

IMPLEMENTACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA PARA LAS VACUNAS SARS-CoV-2 EN CHILE.

Versión 1.0
23 de diciembre de 2020
Santiago, Chile

Responsables Técnicos y Revisores:

Q.F. Verónica Vergara Galván
Jefa (S) Subdepartamento Farmacovigilancia, ISP

Q.F. María Alejandra Rodríguez Galán
Jefa (S) Sección Farmacovigilancia de Vacunas, ISP

Q.F. Camila González
Sección Farmacovigilancia de Vacunas, ISP

Q.F. Carolina González
Sección Farmacovigilancia de Vacunas, ISP

Q.F. Paulina Encina
Sección Fármaco y Cosmetovigilancia, ISP

Dra. Cecilia González
Jefa Departamento de Inmunizaciones, MINSAL

E.U. Marcela Avendaño
Departamento de Inmunizaciones, MINSAL

Q.F. Juan Roldán Saelzer
Jefe (S) Agencia Nacional de Medicamentos, ISP

Implementación de la Farmacovigilancia para las vacunas SARS-CoV-2 en Chile

La vigilancia pasiva de los Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación e Inmunización (ESAVI) constituye un pilar fundamental para identificar e investigar eventos en el contexto de introducción de nuevas vacunas¹. Lo anterior adquiere una especial relevancia en el contexto de la pandemia actual, considerando que se está en presencia de un desarrollo acelerado de las vacunas, donde se superponen las etapas experimentales de los ensayos clínicos, que nos permitirán contar con vacunas contra SARS-CoV-2 que sean eficaces, seguras y de calidad². Considerando que, para estas nuevas vacunas, los datos de seguridad de los ensayos clínicos que estarán disponibles en el momento de la autorización serán limitados e insuficientes para detectar eventos adversos raros y eventos que se presenten con una latencia mayor a la duración de los ensayos clínicos; y, considerando que la información de seguridad será limitada en ciertas poblaciones, las actividades de farmacovigilancia serán particularmente importantes y deben verse reforzadas¹. En este contexto, el presente documento tiene como objetivo establecer lineamientos para la realización de la farmacovigilancia de las vacunas SARS-CoV-2 que se utilizarán en el país. Para cumplir con este objetivo, se abordarán de manera resumida los siguientes contenidos:

- Base legal para el reporte de los ESAVI asociados a vacunas SARS-CoV-2
- Priorización de los reportes de ESAVI asociados a vacunas SARS-CoV-2.
- Investigación de los reportes de ESAVI asociados a vacunas SARS-CoV-2.
- Evaluación de los ESAVI asociados a la administración de las vacunas SARS-CoV-2.
- Solicitud de Informes Periódicos de Seguridad (IPS) y Planes de manejo de Riesgo (PMR) para Vacunas SARS-CoV-2 a los Titulares de Registros Sanitarios (TRS).

Base legal para el reporte de los ESAVI asociados a vacunas SARS-CoV-2

De acuerdo al Decreto Supremo N°3 del Ministerio de Salud, los profesionales de la salud tienen el deber de notificar todos los ESAVI de los que tomen conocimiento, reportando los ESAVI serios en un plazo no superior a 72 horas y los no serios con un plazo de hasta 30 días³. Para los TRS, la normativa establece que deben notificar toda sospecha de reacción adversa asociada a vacunas en un plazo no superior a 15 días, para los casos serios, inesperados o que involucren a un medicamento de reciente comercialización y los que no cumplan ninguna de estas características, en un plazo no mayor de 30 días, bajo las condiciones señaladas en las Resoluciones N° 1287/12 y 1651/15^{4,5}. No obstante, se sugiere que, en caso de tratarse de ESAVI asociados a la administración de las vacunas SARS-CoV-2, los profesionales de la salud y los TRS realicen el reportes, priorizando la notificación de acuerdo a la normativa vigente; en este caso, los TRS deben priorizar el reporte de ESAVI serios e inesperados, ya que todas las vacunas SARS-Cov-2 serán de reciente comercialización.

Cada ESAVI debe ser notificado al Subdepartamento de Farmacovigilancia (SDFV) del Instituto de Salud Pública (ISP) de Chile, entidad responsable del monitoreo y análisis de los ESAVI, para todas las vacunas utilizadas en el país⁶.

La notificación de ESAVI asociados a vacunas SARS-CoV-2, se debe realizar usando los medios establecidos para el reporte de ESAVI, utilizando: el formulario electrónico, del sistema de notificación en línea ESAVI-MINSAL disponible en <http://esavi.minsal.cl/>; el sistema RedRAM-ISP, disponible en <http://sistemared-ram.ispch.gob.cl/farmacovigilancia/Login.aspx>; o realizar la notificación manual, descargando el formulario en <http://www.ispch.cl/anamed/farmacovigilancia/1/nram> y enviándolo al correo esavi@ispch.cl⁷.

Priorización de los reportes de ESAVI asociados a vacunas SARS-CoV-2

En el contexto de la pandemia debe priorizarse el reporte de los ESAVI serios, que se definen como aquellos que cumplan una o más de las siguientes condiciones¹:

- Ponen en peligro la vida del paciente.
- Causan la muerte del paciente.

