b>Brasil</b>	<b>Chile</b>	<b>Costa Rica</b>	<b>Colomb</b>
<b>Entidad Reguladora</b>	ANMAT	ANVISA	ISP	Ministerio de Salud	INVIMA
<b>Apartado adicional</b>	No	No	No	No	No
<b>Guía local para elaboración del PMR</b>	No*	No* Sigue estándar ICH	Sí	No	No Sigue estándar
<b>Actividades adicionales</b>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>Idioma</b>	Español	Inglés o Portugués	Español	NE	Español
<b>Forma de presentación</b>	Electrónica	Electrónica	Electrónica	Electrónica	Electrónica
<b>Tiempo de presentación</b>	Para actualización deberá especificarse por el titular	NE	45 días hábiles a partir de la publicación o notificación de la resolución que establece el requisito	NE	Al mismo tiempo solicitud de registro (biológicos) síntesis química
<b>Refrendo o sola exhibición</b>	NE	NE	NE	NE	Sí la autoridad aplica refrendo
<b>Se presenta antes de solicitar registro o al mismo tiempo</b>	NE	NE	Previo a la solicitud o en el plazo definido por el ISP	NE	Al mismo tiempo solicitud de registro (biológicos) síntesis química
<b>Se presenta en la modificación o renovación del registro</b>	Solo para modificación	Solo para modificación	No	No	Solo para renovación de registro biológico
<b>Productos biológicos</b>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>Requiere una actualización</b>	Sí*	Sí*	No	NE	No

NE: No especificado en la regulación disponible del país; No\*: no hay una guía exclusiva pero el contenido se describe a detalle en otro documento en el caso de que se identifique nueva información de seguridad por el titular del registro o por la autoridad reguladora

A lo largo de la revisión que se ha realizado en cuanto a normatividad de planes de manejo o gestión de riesgo de estos seis países, podemos notar que algunos están más desarrollados que otros en cuanto a la parte de legislación de este documento.

A pesar de que algunos iniciaron actividades de FV hace más de 20 años todavía existen ciertas inquietudes en cuanto a la presentación del PMR en algunos países, por ejemplo en el caso de Costa Rica en donde la normatividad disponible es muy limitada y general, por lo tanto no es específica en cuanto a su modo de presentación, aunque quizá existan acuerdos entre la misma autoridad reguladora y la industria químico farmacéutica, pero para otros países que quisieran usarlo como referencia pueda resultar complicado por la poca visibilidad disponible.

Por otro lado, si bien sabemos que a lo largo de las últimas décadas la FV en Latino América se ha ido fortaleciendo mediante la creación de algunos grupos de seguridad como la Organización Panamericana de la Salud o la inclusión de algunos países a la ICH u otras actividades y grupos que permiten estar más cerca con entes de referencia internacional; todavía se debe seguir trabajando no solo en la creación de normatividad o documentos locales de un país sino también en la implementación y estandarización de estos con los lineamientos internacionales que permitan desarrollar programas de monitoreo y minimización de riesgos que permitan garantizar la seguridad de los medicamentos. Y pensando en un futuro favorable llegar a ser referencia para el resto de países latinos.

La tabla 1 resume los requerimientos actuales en materia de Plan de Manejo o Gestión de Riesgos de estos países de Latino América, en este se pueden ver algunas diferencias significativas que permiten conocer los avances de este documento que ha tenido cada país desde el inicio de su solicitud, que tanta información se tiene disponible para su elaboración y forma de presentación ante la autoridad.

## **7. Retos actuales del Sistema de Manejo de Riesgos en México por COVID-19**

### **7.1 Surgimiento y alternativas terapéuticas COVID-19**

El siglo XXI se ha caracterizado por una problemática de salud que ha afectado al mundo entero, el COVID-19 extendido a muchos países. La covid-19 se identificó por primera vez el 1 de diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei, en la China central, cuando se reportó a un grupo de personas con neumonía de causa desconocida, vinculada principalmente a trabajadores del mercado mayorista de mariscos del sur de China de Wuhan (Velavan, 2020). Aparentemente el virus logró hacer su transición de animales a humano en este mercado. El número de casos aumentó rápidamente en el resto de Hubei y se propagó a otros territorios (Abreu, 2020).

La rápida expansión de la enfermedad hizo que la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 30 de enero de 2020, la declarara una emergencia sanitaria de preocupación internacional, basándose en el impacto que el virus podría tener en países subdesarrollados con menos infraestructuras sanitarias y la reconociera como una pandemia el 11 de marzo del mismo año (Velavan, 2020).

La pandemia por el virus SARS-Cov-2 (COVID-19) ha supuesto un gran impacto sobre las estructuras sanitarias de todo el mundo ocasionando un exceso de mortalidad tanto directa como indirectamente. En Europa el primer caso se describió en Francia, propagándose la infección por todo el continente, con especial expansión en Italia y España (Spireti, 2020). La pandemia se ha diseminado de una forma irregular en los diferentes países, así como dentro de cada uno de ellos, en relación a factores demográficos, sociales, culturales, y económicos entre otros. Como consecuencia, el abordaje ha sido distinto en las regiones y comunidades y las consecuencias en términos de mortalidad, letalidad y morbilidad muestran diferencias notables.

Como sabemos, actualmente nos enfrentamos a un gran problema de salud y al ser una enfermedad nueva aún hay mucho por conocer de la misma. Al inicio lo que se quería conocer era donde se había originado y al mismo tiempo la morfología del virus para poder buscar alternativas de tratamiento y prevención.

La búsqueda global para identificar intervenciones efectivas contra Covid-19 ha llevado a un aumento sin precedentes en la actividad de ensayos clínicos en todo el mundo. Al 5 de octubre de 2020, el Rastreador de ensayos clínicos de coronavirus global COVID-19 de la OMS informa que actualmente hay más de 2,300 ensayos clínicos en varias etapas de finalización. (Honarmand, 2021)

Por otro lado, se han publicado más de 12,400 artículos y se han publicado datos científicos recopilados de miles de pacientes. Esta impresionante investigación y trabajo clínico hizo posible una mejor comprensión de la enfermedad y sus diferentes fases (Sallard, 2021). Numerosos ensayos clínicos están investigando actualmente múltiples candidatos y estrategias terapéuticas, incluida la profilaxis.

Al igual que otros virus, el SARS - CoV - 2 infecta las células epiteliales alveolares pulmonares mediante endocitosis mediada por receptores a través de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) como receptor de entrada (Zhou, 2020). La inteligencia artificial predice que los fármacos asociados con la proteína quinasa 1 asociada a AP2 (AAK1) que alteran estas proteínas pueden inhibir la entrada viral en las células diana (Richardson, 2020).