- Provocan incapacidad o invalidez grave.
- Causan o prolongan la hospitalización.
- Generan anomalía congénita.

No obstante, dentro del presente contexto, se deberá, de igual manera, monitorear y promover la notificación de los siguientes eventos, con plazos de notificación acotados:

- Eventos nuevos o no descritos (inesperados).
- Eventos adversos de especial interés (AESI, del inglés *adverse events of special interest*) priorizados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). (Ver anexo 1).
- Eventos cuya frecuencia sea anormalmente alta, o estén vinculados a algún tratamiento concomitante.
- Aquellos relacionados geográficamente (clúster) o que involucren a grupos vulnerables o específicos de personas.
- Eventos de contingencia nacional que, por su repercusión mediática, requieran de una pronta respuesta.
- Eventos asociados a falta de efectividad vacunal.

Investigación de los reportes de ESAVI asociados a vacuna SARS-CoV-2

En los casos en que se requiera investigación desde el nivel local, es decir, desde los centros asistenciales públicos o privados en convenio del país, donde fue realizado el reporte y/o en donde el paciente fue vacunado o recibió atención médica, deben realizarlo de acuerdo a la siguiente lista de prioridad:

1. Serio fatal
2. Serio
3. Inesperado
4. AESI
5. Casos que hubieran mostrado un aumento con respecto a las tasas previamente detectadas en los ensayos clínicos
6. Clúster o conglomerado de casos
7. Casos de contingencia nacional
8. Casos de sospecha de falta de efectividad vacunal
9. Cualquier otro caso que posteriormente instruya el ISP o el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI)

La investigación de casos, comprende 3 etapas:

1. **Recolección y envío de información:** El ISP, en conjunto con el Departamento de Inmunizaciones, solicitará información al notificador, quien deberá realizar la recolección y envío de la misma. Esta acción podrá corresponder a: verificar los datos aportados en el reporte inicial, recopilar antecedentes clínicos desde documentos fuente, verificar presencia o ausencia de causas alternativas que incluyen aspectos clínicos, psicosociales, operativos (cumplimiento de protocolos, cadena de frío), seguimiento de los casos para conocer el estado y evolución del paciente⁸. En caso de tratarse de un ESAVI serio-fatal, serio, inesperado, o algún evento adverso de especial interés, se solicitará que el envío de la información se realice lo más pronto posible y, en los casos que aplique, se continúe informando la evolución del paciente de manera periódica, hasta que el mismo haya sido dado de alta o se haya resuelto el evento reportado. En la tabla 1, se presenta el tipo de información solicitada en la investigación de los distintos tipos de casos.

Tabla 1: Casos calificados para ser investigados y tipo de información solicitada desde nivel central.

Tipo de casos	Información solicitada en la investigación de los casos
Serios	Se enviará al notificador primario (nivel local), la solicitud de información del caso, que incluye verificar o completar la información enviada en la notificación ESAVI, que falte o que se requiera aclarar. Para los ESAVI relacionados con las vacunas SARS-CoV-2, cobra especial relevancia registrar la marca, el fabricante y el número de lote de la vacuna administrada, en vista de que dispondremos de más de un tipo de vacuna, desarrolladas en plataformas distintas, con diferentes dianas antigénicas, adyuvantes, dosis y posología, por lo tanto, es de vital importancia poder relacionar correctamente los ESAVI con la vacuna administrada ¹⁰ . Además, se deberá profundizar en los aspectos clínicos del paciente, conocer los elementos evaluados en de diagnóstico diferencial del ESAVI, como por ej.: exámenes, patología base, enfermedades y medicamentos concomitantes, factores de riesgo, entre otros.
Inesperados	
Eventos adversos de especial interés	
Aumento inesperado de las tasas de un evento	
Casos de contingencia	
Serio-Fatal	Se solicitará al notificador primario (nivel local), la información de los casos serios fatales que debe incluir los resultados de la auditoría interna y autopsia del paciente (la OMS recomienda que todos los casos fatales asociados a vacunas SARS-CoV-2, cuenten con autopsia) ¹⁰ . En caso de que sea aprobado el uso de vacunas SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos, se debe tener presente que, en el caso de defunción infantil (menores de 1 año de edad), es obligatorio realizar la auditoría interna ^{11,12} . En este caso, es importante tener presente que el diagnóstico válido no es “Fallecido”, sino la condición que ha causado dicho desenlace.
Clúster conglomerados de casos	Se solicitará al notificador primario (nivel local) la siguiente información: lote de la vacuna involucrado, el nivel de entrenamiento de quienes realizaron la vacunación, revisión del cumplimiento de protocolos de administración de la vacuna, incluido verificación de cadena de frío. Además, describir si hay alguna circunstancia común en los casos detectados.
Falta de efectividad	Se solicitará al notificador primario (nivel local), además de la identificación del agente infeccioso: verificar el tiempo transcurrido desde que se administró la vacuna, hasta que se iniciaron los síntomas de infección; la condición inmunológica del paciente, así como conocer el lote de la vacuna, identificar el cumplimiento de protocolos de administración de la vacuna, incluido verificación de cadena de frío.