La comunidad médica internacional ha utilizado empíricamente medicamentos ya conocidos y ampliamente utilizados en otras enfermedades, principalmente en aquellas enfermedades causadas por el SARS-CoV y MERSCoV, debido a su similitud y parentesco con el nuevo coronavirus. Entre los medicamentos que se han empleado hasta el momento destacan (Crespo, 2020):

- Cloroquina/Hidroxiclороquina: utilizados para el tratamiento de malaria, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide.
- Lopinavir/Ritonavir y otros antirretrovirales: utilizados para el tratamiento de infección por VIH.
- Ribavirina: antiviral utilizado para el tratamiento de Hepatitis C.
- Otros fármacos antivirales: Oseltamivir, Umifenovir.
- Otros agentes: Interferón-  $\alpha/\beta$  utilizados junto con otros de los fármacos anteriores.

- Otras terapias coadyuvantes: anticuerpos monoclonales contra citocinas proinflamatorias como IL-6 (Tocilizumab) y terapia de inmunoglobulinas con inmunoglobulinas extraídas del plasma de pacientes recuperados de la infección.

Desde el comienzo del brote y su progresión pandémica, la expectativa mundial estuvo concentrada en el desarrollo de una vacuna. Sin embargo, el desarrollo de vacunas no es un proceso corto, ya que se tiene que contar con una base teórica fuerte, tecnología necesaria y su prueba en animales pequeños y en humanos; para lo cual se necesita contar con ciertas regulaciones (Gennaro, 2020).

Se sabe que para el 24 de septiembre de 2020, el panorama de la vacuna SARS - CoV - 2 incluía 43 candidatos que se estaban probando en ensayos clínicos y más de 200 candidatos en otras fases. Se ha propuesto una amplia gama de enfoques de vacunas contra el SARS - CoV - 2 que incluyen enfoques tradicionales: enfoques inactivados, atenuados vivos y de proteínas / adyuvantes y enfoques más nuevos como vectores virales y ácidos nucleicos (Tregoning, 2020). Este ha sido un campo en rápida evolución y algunas de las vacunas están más avanzadas que otras, incluso al día de hoy ya han sido aprobadas algunas de ellas y muchos países ya han adquirido embarques de las mismas y han iniciado con su campaña de vacunación con el fin de proteger a su población, tal es el caso de México.

El brote de Covid-19 es un claro recordatorio del desafío continuo de los patógenos infecciosos emergentes y reemergentes y la necesidad de una vigilancia constante, un diagnóstico rápido y una investigación sólida para comprender la biología básica de los nuevos organismos y nuestra susceptibilidad a ellos, así como a desarrollar contramedidas efectivas.

Si bien es cierto, que al día de hoy los tratamientos disponibles se enfocan más a tratar los síntomas de la enfermedad o prevenirla. Lo que es un hecho es que los productos que ya cuentan con una autorización para uso de emergencia por alguna autoridad reguladora deben seguir siendo evaluados y monitoreados en cuanto a su perfil de seguridad, por lo cual las empresas farmacéuticas responsables deben

desarrollar actividades que permitan lograr esto y si detecta alguna señal informarlo a la brevedad posible al organismo regulador del país.

## **7.2 El México actual ante la gestión de riesgos de medicamentos en la industria farmacéutica**

En México, debido a la pandemia por COVID-19 muchas actividades de nuestro entorno se detuvieron; organismos públicos y privados tuvieron que cambiar sus métodos de trabajo o incluso suspender momentáneamente algunos procesos. Tal es el caso de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgo Sanitarios (COFEPRIS), quien debido a esto en marzo de 2020 cerró ventanilla y detuvo el ingreso de diversos trámites de varias instituciones entre ellos la industria farmacéutica, trámites y documentos de FV quedaron en el limbo preparados únicamente para su ingreso a la autoridad, sin embargo, esto no fue posible.

El ingreso de trámites estuvo detenido hasta septiembre del 2020, ante esto las compañías farmacéuticas tuvieron que optar por diferentes medidas para evitar caer en incumplimiento con la autoridad y con sus procesos internos. Pero no solo fue cuestión de incumplimiento, sino que a pesar de la situación se tenía que seguir trabajando para garantizar la seguridad de medicamentos no solo para el manejo de COVID-19 sino de productos que ya encontraban en el mercado o que estaban por salir tales como tratamientos cardiovasculares, oncológicos, etc.

La colaboración entre la industria, los reguladores y los profesionales de la salud fomenta un enfoque más proactivo para el reconocimiento temprano de posibles problemas de seguridad. Esta facilita una discusión más frecuente y abierta sobre las estrategias de seguridad y gestión de riesgos entre las partes interesadas en la seguridad, y dirige la atención a la gestión de riesgos de seguridad en una etapa más temprana. Uno de los objetivos del reconocimiento temprano de posibles problemas de seguridad y el desarrollo de una estrategia temprana de gestión de riesgos es mejorar la seguridad del paciente y, al mismo tiempo, permitir el desarrollo seguro y continuo de los nuevos medicamentos necesarios. Una mejor identificación y evaluación de riesgos puede identificar las terapias que carecen de un perfil beneficio-riesgo positivo desde el principio, reduciendo así la exposición y

los costos innecesarios. La colaboración facilita la implementación de nuevos e importantes requisitos regulatorios que sean consistentes con la realidad técnica y científica, evitando la posibilidad de retrasos innecesarios en el acceso de los pacientes a nuevos medicamentos como los nanomedicamentos y los biotecnológicos emergentes.

### **7.3 Vigilancia y seguridad vacunas COVID-19 en la actualidad**

La pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) abrumó los sistemas de salud en todo el mundo y México al ser un país subdesarrollado no fue la excepción. En un principio las alternativas de tratamiento eran muy limitadas y actualmente, no hay tratamiento cien por ciento eficaz para tratar la infección por SARS-CoV-2, aunque las clases de fármacos que se utilizan principalmente incluyen agentes antivirales, inhibidores de la inflamación, heparinas de bajo peso molecular, plasma e inmunoglobulinas hiperinmunes (Stasi, 2020). Con base en las características patológicas y las diferentes etapas clínicas de COVID-19; los investigadores y médicos están usando y probando una variedad de tratamientos posibles incluso han fomentado la inmunidad colectiva para controlar la enfermedad. (Vallianou, 2021)

Por otro lado, en los últimos meses la vacuna COVID-19 ha cobrado gran relevancia y ha sido considerada como la estrategia principal para reducir los brotes de SARS-CoV-2 Delta entre los sistemas de salud del mundo (Bierle, 2021). La vacunación es una forma segura, simple y eficaz de proteger a una persona contra esta enfermedad.

En la actualidad, se están evaluando 184 vacunas candidatas en etapas preclínicas y 104 en etapas clínicas de desarrollo. Además, hay 41 vacunas en fase 3 y 18 vacunas COVID-19 aprobadas que se utilizan en todo el mundo. Estas vacunas se encuentran en cuatro grupos primarios que utilizan varias plataformas: (1) vacunas de vectores virales, (2) vacunas de virus completos, (3) vacunas de ácido nucleico y (4) vacunas a base de proteínas (Ndwandwe, 2021). Un aumento en el número de vacunas candidatas y aprobadas exige también un monitoreo y estrategias de prevención o mitigación de los posibles riesgos asociados a estas detectados o

derivados de los eventos adversos que puedan provocar. Los efectos de las vacunas en la pandemia de COVID-19 dependen de varios factores, incluida la eficiencia; la rapidez con que se fabrican, aprueban y entregan; la inmunidad contra nuevas variantes y cuántos sujetos se vacunan (Tavilani, 2021).

Aunque se han realizado una gran cantidad de investigaciones desde que se reconoció por primera vez el virus, todavía existen muchas incógnitas. Por ejemplo, hay población especial que debe ser monitoreada para la obtención de datos a largo plazo, tal es el caso de mujeres embarazadas, mujeres en lactancia, enfermedades autoinmunes y las personas inmunodeprimidas, pacientes diabéticos y las personas con enfermedades respiratorias y cardíacas.

Sin embargo, para el caso de la industria farmacéutica que actualmente cuenta con una autorización de comercialización condicional para las vacunas administradas en la población; se ha impuesto una obligación específica para que dicha información sea recopilada en estudios de seguridad posteriores a la autorización y en estudios fundamentales en curso en los que se realizará un seguimiento de la población estudiada durante un periodo de tiempo. Estos estudios también abordarán los riesgos potenciales específicos de la vacunación contra COVID-19 (por ejemplo, enfermedad respiratoria intensificada asociada a la vacuna). (Hernandez, 2021)

Alrededor del mundo varias organizaciones de salud están trabajando para ayudar a confirmar que las vacunas COVID-19 aprobadas son lo más efectivas posible, de modo que se tenga la certeza que son seguras para la población que las recibe.

Es un hecho que, la seguridad de las vacunas COVID-19 debe evaluarse en participantes de diferentes edades y comorbilidades unos meses de seguimiento después de su administración. Para ello, necesitamos un sistema completo de gestión de riesgos y seguimiento de seguridad, que determine los posibles eventos adversos ya que, al igual que otras vacunas, las vacunas COVID-19 pueden causarlos. Tal es el caso de los eventos adversos potenciales a largo plazo (mediados por mecanismos inmunes o no inmunes) que no pueden descartarse con este tipo de vacuna, se necesitarán estudios de seguimiento y vigilancia cuidadosos

para un control continuo de su seguridad para determinar el riesgo potencial de tales eventos adversos o enfermedades (Kostoff, 2020).

El desarrollo de las vacunas COVID-19 se está acelerando a nivel mundial y a pesar de los importantes avances, la seguridad y la calidad son la principal preocupación. Por ende, estas han sido monitoreadas desde un principio por los órganos reguladores y aunque los resultados de seguridad son un foco importante de los estudios clínicos, estos estudios no tienen el poder estadístico suficiente para detectar eventos adversos extremadamente raros o no observados en la etapa clínica, que en cambio se detectan típicamente en la vigilancia posterior al otorgamiento de licencia.

Es importante señalar que las campañas de vacunación se llevan a cabo en un contexto diferente al de los ensayos clínicos de fase 3, en el sentido de que no se dispone de un grupo de control (es decir, placebo). Por lo tanto, cualquier nuevo evento adverso grave que pueda ocurrir poco después de la vacunación no tiene que considerarse necesariamente secundario a la vacunación, sino que en realidad puede ser un evento (o enfermedad) primario coincidente con la administración de la vacuna (Hernandez, 2021). Se debe realizar una evaluación exhaustiva de cada caso en relación con el historial médico de los sujetos, los tratamientos actuales y pasados, entre otros aspectos.

La EMA y las autoridades competentes de los Estados miembros de la Unión Europea (UE) han desarrollado un plan de monitoreo de seguridad para las vacunas COVID-19 (es decir, una guía sobre buenas prácticas de FV) con el objetivo de recopilar y revisar rápidamente la nueva información que surja de los resultados de las campañas de vacunación COVID-19. Este plan permitirá a la Red Reguladora de Medicamentos de la UE evaluar los datos de seguridad que surjan de informes espontáneos, estudios observacionales, etc. Por lo tanto, cualquier problema de seguridad potencial identificado se abordará mediante la implementación de medidas reglamentarias apropiadas para proteger la salud individual y pública de los pacientes (EMA, 2020). Para el caso de México y países de Latinoamérica estas medidas también se han adoptado con base a la legislación local, ya que es bien sabido que muchos de estos documentos se preparan conforme a las guías y

normativas de entes regulatorios de mayor peso internacional tal es el caso del Risk Management Plan, Periodic Safety Reports, etc. Y por otro lado algunos de los sistemas de vigilancia de estos países están fundamentados o referenciados en estos mismos.

## **8.Resultados**

El plan de manejo o gestión de riesgos (PMR o PGR) juega un papel muy importante tanto en la aprobación previa como posterior de los medicamentos y se debe presentar un PMR actualizado a solicitud de la autoridad competente, siempre que se modifique el sistema de manejo de riesgos, especialmente como resultado de la recepción de nueva información que pueda dar lugar a un cambio significativo en la relación riesgo-beneficio (Garlapati S, 2014). La gestión de riesgo es un proceso que continua durante todo el ciclo de vida de un producto y sus actividades pueden cambiar por acontecimientos técnicos, científicos y legislativos, así como también por la información disponible, los riesgos percibidos y el impacto estimado en la salud.

Debido a esto muchos organismos a nivel internacional han trabajado en conjunto para crear guías de armonización que ayuden a respaldar y documentar la información que permita sustentar un perfil de seguridad positivo de los medicamentos de uso en la población y si es el caso proponer medidas que ayuden a prevenir, mitigar y minimizar los riesgos nuevos o ya existentes.