- 2. Formular y testear hipótesis:** En caso de tratarse de ESAVI serio-fatales, serios, inesperados y AESI, luego de la recolección de la información, el ISP, realizará la selección de casos que serán presentados al comité de expertos “Equipo de FV de vacunas”. El ISP convocará la reunión con dicho equipo, donde se formulará y testeará la hipótesis del caso, en base a la evidencia entregada por el nivel local, y realizará la evaluación de los antecedentes.
- 3. Concluir investigación:** Se priorizará el envío de la conclusión de la investigación de los casos individuales a los notificadores primarios y a la SEREMI de Salud correspondiente, a través de un análisis colaborativo elaborado por el ISP en conjunto con el Departamento de Inmunizaciones, en el que se señalará el resultado del análisis de causalidad y se dará indicaciones para continuar con el esquema de vacunación, dando prioridad al envío de los análisis correspondientes a casos fatales y serios de relevancia clínica (por ej.: se priorizara el envío del análisis de un caso de Síndrome de Guillain Barré sobre una convulsión febril). También, en algunos casos, se podrá realizar un análisis abreviado, que contendrá el resultado de la evaluación de causalidad. Cuando se trate del análisis de un clúster, aumento de la tasa de eventos serios o falta de eficacia, desde el ISP se realizará el análisis y se emitirán los resultados de la investigación tanto al Departamento de Inmunizaciones, como a las SEREMI de Salud y a los notificadores primarios, de modo que se implementen las acciones correctivas necesarias en caso de haberse identificado un error programático u otra circunstancia prevenible. Además, en caso de ser necesario, los resultados de las investigaciones se verán reflejados en la toma de decisiones regulatorias por parte del ISP, por ej.: la

actualización de los folletos de información al paciente y profesional (precauciones y contraindicaciones, etc.) de las vacunas SARS-CoV-2 utilizadas en el país, así como la publicación de notas informativas de seguridad de vacunas e información publicada en la página web del Instituto de Salud Pública

Evaluación de causalidad de ESAVI asociados a la administración de vacunas SARS-CoV-2

La evaluación de causalidad es definida como la revisión sistemática de la información de un caso ESAVI y tiene como objetivo determinar la probabilidad de una asociación causal entre un evento adverso y las vacunas administradas¹⁴. Esta evaluación se realiza en conjunto entre el SDFV, el Departamento de Inmunizaciones y un equipo de expertos en ESAVI que, desde el año 2013, se reúne periódicamente con el objetivo de analizar estos casos.

La evaluación de causalidad de los casos individuales se realizará solo para los ESAVI que cumplan con el criterio de seriedad, priorizando la evaluación de los casos con desenlace fatal, y los serios de relevancia clínica; además, la evaluación solo se realizará una vez que se cuente con toda la información de la investigación del caso (ver tabla 1). La evaluación consiste en la revisión de la evidencia disponible, sobre la base de los antecedentes clínicos, considerando, para ello, la ventana de tiempo en la que se presenta el evento, y así asignar una “probabilidad causal”¹³.

La evaluación de causalidad de los ESAVI asociados a las vacunas en general se realiza de acuerdo a la metodología recomendada por OMS. En el caso de vacunas SARS-CoV-2, se utilizará una adaptación de esta metodología, la que se basa en un algoritmo de preguntas que se muestran a continuación¹³

1. ¿Hay evidencia determinante que indique que otras causas originaron el ESAVI?:

Se refiere a información o resultados de la investigación, incluidos historia clínica, procedimientos, resultados de exámenes, etc., que muestren la existencia de otras causas que expliquen el evento¹³. Para la evaluación de ESAVI asociados a vacuna SARS-CoV-2, será determinante poder descartar causas alternativas, considerando que, inicialmente, las vacunas serán utilizadas en población adulta, que muchas veces presentan patologías crónicas que pudieran ser la causa del evento¹⁰.

2.a ¿Hay una asociación descrita en la literatura médica, entre el ESAVI y la vacuna o la vacunación?:

Esta pregunta pretende identificar si hay evidencia científica que respalde la asociación entre el ESAVI y la vacuna¹³; no obstante, al tratarse de vacunas SARS-CoV-2, la información disponible en literatura será limitada, por lo tanto, se utilizará información de los ensayos clínicos e información publicada en las plataformas de vacunas, además de la información contenida en los Planes de Manejo de Riesgo (PMR) y los Informes Periódicos de Seguridad (IPS), elaborados por los titulares de registro sanitario¹⁰.

2.b ¿El evento estuvo dentro de la ventana de tiempo de mayor riesgo?:

Se refiere a identificar si la temporalidad con la que se generó el evento, es la temporalidad descrita en literatura para que sea plausible su asociación con la administración de la vacuna¹³. Por lo tanto, al igual que en la pregunta anterior, para las vacunas SARS-CoV-2 se utilizarán las fuentes de información señaladas¹⁰.

3. ¿Hay evidencia en contra de una asociación causal?:

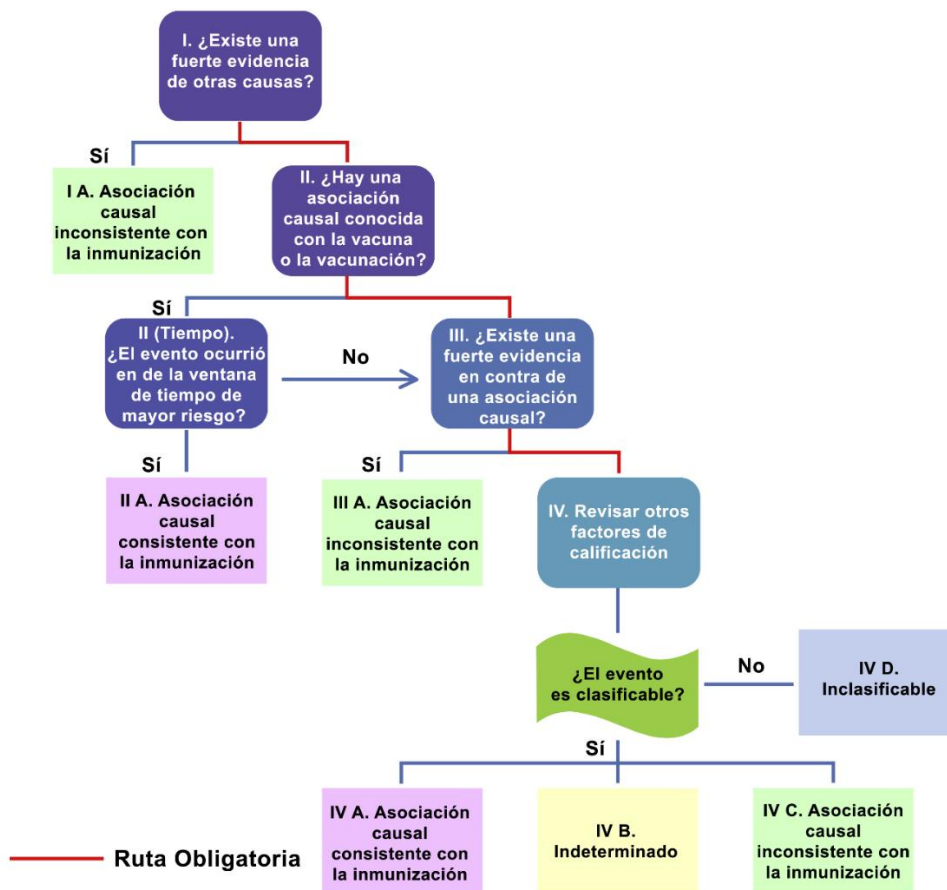
Se refiere a si, luego de una investigación realizada por organismos técnicos entendidos en la materia, se concluye que existe evidencia en contra de una asociación causal con la vacuna¹³. Para las vacunas SARS-CoV-2, es probable que no esté disponible este tipo de información, siendo necesario continuar con la evaluación de otros factores que permitan asignar causalidad.

4. ¿Existen otras consideraciones o factores a considerar que pudieron haber impactado en el desarrollo del ESAVI?:

Esta pregunta pretende identificar otros factores que son necesarios contemplar al momento de la evaluación, como por ej., la tasa basal del evento, la cual debe ser conocida no solo para los pacientes inmunizados con vacunas SARS-CoV-2, sino también para los pacientes no vacunados¹⁰, de manera de poder establecer una comparación. Además, es necesario evaluar antecedentes de salud no

considerados anteriormente (por ej. condición inmune del paciente, medicamentos que pudieron haber generado alguna interacción o sintomatología y/o inmunosupresión, patología base etc.)¹³.

Figura 1. Algoritmo recomendado por OMS, para la evaluación de casos de ESAVI, traducido desde su versión original en inglés.



Una vez aplicado el algoritmo, se puede clasificar el ESAVI en 3 categorías de causalidad¹³, las que se definen a continuación:

1. Asociación consistente con la vacuna o con el proceso de inmunización:

En esta categoría, se encuentran 4 tipos de reacciones que pudieran ser consistentes¹³:

- Reacción relacionada con el antígeno o con alguno de los componentes de la vacuna.
- Reacción relacionada con un defecto de calidad de la vacuna.
- Reacción relacionada con error de la inmunización.
- Reacción relacionada con ansiedad a la inmunización. Para las vacunas SARS Cov-2, esta clasificación debe ser especialmente considerada ya que se puede producir un incremento de reportes de ansiedad y/o respuestas relacionadas con el estrés por la inmunización, considerando que las vacunas serán utilizadas en adolescentes y adultos jóvenes, cuyo grupo etario presenta una mayor incidencia de este tipo de eventos¹⁰.

2. Indeterminado con la vacuna o con el proceso de inmunización:

En esta categoría, se encuentran 2 tipos de reacciones:

- La relación temporal es consistente, pero hay insuficiente evidencia definitiva de una relación causal con la vacuna¹³.
- Los factores determinantes para la clasificación muestran contradicciones y no son consistentemente favorables a una asociación causal con la vacunación¹³.