Algunos países de Latinoamérica han tomado como referencia estos documentos e incluso los han adaptado a su regulación local. Después de la revisión realizada entre los 6 países elegidos se puede notar que algunos están más desarrollados que otros en cuanto a la parte de legislación de este documento, ya que han incluso generado guías específicas para la elaboración del PMR como es el caso de México y Chile a diferencia de Costa Rica con información muy limitada e inespecífica.

En cuanto al contenido y situaciones en los que debe presentarse o actualizarse no hay una diferencia importante establecida, pero si es un requisito indispensable que

cada país someta el documento a su autoridad en el idioma local a diferencia de Brasil que también lo puede hacer en inglés.

Hemos visto que todavía países Latinoamericanos deben seguir esforzándose para fortalecer su sistema de Farmacovigilancia y con ello sus Sistema de Manejo de Riesgos; trabajando no solo en la creación de normatividad o documentos locales sino también en la implementación y estandarización de estos con los lineamientos internacionales que permitan desarrollar programas de monitoreo y minimización de riesgos que permitan garantizar y seguir manteniendo un perfil de seguridad positivo.

Por otro lado, ante la situación que atravesamos actualmente de acuerdo con reportes de la OMS, los múltiples efectos psicosociales que puede experimentar la población ante una epidemia radican en la posibilidad de contagio, enfermedad y muerte, aunado al aislamiento social, las personas llegan a presentar generalmente temor, ansiedad, soledad, insomnio, enojo, angustia, depresión y ataques de pánico. (Franco C. et al., 2021) La evolución de estas condiciones puede derivar en trastorno de ansiedad generalizada (GAD, por las siglas en ingles), trastorno de estrés postraumático (TEPT), síntomas psicóticos o en el peor de los casos tendencias suicidas. (Ramírez O. et al., 2020)

La actual pandemia vino a cambiar nuestras costumbres y estilo de vida, pero al mismo tiempo generó un nicho de oportunidad para buscar mejoras en las políticas de salud y reforzar la actividad farmacéutica profesional en México, Latino América y a nivel mundial, demostrando que se debe actuar en forma conjunta y coordinada.

Particularmente en México, debido a la pandemia por COVID-19 muchas actividades de nuestro entorno se detuvieron (actividades no esenciales: industria restaurantera, turismo, recreación, actividades deportivas, escuelas); organismos públicos y privados tuvieron que cambiar sus métodos de trabajo (hacer home office) o incluso suspender momentáneamente algunos procesos (importaciones y exportaciones). Tal es el caso de la COFEPRIS, quien debido a esto en marzo de 2020 cerró ventanilla y detuvo el ingreso de diversos trámites de varias instituciones

entre ellos la industria químico-farmacéutica; lo cual evidentemente puso en riesgo la auto gobernanza en el área química (materias primas, principios activos, disolventes), además los trámites y documentos de farmacovigilancia quedaron en el limbo preparados únicamente para su ingreso a la autoridad, sin embargo, esto no fue posible.

El ingreso de trámites estuvo detenido hasta septiembre del 2020, ante esto las compañías farmacéuticas tuvieron que optar por diferentes medidas para evitar caer en incumplimiento con la autoridad y con sus procesos internos. Pero no solo fue cuestión de incumplimiento, sino que a pesar de la situación se tenía que seguir trabajando para garantizar la seguridad de medicamentos no solo para el manejo de COVID-19 sino de productos que ya encontraban en el mercado o que estaban por salir. La situación ante este panorama fue crítica en algún momento puesto que cada compañía tuvo que analizar el riesgo que esto representaba para sus productos.

Sin embargo, al ser una situación de salud mundial y grave muchas de estas compañías comenzaron a trabajar arduamente y con gran esfuerzo para encontrar alternativas de tratamientos en pacientes con el virus COVID-19 y muchos fueron los medicamentos que comenzaron a utilizarse por la comunidad médica tales como: Cloroquina/Hidroxicloroquina, anticuerpos monoclonales, antivirales etc. (Crespo, 2020). Por un lado, estaban los tratamientos para sanar a las personas infectadas pero debido al increíble aumento de casos los esfuerzos también se estaban haciendo para crear lo más pronto posible una vacuna que protegiera a la población y así fue el 21 de diciembre 2020, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA emitió una opinión favorable para conceder una autorización de comercialización condicional a la vacuna de Pfizer / BioNTech (Comirnaty). Seguido de esto el mismo grupo autorizó el 6 de enero 2021 la vacuna de Moderna para luego emitir otra autorización el 29 de enero 2021 para AstraZeneca (Hernandez, 2021).

Esto significó un gran avance ante la lucha de la pandemia, aunque debido a la urgencia por tener una alternativa de prevención el monitoreo de la seguridad de

las vacunas a la fecha aprobadas como uso emergente (Astra Zeneca, Jhonson & Jhonson, Cansino, BionTech, Sputnik V, Patria, Moderna, Pfizer), se ha realizado con mucha cautela desde un principio por los órganos reguladores ya que aunque los resultados de seguridad son un foco importante de los estudios clínicos ya realizados, por el tiempo estos estudios no tienen el poder estadístico suficiente para detectar eventos adversos extremadamente raros o no observados en los estudios clínicos iniciales, que en cambio se detectan típicamente en la vigilancia posterior mediante o los datos de seguridad que surjan de informes espontáneos, estudios observacionales, por grupos etarios, según avancen las campañas de vacunación local (en México) e internacionales, entre otros.

## **9. Conclusiones**

La política sanitaria en América Latina denota que los medicamentos esenciales son los de marca y los genéricos; existen listados a este respecto en organismos sanitarios como la OPS y la OMS; en donde se debe de ordenar, priorizar, planificar, controlar, evaluar todos los aspectos al respecto del ciclo de los medicamentos e insumos para la salud. Uno de ellos, la gestión de riesgo que es un proceso que continua durante todo el ciclo de vida de un producto y sus actividades pueden cambiar dependiendo de varios factores.

Se deben implementar estrategias de armonización en materia regulatoria para incentivar los nuevos desarrollos en biotecnológicos, así como la atención a enfermedades emergentes que hoy en día nos asechan tales como: obesidad, hipertensión, enfermedades raras como leishmaniasis, paludismo, cólera y recientemente COVID-19. Por otro lado, debe quedar claro que las estrategias derivadas de los acuerdos entre diferentes organizaciones deben enfocarse tanto en terapias nuevas como las ya existentes. Estrategias como la elaboración del Plan de Manejo o Gestión de Riesgos contienen acciones que nos van a permitir prevenir, manejar y minimizar los riesgos asociados a estos productos y que cada país puede optar por una adaptación local.