3. Asociación causal inconsistente con la vacuna o con el proceso de inmunización:

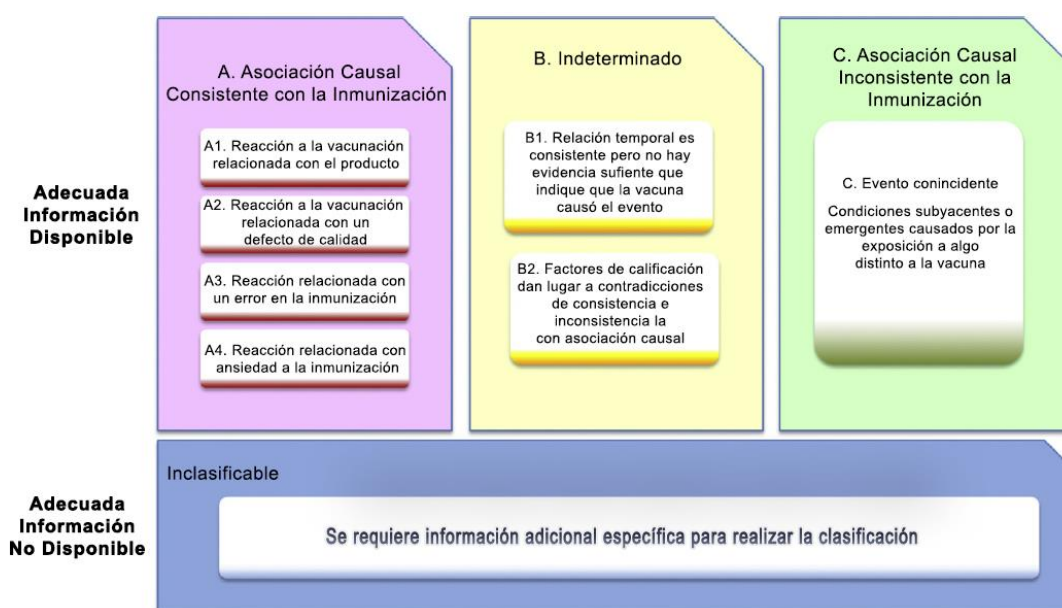
En esta categoría se clasifican los casos en los cuales no existe una asociación con la vacuna o el proceso de inmunización, y la causa del ESAVI es por una razón diferente, ya sea por la patología de base, una enfermedad concomitante, o un evento coincidente temporalmente¹³.

Inclasificable:

No es una categoría de causalidad como tal, sino un estado en el que se clasifica un reporte cuando no existen antecedentes suficientes que permitan asignarle una categoría de causalidad, en la cual se debiera identificar la información específica que hace falta para asignarle una categoría de causalidad en el futuro¹³.

La figura 2, muestra las categorías de causalidad de acuerdo al algoritmo recomendado por OMS, para la evaluación de casos de ESAVI¹³.

Figura 2. Categorías de causalidad de acuerdo al algoritmo recomendado por la OMS, para la evaluación de ESAVI.



Solicitud de Informes Periódicos de Seguridad y Planes de Manejo de Riesgo para Vacunas SARS-CoV-2 a los Titulares de Registros Sanitarios.

Ante la necesidad de adoptar decisiones oportunas y efectivas para el manejo de la pandemia, las Agencias Reguladoras Nacionales (ARN) deben elaborar estrategias que permitan, no solo garantizar el acceso a vacunas contra enfermedades, sino, también, asegurar su eficacia, seguridad y calidad. Por ello, es necesaria la revisión de los requisitos regulatorios y los mecanismos de vigilancia posteriores a la autorización de uso de vacunas y otro tipo de medicamentos destinados a controlar la pandemia. En este sentido, el ISP, en su rol de ARN, ha determinado desarrollar un plan de vigilancia destinado al monitoreo de la seguridad de vacunas SARS-CoV-2, que incluye, como instrumento clave de apoyo a la vigilancia postcomercialización, la solicitud de presentación de Informes Periódicos de Seguridad (IPS) y Planes de Manejo de Riesgos (PMR) para estas vacunas. Estos últimos documentos deberán ser elaborados por los TRS de las vacunas y presentados ante el ISP, en el momento en que esta autoridad, conforme al marco legal vigente, así lo determine; pudiendo ser requeridos al momento de solicitar el rcontraegistro sanitario y/o la autorización de uso o en el periodo postcomercialización¹⁴.

Informes Periódicos de Seguridad

Los IPS son documentos preparados por el TRS, cuya finalidad es mantener actualizada la información de seguridad de un medicamento y que, entre otros elementos, contiene información de las sospechas de reacciones adversas de las que se haya tenido conocimiento en el periodo de referencia, así como una evaluación científica actualizada y periódica del balance beneficio-riesgo del medicamento¹⁵.

En situaciones normales, la periodicidad de presentación de IPS se establece en periodos semestrales, anuales o quinquenales y corresponde a una condición de aprobación de comercialización, que se establece principalmente para medicamentos innovadores o cualquier otro que la ARN por razones de seguridad determine, conforme a la normativa vigente¹⁵.

La disposición de estos documentos permitirá un análisis más acabado y oportuno de las señales de seguridad derivadas del uso de vacunas SARS-CoV-2¹.