Así mismo buscar mecanismos de equidad política y social, para tratar de evitar situaciones de falta de sostenibilidad y gobernanza en materia sanitaria que garanticen a su vez el uso seguro de medicamentos; un ejemplo el sistema COVAX de la ONU como pilar en el aspecto de las vacunas en la actual pandemia SARs Cov-19.

No podemos dejar de lado, la implementación y coordinación internacional que permita poner en práctica los actuales y nuevos e importantes requisitos regulatorios que sean consistentes con la realidad técnica y científica, evitando retrasos innecesarios en el acceso de los pacientes a nuevos medicamentos y exponiéndolos a productos con un perfil riesgo-beneficio positivo.

## 10. Bibliografía

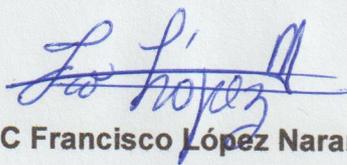
- Abreu, M. R. (2020). Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. *REvista Habanera de Ciencia Médicas*, 19(3), 1-15.
- Aldana, J. (2006). Programas de Farmacovigilancia en América Latina. *Boletín de Farmacovigilancia*, 1-11.
- ANMAT. (22 de marzo de 2021). *Argentina.gob.ar*. Obtenido de Sistema Nacional de Farmacovigilancia: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>
- ANVISA. (2020). RDC406/2020. *Ministerio de Salud*, 16-18.
- ANVISA. (24 de marzo de 2021). Obtenido de gov.br Ministerio de Salud: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/snvs>
- Bierle, D. M. (2021). Breakthrough COVID-19 and casirivimab-imdevimab treatment during a SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) surge. *Journal of Clinical Virology*, 145, 1-3.
- COFEPRIS. (30 de septiembre de 2016). *Comité de Moléculas Nuevas y sus diferentes Subcomités*. Obtenido de <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/comite-de-moleculas-nuevas-y-subcomites>
- COFEPRIS. (19 de julio de 2017). *NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia*. Obtenido de <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/287258/NOM-220-SSA1-2016.pdf>.
- COFEPRIS. (13 de noviembre de 2020). *Guías, Lineamientos y Requerimientos de Farmacovigilancia*. Obtenido de Guía de Farmacovigilancia para la Elaboración de Planes de Manejo de Riesgos: <https://www.gob.mx/cofepris/documentos/guias-lineamientos-y-requerimientos-de-farmacovigilancia>
- Cordoba/publication/344157547\_Consecuencias\_de\_la\_pandemia\_de\_la\_COVID-19\_en\_la\_salud\_mental\_asociadas\_al\_aislamiento\_social/links/5f5678fb92851c250b9ce744/Consecuencias-de-la-pandemia-de-la-COVID-19-en-la-salud-mental-asociadas-al-aislamiento-social.pdf (2020)
- Crespo, R. M. (2020). Pandemic COVID-19, the new health emergency of international concern: a review. *SEMERGEN*, 1-30.
- Dieck, G. S. (2013). Preparing for safety issues following drug. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 220–228.
- Disposición5358. (2012). ANMAT. *Ministerio de Salud Secretaría de Políticas, Regulación en Institus ANMAT*, 37-49. Obtenido de [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/normativas\\_medicamentos\\_cuerpo.asp](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/normativas_medicamentos_cuerpo.asp)
- Donzanti, B. A. (2018). Pharmacovigilance is Everyone's Concern: Let's Work It Out Together. *Clinical Therapeutics*, 1967-1972.
- Frau, S. (2010). Risk Management Plans: are they a tool for improving drug safety? *Eur J Clin Pharmacol*, 785–790.

- Garlapati S, N. S. (2014). Risk Management Plan Its Importance and Emphasys on Pharmacovigilance. *Advances in Pharmacoepidemiology &*, 1-2.
- Gennaro, F. D. (2020). Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public HEalth*, 17(2690), 1-11.
- Giezen, T. J. (2009). Pharmacovigilance of Biopharmaceuticals. *Adis Data Information BV*, 811-817.
- González, J. C. (2006). Encuesta sobre Programas de Farmacovigilancia en Latinoamérica. *Pharmaceutical Care España*, 96-146.
- Haque, A. (2017). Postmarketing Surveillance Studies—An Industry Perspective on Changing Global Requirements and Implications. *Elsevier HS Journals*, 39(4), 675-685.
- Hartford, C. (2006). Pharmacovigilance during the Pre-Approval Phases. *Drug Safety*, 29(9), 657-673.
- Hernandez, A. (2021). Safety of COVID-19 vaccines administered in the EU: should we be concerned? *Toxicology Reports*, 871-879.
- Hoffmann, E. (2012). Pharmacovigilance Regulatory Requirements in Latin America. *Springer International Publishing AG*, 26(3), 153-164.
- Honarmand, K. (2021). Clinical trials in COVID-19 management & prevention: A meta-epidemiological study examining methodological quality. *Journa of Clinical Epidemiology*(139), 68-79.
- INVIMA. (26 de marzo de 2021). *Instituto de Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos*. Obtenido de <https://www.invima.gov.co/web/guest/biologicos-y-de-sintesis-quimica>
- ISP. (27 de marzo de 2021). *Instituto de Salud Pública*. Obtenido de Norma Técnica de Registro Sanitario de Producto Biotecnológicos: file:///C:/Users/ACER1/Documents/SS/3.%20Chile/normatecnica\_170%20para%20PMR%20de%20productos%20biotecologicos.pdf
- ISP. (26 de marzo de 2021). *Instituto de Salud Pública ministerio de Salud*. Obtenido de Norma General Técnica sobre SNFV de productos farmacéticos: file:///C:/Users/ACER1/Documents/SS/3.%20Chile/normatecnica\_140.pdf
- ISP. (26 de marzo de 2021). *Instituto de Salud Pública Ministerio de Salud*. Obtenido de file:///C:/Users/ACER1/Documents/SS/3.%20Chile/Instituto%20de%20Salud%20P%C3%BAblica%20de%20Chile.html
- Kostoff, R. (2020). Vaccine and natural infection induced mechanisms that could modulate vaccine safety. *Toxicology Reoierts*, 7, 1448-1458.
- Mendoza, A. (2017). Pharmaceutical Policy in Countries With Developing Healthcare Systems: Pharmaceutical Policy in Colombia. *Springer Intertational Publishing* , 193-219.

- Ministerio de Salud de Costa Rica. (28 de marzo de 2021). *Ministerio de Salud Costa Rica*. Obtenido de Marco Normativo de Farmacovigilancia: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/marco-normativo>
- Moscou, K. (2016). Governance and pharmacovigilance in Brazil: a scoping review. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, 9(3), 1-15.
- Moseley, J. (2004). Risk Management A European Regulatory Perspective. *Drug Safety*, 27(8), 400-508.
- Ndwanwe, D. (2021). COVID-19 vaccines . *Immunology*(71), 111-116.
- Norman, G. A. (2016). Drugs, Devices, and the FDA: Part 1. An Overview of Approval Processes for Drugs. *JACC : Basic to Translational Science*, 1(3), 170-179.
- Olivera, M. (2014). Regulatory issues on pharmacovigilance in Latin American countries. *Pharmaceuticals Policy and Law*, 16, 289-312.
- Peña, J. P. (2003). Eficiencia en el uso de los medicamentos. *Rev Cubana Farm*, 37(1), 45-56.
- Ramírez, O. et al. Rev. Colombiana de Anestesiología. Consecuencias de la pandemia de la COVID-19 en la salud mental asociadas al aislamiento social. <https://www.researchgate.net/profile/Franklin-Escobar->
- Richardson, G. (2020). Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*, 278-280.
- Rosete, A. (2014). Spontaneous reporting in Mexico. *MANN'S PHARMACOVIGILANCE: THE AMERICAS*, 241-243.
- Sallard, E. (2021). Clinical trial protocols of repurposed prophylaxis for COVID-19: A review. *Infectious Diseases Now*(51), 7-13.
- SEGOB. (30 de 09 de 2020). *Diario Oficial de la Federación*. Obtenido de MODIFICACIÓN a la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia.: [https://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5601541&fecha=30/09/2020](https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5601541&fecha=30/09/2020)
- Spireti, G. (2020). First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO European Region. *Eurosurveillance*, 1-6.
- Stasi, C. (2020). Treatment for COVID-19: An overview . *European Journal of Pharmacology*, 1-9.
- Tavilani, A. (10 de Septiembre de 2021). COVID-19 vaccines: Current evidence and considerations. *Metabolism Open*, 12, 1-5.
- Tregoning, J. S. (2020). Vaccines for COVID-19. *Clinical & Experimental Immunology*, 202, 162-192.
- Vallianou, N. G. (20 de Mayo de 2021). Antivírico tratamiento para el SARS-CoV-2 infección: Una carrera contra tiempo en medio de el continuo pandemia. *Metabolism Open*, 10.

- Varallo, F. R. (2019). Harmonization of Pharmacovigilance Regulation in. *Clinical Therapeutics*, 598-603.
- Velavan, T. P. (2020). The COVID-19 epidemic. *Tropical Medicine and International Health*, 25(3), 278-280.
- Vermeer, N. (2014). Risk Management Plans as a Tool for Proactive. *Clinical pharmacology & Therapeutics*, 723-731.
- Zhou, Y. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 278-280.

**Vo. Bo. del asesor**



**M en C Francisco López Naranjo**



**Casa abierta al tiempo**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**

**UNIDAD XOCHIMILCO**

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**Licenciatura: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

**Proyecto genérico: Aspectos socio sanitarios, políticos y legales de la práctica profesional  
del QFB**

**Etapas: Estudios de campo, detección de problemas de dispensación**

**Revisión remota y a distancia PLANES DE MANEJO DE RIESGO EN AMÉRICA  
LATINA, DIFERENCIAS REGULATORIAS E IMPLEMENTACIÓN EN LA  
INDUSTRIA FARMACÉUTICA NACIONAL Y TRANSNACIONAL EN MÉXICO**

**Alumna: Miriam Salvador Flores**

**Matrícula: 2142034813**

**Dirección particular: Benito Juárez No9, San Pedro Cholula, Ocoyoacac. Estado de México.  
C.P. 52757**

**Celular: 7223651945**

**E-mail: mirisf14@gmail.com**

**Asesor interno**

**M. en C. FRANCISCO LÓPEZ NARANJO**

**Lugar de realización: Laboratorio N-109 UIDIS, UAM Xochimilco**

**Fecha de inicio: 17-mayo-2021 Fecha de término: 17-noviembre-2021**

**CDMX Diciembre 2021**

## **Resumen**

### **Introducción**

En México y el mundo año con año se busca la aprobación ante las diferentes autoridades reguladoras, de nuevos medicamentos para uso en la población, la renovación de este permiso o la inclusión de nuevas indicaciones para los ya aprobados. Para ello, es importante que los titulares del registro sanitario (TRS) hayan cumplido ciertos requisitos entre ellos que demuestren que el perfil riesgo-beneficio de los mismos es positivo, es decir, que siempre los beneficios (fármaco-terapéuticos, económicos) superen a los riesgos asociados al producto.

Ante la autorización de uso emergente de los productos biotecnológicos (vacunas) se debe demostrar su seguridad y eficacia farmacológica. (Norman, 2016)

Los resultados de los estudios clínicos realizados en fase pre y clínica del desarrollo del medicamento contribuyen a demostrar su perfil de seguridad (alta eficacia y beneficio, baja toxicidad, reacciones adversas de leve a moderadas) (Peña, 2003).

Sin embargo, al ser estudios estrictamente organizados y controlados, no se detectan todos los posibles efectos, muchas veces esto sucede al salir el producto al mercado y al estar expuesto a una gran cantidad de individuos es posible que se detecte nueva información o señales que exijan una nueva evaluación y toma de acciones.

Debido a esto, organismos sanitarios internacionales como; Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS), Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (CEPCE), Sistema de Información en Salud del Mercosur (SISM) y otros se han dado a la tarea de trabajar en conjunto con el fin de desarrollar un documento que incluya información sobre el perfil de seguridad de los medicamentos y describa las medidas a tomar para monitorear, prevenir y minimizar los riesgos asociados. Este documento se conoce como Plan de Manejo o Gestión de Riesgos (PMR o PGR) y países del continente europeo, Estados Unidos de América (EUA) y Canadá han iniciado con su desarrollo e implementación desde hace casi dos décadas, en cambio en

América Latina esto comenzó años después. En México específicamente la Secretaría de Salud (SS) ente que se encarga principalmente de la prevención de enfermedades y promoción de la salud, cuenta con la Comisión Federal para Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) creada en 2001 y la cual tiene como una de sus funciones vigilar la seguridad de medicamentos en el país y tomar las medidas necesarias si así se requieren.