Para vacunas SARS-CoV-2, atendida la necesidad de disponer y fortalecer prontamente los datos de seguridad de las mismas, una periodicidad semestral puede ser demasiado extensa para permitir la evaluación de la seguridad de una vacuna para la que se esperan altos niveles de exposición en un corto período de tiempo. Por esta razón, y considerando las recomendaciones internacionales^{10,16}, el ISP solicitará la presentación de Informes de seguridad mensuales resumidos que se presentarán con una mayor frecuencia que los IPS estándar. Estos incluirán, entre otros aspectos, información sobre sospechas de reacciones adversas notificadas, incluidos AESI y datos de ventas. La presentación de los informes de seguridad resumidos mensuales, no reemplaza la presentación habitual de los IPS, solo la complementa.

El ISP puede volver a evaluar en cualquier momento la necesidad de continuar con la presentación de dichos informes, basándose en la evidencia disponible de la postcomercialización para cada vacuna.

Los IPS deben ser enviados al SDFV del ISP, siempre en formato digital y con su resumen ejecutivo en idioma español a través de las vías establecidas y conforme a lo dispuesto en el Instructivo para la elaboración de IPS aprobado por las resoluciones 108/13 y 2741/13.

No se ha determinado un formato especial para la elaboración de los IPS mensuales, sin embargo, de acuerdo los lineamientos internacionales, se espera que cuenten con la siguiente información mínima^{16,17}:

- Resumen ejecutivo.
- Intervalo y número acumulativo de notificaciones, en general, por grupos de edad y en poblaciones especiales (por ejemplo, mujeres embarazadas).
- Intervalo y número acumulativo de informes por HLT (del inglés High Level Terms, Términos del nivel alto) y SOC (sistema órgano clase).

- Informes de notificaciones individuales por país.
- Datos de exposición, estratificados por país y por grupos de edad.
- Cambios en la información de seguridad de referencia en el intervalo de tiempo.
- Señales continuas y cerradas en el intervalo de tiempo.
- Problemas de seguridad relacionados con AESI o abordados en el PMR: números de reportes y casos relevantes, incluido el análisis de desproporcionalidad de casos (análisis de observados / esperados).
- Informes fatales: números y casos relevantes, incluido el análisis realizado.
- Consideraciones beneficio/ riesgo.

En el IPS simplificado solo se deben incluir los datos notificados de forma espontánea. El informe debe contener tablas de datos agregados.

Todos los IPS simplificados deberán ser enviados en idioma español o inglés, a través del correo electrónico cenimef@ispch.cl; en cualquier caso, el resumen ejecutivo deberá redactarse siempre en idioma español.

Plan de manejo de Riesgos

Es un documento preparado por el TRS para ser presentado ante la ARN, cuya finalidad es especificar los riesgos relevantes de un medicamento y establecer un plan para la realización de las actividades de farmacovigilancia necesarias a fin de identificar los riesgos, caracterizarlos, cuantificarlos y, en caso necesario, someterlos a un programa específico de prevención o minimización de dichos riesgos¹⁵. La solicitud de un PMR para vacunas pandémicas cobra especial relevancia, porque la autorización de uso ocurrirá en un escenario donde la evidencia científica y datos de seguridad son limitados y, por lo tanto, no se puede valorar adecuadamente la relación beneficio/ riesgo en las condiciones de uso reales¹⁶.

En el PMR estarán consideradas las actividades de monitoreo relacionadas con el perfil de seguridad, el tipo y vía de notificación de eventos adversos, así como las medidas adicionales que requieran una intervención mayor. Estas pueden incluir la realización de estudios post-comercialización adicionales, el monitoreo de eventos adversos específicos, el seguimiento a poblaciones particulares, la implementación de mecanismos de comunicación e interacción con profesionales sanitarios, entre otras medidas de minimización de riesgo. Serán de especial importancia la estandarización de los datos de las actividades y los acuerdos que se establezcan entre la ARN y el TRS sobre el momento y plazo para su presentación. Estas consideraciones serán de especial relevancia en el contexto de una nueva vacuna, dado que la vigilancia estará dirigida a características detectadas durante el desarrollo clínico¹.

Conforme al marco legal vigente (DS N°3/2010 y la Norma General Técnica N° 140/2012), la solicitud de un PMR a un TRS podrá ser establecida en la fase previa a la obtención del registro sanitario, cuando se opte por el procedimiento de registro acelerado y el PMR esté contemplado dentro de los antecedentes a entregar al ISP; o podrá ser solicitado mediante resolución fundada, y en casos calificados, a productos correspondientes a moléculas introducidas por primera vez en el mercado, productos biotecnológicos y productos similares a productos innovadores que ya cuenten con el requerimiento de presentación de PMR. Además, se podrá realizar la solicitud de PMR para los productos que soliciten el uso provisional sin registro sanitario, mediante el artículo N° 99 de la Ley 20.724¹⁵

El ISP ha puesto a disposición de los TRS el [Instructivo de Farmacovigilancia para la elaboración de los Planes de Manejo de Riesgo \(PMR\)](#), que tiene como 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 ISP¹⁵.

El plan de manejo de riesgos deberá ser enviado al Subdepartamento Farmacovigilancia, siempre en formato digital y en idioma español, a través del correo cenimef@ispch.cl o por oficina de partes. El plazo para su presentación será determinado conforme a la instancia y momento en el que se solicite la exigencia¹⁵.