Algunos países de este continente han tomado como referencia o se han alineado a los estándares de la Conferencia Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH) establecidos por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA) (entes reguladoras de alta referencia mundial), estos han desarrollado documentos que describen el cumplimiento por parte de los Titular del registro sanitario (TRS) de presentar el PMR o PGR en diferentes situaciones. Sin embargo, al realizar esto algunas autoridades también han considerado ciertas especificaciones de presentación o contenido adicional local por ejemplo la vía de presentación o el idioma que son propios de cada país.

En este documento se hace una revisión en cuanto a la regulación, específicamente de PMR o PGR de seis países de América Latina (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica y México) con el fin de conocer las especificaciones de cada país y hacer una comparativa de ¿cómo cada uno de ellos ha trabajado en los últimos años en el desarrollo de este documento?, además al final no podremos dar cuenta de que algunos de ellos tienen requisitos locales que deben cumplirse.

Por otro lado, debido a la reciente problemática sanitaria que atravesamos por el virus SARS-CoV-2 es importante conocer los retos actuales a los que se están enfrentado los TRS tanto de industria nacional como transnacional en México para el desarrollo y presentación del PMR y en general el sistema de manejo de riesgos de productos farmacéuticos, por lo cual se incluye un análisis de la situación actual. Este análisis también considera lo recientes cambios sufridos en materia de Farmacovigilancia (FV) tanto en la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación

de la farmacovigilancia como en la guía de PMR, los cuales impactan significativamente a la industria farmacéutica. (SEGOB, 2020)

## ***Objetivos***

### ***Objetivo general***

Realizar una búsqueda bibliográfica para comparar los requisitos de los Planes de Manejo de Riesgos solicitados por la autoridad reguladora de 6 países de América Latina.

### ***Objetivos particulares***

- Revisar la regulación en extenso con fecha de corte a Septiembre del 2021 de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica y México.
- Elaborar un cuadro comparativo con las diferencias regulatorias en cuanto a planes de manejo de riesgo entre los 6 países mencionados.
- Realizar un análisis entre los principales retos a los que está enfrentado el sistema de manejo de riesgos actual de México en industria farmacéutica nacional y transnacional, debido al confinamiento sanitario causado por la pandemia del COVID-19.

## ***Metodología***

Revisar la regulación en materia de FV enfocada a Planes de Manejo de Riesgos, serán evaluados y comparados con fines de evaluar sus diferencias y el impacto de las mismas en la industria farmacéutica.

1. Buscar las ligas de los Ministerios de Salud donde se encuentre la documentación disponible en cuanto a regulación de FV.
2. Revisar la regulación de cada país y hacer énfasis en Planes de Manejo de Riesgos así como si existe el requisito de actividades adicionales (estudio, programa etc.), idioma y forma de presentación, tiempos de presentación, se presentan en una sola exhibición o es en forma de refrendo, si se presentan previo a la solicitud del registro, acompañan al mismo, se presentan con la renovación del registro o no, se presentan para biotecnológicos, etc.

3. Hacer tabla comparativa con diferencias regulatorias entre los países elegidos.
4. Realizar análisis de escenario actual de México en industria nacional y transnacional

## **Resultados**

El plan de manejo o gestión de riesgos (PMR o PGR) juega un papel muy importante tanto en la aprobación previa como posterior de los medicamentos y se debe presentar un PMR actualizado a solicitud de la autoridad competente, siempre que se modifique el sistema de manejo de riesgos, especialmente como resultado de la recepción de nueva información que pueda dar lugar a un cambio significativo en la relación riesgo-beneficio (Garlapati S, 2014). La gestión de riesgo es un proceso que continua durante todo el ciclo de vida de un producto medicina y sus actividades pueden cambiar por acontecimientos técnicos, científicos y legislativos, así como también por la información disponible, los riesgos percibidos y el impacto estimado en la salud.

Debido a esto muchos organismos a nivel internacional han trabajado en conjunto para crear guías de armonización que ayuden a respaldar y documentar la información que permita sustentar un perfil de seguridad positivo de los medicamentos de uso en la población y si es el caso proponer medidas que ayuden a prevenir, mitigar y minimizar los riesgos nuevos o ya existentes.

Algunos países de Latinoamérica han tomado como referencia estos documentos e incluso los han adaptado a su regulación local. Después de la revisión realizada entre los 6 países elegidos se puede notar que algunos están más desarrollados que otros en cuanto a la parte de legislación de este documento, ya que han incluso generado guías específicas para la elaboración del PMR como es el caso de México y Chile a diferencia de Costa Rica con información muy limitada e inespecífica.

En cuanto al contenido y situaciones en los que debe presentarse o actualizarse no hay una diferencia importante establecida, pero si es un requisito indispensable que

cada país someta el documento a su autoridad en el idioma local a diferencia de Brasil que también lo puede hacer en inglés.

Hemos visto que todavía países Latinoamericanos deben seguir esforzándose para fortalecer su sistema de FV y con ello sus Sistema de Manejo de Riesgos; trabajando no solo en la creación de normatividad o documentos locales sino también en la implementación y estandarización de estos con los lineamientos internacionales que permitan desarrollar programas de monitoreo y minimización de riesgos que permitan garantizar y seguir manteniendo un perfil de seguridad positivo.

Por otro lado, ante la situación que atravesamos actualmente de acuerdo con reportes de la OMS, los múltiples efectos psicosociales que puede experimentar la población ante una epidemia radican en la posibilidad de contagio, enfermedad y muerte, aunado al aislamiento social, las personas llegan a presentar generalmente temor, ansiedad, soledad, insomnio, enojo, angustia, depresión y ataques de pánico. (Franco C. et al., 2021) La evolución de estas condiciones puede derivar en trastorno de ansiedad generalizada (GAD, por las siglas en ingles), trastorno de estrés postraumático (TEPT), síntomas psicóticos o en el peor de los casos tendencias suicidas. (Ramírez O. et al., 2020)

La actual pandemia vino a cambiar nuestras costumbres y estilo de vida, pero al mismo tiempo generó un nicho de oportunidad para buscar mejoras en las políticas de salud y reforzar la actividad farmacéutica profesional en México, Latino América y a nivel mundial, demostrando que se debe actuar en forma conjunta y coordinada.

Particularmente en México, debido a la pandemia por COVID-19 muchas actividades de nuestro entorno se detuvieron (actividades no esenciales: industria restaurantera, turismo, recreación, actividades deportivas, escuelas); organismos públicos y privados tuvieron que cambiar sus métodos de trabajo (hacer home office) o incluso suspender momentáneamente algunos procesos (importaciones y exportaciones). Tal es el caso de la COFEPRIS, quien debido a esto en marzo de 2020 cerró ventanilla y detuvo el ingreso de diversos trámites de varias instituciones

entre ellos la industria químico-farmacéutica; lo cual evidentemente puso en riesgo la auto gobernanza en el área química (materias primas, principios activos, disolventes), además los trámites y documentos de FV quedaron en el limbo preparados únicamente para su ingreso a la autoridad, sin embargo, esto no fue posible.

El ingreso de trámites estuvo detenido hasta septiembre del 2020, ante esto las compañías farmacéuticas tuvieron que optar por diferentes medidas para evitar caer en incumplimiento con la autoridad y con sus procesos internos. Pero no solo fue cuestión de incumplimiento, sino que a pesar de la situación se tenía que seguir trabajando para garantizar la seguridad de medicamentos no solo para el manejo de COVID-19 sino de productos que ya encontraban en el mercado o que estaban por salir. La situación ante este panorama fue crítica en algún momento puesto que cada compañía tuvo que analizar el riesgo que esto representaba para sus productos.

Sin embargo, al ser una situación de salud mundial y grave muchas de estas compañías comenzaron a trabajar arduamente y con gran esfuerzo para encontrar alternativas de tratamientos en pacientes con el virus COVID-19 y muchos fueron los medicamentos que comenzaron a utilizarse por la comunidad médica tales como: Cloroquina/Hidroxicloroquina, anticuerpos monoclonales, antivirales etc. (Crespo, 2020). Por un lado, estaban los tratamientos para sanar a las personas infectadas pero debido al increíble aumento de casos los esfuerzos también se estaban haciendo para crear lo más pronto posible una vacuna que protegiera a la población y así fue el 21 de diciembre 2020, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA emitió una opinión favorable para conceder una autorización de comercialización condicional a la vacuna de Pfizer / BioNTech (Comirnaty). Seguido de esto el mismo grupo autorizó el 6 de enero 2021 la vacuna de Moderna para luego emitir otra autorización el 29 de enero 2021 para AstraZeneca (Hernandez, 2021).

Esto significó un gran avance ante la lucha de la pandemia, aunque debido a la urgencia por tener una alternativa de prevención el monitoreo de la seguridad de

las vacunas a la fecha aprobadas se ha realizado con mucha cautela desde un principio por los órganos reguladores ya que aunque los resultados de seguridad son un foco importante de los estudios clínicos ya realizados, por el tiempo estos estudios no tienen el poder estadístico suficiente para detectar eventos adversos extremadamente raros o no observados en los estudios clínicos iniciales, que en cambio se detectan típicamente en la vigilancia posterior mediante o los datos de seguridad que surjan de informes espontáneos, estudios observacionales, etc.

### ***Conclusiones***

La política sanitaria en América Latina denota que los medicamentos esenciales son los de marca y los genéricos; existen listados a este respecto en organismos sanitarios como la OPS y la OMS; en donde se debe de ordenar, priorizar, planificar, controlar, evaluar todos los aspectos al respecto del ciclo de los medicamentos e insumos para la salud. Uno de ellos, la gestión de riesgo que es un proceso que continua durante todo el ciclo de vida de un producto y sus actividades pueden cambiar dependiendo de varios factores.

Se deben implementar estrategias de armonización en materia regulatoria para incentivar los nuevos desarrollos en biotecnológicos, así como la atención a enfermedades emergentes que hoy en día nos asechan tales como: obesidad, hipertensión, enfermedades raras como leishmaniasis, paludismo, cólera y recientemente COVID-19. Por otro lado, debe quedar claro que las estrategias derivadas de los acuerdos entre diferentes organizaciones deben enfocarse tanto en terapias nuevas como las ya existentes. Estrategias como la elaboración del Plan de Manejo o Gestión de Riesgos contienen acciones que nos van a permitir prevenir, manejar y minimizar los riesgos asociados a estos productos y que cada país puede optar por una adaptación local.

Así mismo buscar mecanismos de equidad política y social, para tratar de evitar situaciones de falta de sostenibilidad y gobernanza en materia sanitaria que garanticen a su vez el uso seguro de medicamentos; un ejemplo el sistema COVAX

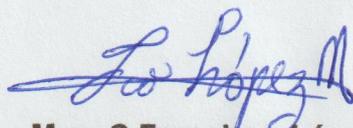
de la ONU como pilar en el aspecto de las vacunas en la actual pandemia SARs Cov-19.

No podemos dejar de lado, la implementación y coordinación internacional que permita poner en práctica los actuales y nuevos e importantes requisitos regulatorios que sean consistentes con la realidad técnica y científica, evitando retrasos innecesarios en el acceso de los pacientes a nuevos medicamentos y exponiéndolos a productos con un perfil riesgo-beneficio positivo.

### **Bibliografía del resumen**

- Cordoba/publication/344157547\_Consecuencias\_de\_la\_pandemia\_de\_la\_COVID-19\_en\_la\_salud\_mental\_asociadas\_al\_aislamiento\_social/links/5f5678fb92851c250b9ce744/Consecuencias-de-la-pandemia-de-la-COVID-19-en-la-salud-mental-asociadas-al-aislamiento-social.pdf (2020)
- Crespo, R. M. (2020). Pandemic COVID-19, the new health emergency of international concern: a review. *SEMERGEN*, 1-30.
- Garlapati S, N. S. (2014). Risk Management Plan Its Importance and Emphasys on Pharmacovigilance. *Advances in Pharmacoepidemiology &*, 1-2.
- Hernandez, A. (2021). Safety of COVID-19 vaccines administered in the EU: should we be concerned? *Toxicology Reports*, 871-879.
- Norman, G. A. (2016). Drugs, Devices, and the FDA: Part 1. An Overview of Approval Processes for Drugs. *JACC : Basic to Translational Science*, 1(3), 170-179.
- Peña, J. P. (2003). Eficiencia en el uso de los medicamentos. *Rev Cubana Farm*, 37(1), 45-56
- Ramírez, O. et al. Rev. Colombiana de Anestesiología. Consecuencias de la pandemia de la COVID-19 en la salud mental asociadas al aislamiento social. <https://www.researchgate.net/profile/Franklin-Escobar>
- SEGOB. (30 de 09 de 2020). *Diario Oficial de la Federación*. Obtenido de MODIFICACIÓN a la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia.: [https://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5601541&fecha=30/09/2020](https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5601541&fecha=30/09/2020)

**Vo. Bo. del Asesor**



**M en C Francisco López Naranjo**