Los PMR de vacunas SARS-CoV-2, deberán colocar especial atención en los siguientes aspectos:

1. **Aspectos a considerar en sección de Especificaciones de seguridad**¹⁶

Riesgos identificados: Puede no aplicar la descripción de Riesgos identificados.

Riesgos potenciales: Se debe incluir una lista bien justificada de riesgos potenciales importantes para los cuales exista evidencia, y no una lista completa de todos los riesgos teóricos para las vacunas en general. Dichos riesgos potenciales podrían incluirse en la lista de AESI que deben seguirse mediante actividades de farmacovigilancia de rutina y adicionales.

Información faltante: Se entiende que los ensayos clínicos pueden tener criterios de exclusión que pueden dar lugar a que ciertas subpoblaciones no se incluyan en las investigaciones clínicas; no todas estas subpoblaciones constituirán necesariamente información faltante.

2. **Aspectos a considerar en sección Plan de Farmacovigilancia**¹⁶

Actividades de Farmacovigilancia de rutina: Descripción detallada de actividades que incluyen: detección de señales, gestión de notificaciones de ESAVI, lista de AESI de interés, cuestionarios de seguimiento específico de AESI, periodicidad de IPS. Los desafíos relacionados con las restricciones durante la pandemia (ej.: debido al distanciamiento social o los recursos médicos limitados) o al volumen de informes de ESAVI que deben procesarse (ej.: asociados con una campaña de vacunación masiva) deben considerarse y reflejarse en el PMR.

Actividades de Farmacovigilancia adicionales: La continuación de la vigilancia de la seguridad de los ensayos clínicos en curso debe ser una prioridad e incluirse como actividades adicionales de farmacovigilancia. Analizar si, además de los ensayos clínicos en curso o planificados, se requiere un estudio de seguridad observacional posterior a la autorización (PASS, por sus siglas en inglés).

3. **Aspectos a considerar en la sección plan de minimización de riesgos**

Se ha acordado que, en principio, las actividades de minimización de riesgos de rutina (folletos de información o ficha técnica) podrían ser suficientes para minimizar los riesgos del producto. Sin embargo, los titulares deben considerar la posibilidad de facilitar la difusión de la información del producto a través de canales de comunicación en línea disponibles públicamente.

Para concluir, recordamos que, en el posible escenario de autorización de emergencia, cobra gran importancia el cumplimiento de los plazos en los que los TRS deben realizar la notificación y el análisis de las sospechas de eventos adversos; la actualización permanente de la evidencia de los estudios que se encuentren en curso, la presentación y actualización de los IPS y PMR; y las modificaciones pertinentes en las condiciones de autorización y los folletos de información al paciente y profesional, en función de la evidencia que se encuentre disponible¹.

Referencias:

1. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Vigilancia posterior a la autorización de productos médicos durante una emergencia pandémica. Julio de 2020. [Internet]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52513/OPSHSSMTCOVID-19200026_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y.
2. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Resumen sobre avances en el desarrollo de vacunas contra la COVID-19. abril 2020. [Internet]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52275/OPSFPLIMCOVID-19200009_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
3. Ministerio de Salud (MINSAL). Decreto Supremo N° 3. Aprueba Reglamento Del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano. Chile; 2010.
4. Ministerio de Salud (MINSAL). Resolución N° 1287. Modifica Plazo para Presentar ante el ISP las Sospechas de Reacciones Adversas por los Titulares de Registro Sanitarios. Chile; 2012.
5. Ministerio de Salud (MINSAL). Resolución N° 1651. Modifica la Resolución Exenta N°1287, del 24 de mayo de 2012, que Modifica el Plazo para Presentar ante el ISP las Sospechas de Reacciones Adversas por los Titulares de Registro Sanitario. Chile; 2015.
6. Ministerio de Salud (MINSAL). Resolución N° 381. Aprueba la Norma General Técnica N°140 “Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Productos Farmacéuticos de Uso Humano”. Chile; 2012.
7. Instituto de Salud Pública (ISP). Notificación de Reacción Adversa a Medicamentos y Eventos Supuestamente Atribuibles a Vacunación e Inmunización. Disponible en: <http://www.ispch.cl/anamed /farmacovigilancia 1/nram>.
8. World Health Organization (WHO). Global manual on surveillance of adverse events following immunization. 2014. [Internet]. Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/publications/Global_Manual_revised_12102015.pdf?ua=1.
9. Brighton Collaboration. Brighton Collaboration Publications and Related Tools. Disponible en: <https://brightoncollaboration.us/category/pubs-tools/>.
10. World Health Organization (WHO). COVID-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual. [Internet]. Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Module_AEFI.pdf?ua=1
11. Ministerio de Salud (MINSAL). Resolución exenta N° 470. Aprueba la norma General Técnica N°100, “norma y procedimientos para el registro de las auditorias de muertes maternas, fetales e infantiles”. Chile; 2012.
12. Ministerio de Salud (MINSAL). Resolución exenta N° 916. Aprueba la Norma General Técnica N°100, “norma y procedimientos para el registro de las auditorias de muertes maternas, fetales e infantiles. Chile; 2007.
13. World Health Organization (WHO). Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI). 2nd edition. 2018. [Internet]. Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/publications/gvs_aefi/en/.
14. The European Medicines Agency (EMA). The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). The Heads of Medicines Agencies (HMA). European Strategy for Influenza A/H1N1 Vaccine Benefit-Risk Monitoring. 2009.
15. Instituto de Salud Pública. Farmacovigilancia de Industria Farmacéutica [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://www.ispch.cl/anamed /farmacovigilancia 1/industria>.
16. European Medicines Agency (EMA). Consideration on core requirements for RMPs of COVID-19 vaccines [Internet]. 2020 [citado 23 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/consideration-core-requirements-rmps-covid-19-vaccines_en.pdf.
17. European Medicines Agency (EMA). Pharmacovigilance Plan of the EU Regulatory Network for COVID-19 Vaccines [Internet]. 2020 [citado 23 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/pharmacovigilance-plan-eu-regulatory-network-covid-19-vaccines_en.pdf

Anexo 1. Eventos de Especial Interés asociados a la administración de las vacunas SARS-CoV-2

Los AESI, son aquellos eventos de importancia médica preidentificados y predefinidos que tienen el potencial para asociarse causalmente con la administración de la vacuna y que necesitan ser monitoreados cuidadosamente y confirmados por estudios específicos adicionales¹.

Los AESI asociados a la administración de las vacunas SARS-CoV-2, han sido definidos por organismos internacionales que trabajan en seguridad de vacunas. Estos eventos fueron seleccionados en base a los siguientes fundamentos^{1,2}:

1. Asociación comprobada con la inmunización que abarca varias vacunas diferentes.
2. Asociación comprobada con la vacuna que teóricamente podría ser cierta para las vacunas de la Coalición para las Innovaciones en Preparación ante Epidemias (CEPI) en desarrollo.
3. Preocupación teórica basada en la inmunopatogénesis.
4. Preocupación teórica relacionada con la replicación viral durante la enfermedad de tipo salvaje.
5. Preocupación teórica porque se ha demostrado en un modelo animal con una o más plataformas de vacuna candidatas.

A continuación, se muestran los AESI relevantes para las vacunas SARS-CoV-2, se debe tener en cuenta, que no todos los AESI descritos en la lista poseen actualmente definiciones de caso desarrolladas por Brighton Collaboration (BC). Esta que es una colaboración internacional de expertos científicos que desarrollan criterios de inclusión y exclusión que permiten la clasificación de un evento que se sospecha pudiera estar asociado a la vacunación de acuerdo a su nivel de certeza diagnóstica. La tabla 1, contiene los AESI relevantes asociados a las vacunas SARS-Cov-2, junto con el enlace para acceder a las definiciones de casos disponibles, actualmente BC está trabajando en el desarrollo de las definiciones de casos faltantes^{1,2}.

Tabla 1. AESI relevantes para las vacunas SARS-CoV-2

Sistema	AESI asociado a la administración de vacunas SARS-CoV-2	Definición de casos de BC disponible
Inmunológico	Aumento de la enfermedad después de la vacunación	Sí https://brightoncollaboration.us/vaed/
	Síndrome inflamatorio multisistémico en niños	No
	Anafilaxia	Sí 10.1016/j.vaccine.2007.02.064
	Artritis aséptica aguda	Sí 10.1016/j.vaccine.2017.08.087
Respiratorio	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)	No
Cardíaco	Lesión cardíaca aguda que incluye: <ul style="list-style-type: none"> • Microangiopatía • Insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico • Miocardiopatía por estrés • Arteriopatía coronaria • Arritmia • Miocarditis, pericarditis 	No

Hematológico	Trastorno de la coagulación • Trombosis venosa profunda • Embolia pulmonar • Accidente cerebrovascular • Isquemia de extremidades • Enfermedad hemorrágica	No
	Trombocitopenia	Sí 10.1016/j.vaccine.2007.02.067
Renal	Falla Renal Aguda	No
Gastrointestinal	Falla Hepática Aguda	No
Neurológico	Síndrome de Guillain-Barré	Sí 10.1016/j.vaccine.2010.06.003
	Anosmia, ageusia	No
	Convulsión generalizada	Sí 10.1016/j.vaccine.2003.09.008
	Meningitis Aséptica	Sí
	Meningoencefalitis	Sí 10.1016/j.vaccine.2007.04.060
	Encefalomiелitis diseminada aguda	Sí 10.1016/j.vaccine.2007.04.060
Dermatológico	Lesiones similares a sabañones	No
	Vasculitis cutánea de un solo órgano	Sí 10.1016/j.vaccine.2016.09.032
	Eritema multiforme	No
	Alopecia	No

Referencias:

1. World Health Organization (WHO). COVID-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual. Module: Monitoring and responding to adverse events of special interest (AESIs) [Internet]. Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Module_AEFI.pdf?ua=1
2. Safety Platform for Emergency vaccines (ASPEC). SO1-D2.0 Addendum to SO1-D2.2 & 2.3 Landscape Analyses Priority Tiers for All CEPI Vaccine Development Adverse Events of Special Interest (AESI). V2.0 - September 9, 2020. [Internet]. Disponible en: https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2020/11/SPEAC_SO1_2.2_2.3-SO2-D2.0_Addendum_AESI-Priority-Tiers-Aug2020-v1.2.pdf