

Los nuevos desafíos de la farmacovigilancia en España

Carvajal A

Desde el año 1984 en que dan comienzo de manera organizada y sistemática las tareas de farmacovigilancia en España, se ha conseguido articular una red que abarca todas las comunidades autónomas y se ha desarrollado además una normativa legal en materia de farmacovigilancia y de seguridad de medicamentos. Esta red conforma el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H), y ha demostrado durante estos años una gran capacidad para detectar problemas de seguridad relevantes asociados al uso de los medicamentos. Sin duda ésta ha sido la base para la adopción de numerosas e importantes medidas reguladoras al respecto (ver en www.aemps.es). Pero la red de farmacovigilancia no sólo ha identificado riesgos asociados a ciertos medicamentos sino que también ha sabido entrar en contacto con los profesionales sanitarios, recabar su colaboración y transmitir a esos mismos profesionales y a toda la población, un mensaje de contención y de prudencia en relación con el uso de los medicamentos, muy necesario en nuestro contexto sanitario.

Los desafíos son las tareas difíciles a las que debemos enfrentarnos; de tal modo que su dificultad estriba, cuando se trata sobre todo de tareas que habrán de abordarse en los próximos años, en su parcial o su total desconocimiento. A pesar de ello, el desarrollo inicial del sistema de farmacovigilancia, su evolución posterior y su funcionamiento actual, junto con los equivalentes

de los sistemas de otros países, nos pueden poner sobre la pista de los retos que se deben plantear y superar, no sólo para mantener nuestra labor actual encaminada a procurar una mayor seguridad para los pacientes en relación con los medicamentos, sino para que esa tarea obtenga las cotas de excelencia que todos deseamos para nuestro sistema sanitario.

Si reparamos en que el objetivo último de la farmacovigilancia es el de minimizar los riesgos asociados al uso de los medicamentos, una visión amplia de esta actividad nos permite comprender que los riesgos no son sólo las reacciones adversas asociadas a un único medicamento. A estas reacciones, habría que añadir las consecuencias derivadas de las interacciones entre los distintos medicamentos y de estos con los alimentos, las intoxicaciones, los errores de medicación y la falta de eficacia –esta última también debe ser considerada como problema–. Pero además, y con una visión amplia y actual, deberían considerarse los problemas ocasionados a nuestro entorno: tanto los que se ocasionan en el proceso de fabricación¹ como en el proceso de desecho de los medicamentos²; no resulta descabellado pensar hoy en día que los daños que se infligen al medioambiente pueden afectar a la población en un momento dado. Mención aparte merecerían las consecuencias de su uso inapropiado³.

Aun aceptando las limitaciones propias y de la tarea en sí de anticipar los desafíos de la farmacovigilancia, se pueden entrever cuatro áreas o espacios en los que habremos de enfrentar esas nuevas tareas y los nuevos retos: los problemas derivados del uso de nuevas moléculas medicamentosas con características distintas a las habituales –los fármacos biológicos y los biosimilares–; el nuevo marco legislativo y social, las nuevas fuentes de datos y los nuevos análisis y, finalmente aunque no menos importante, la incorporación de la investigación. En la práctica, las cuatro áreas de expansión o de actividad que se proponen tienen sus conexiones y no pueden concebirse por separado. Dos de ellas resultan inevitables: los nuevos fármacos derivados de la biotecnología y las nuevas fuentes de datos son ya una realidad. Sin embargo, el sentido de las nuevas normas y la forma en que se dé satisfacción a las expectativas de la sociedad, al igual que la incorporación a la investigación, serán decisiones que compete adoptar a todos los involucrados en la farmacovigilancia, en particular a los responsables de las políticas sanitarias en este campo, y que marcarán el sentido futuro de esta actividad en España.

1. Nuevos medicamentos biotecnológicos y consecuencias no contempladas

En la actualidad la mayor parte de los medicamentos se obtienen por síntesis química. A partir de 1982 en que se introduce en el mercado una nueva insulina sintetizada mediante ingeniería genética⁴, un número creciente de medicamentos se obtiene por procedimientos distintos, a partir de especímenes biológicos. Desde esa fecha, más de 250 medicamentos biológicos distintos han sido aprobados en Estados Unidos o en Europa, el 22% de todas las nuevas moléculas aprobadas en el año 2006⁵. En Estados Unidos, las ventas de estos productos muestran un crecimiento anual del 20% frente a un crecimiento del 6% al 8% del resto del mercado farmacéutico⁶ y se ha estimado que, para el año 2010, la mitad de los medicamentos aprobados será de origen biológico⁷. Los medicamentos biológicos son productos que contienen proteínas obtenidas mediante técnicas de ADN recombinante y que provienen de líneas de células que han sido modificadas genéticamente: *Escherichia coli*, células de ovario de hámster chino, etc. Estos productos incluyen en la actualidad citocinas, hormonas, factores de coagulación, anticuerpos monoclonales, vacunas y tratamientos basados en tejidos o células. El origen biológico de estos productos es precisamente lo que complica su síntesis y purificación así como su almacenamiento. Mientras que los medicamentos tradicionales, obtenidos mediante síntesis química, suelen ser estables, la regla de las moléculas de origen biológico es su inestabilidad, complejidad y heterogeneidad; así por ejemplo, las moléculas sintetizadas por las células pueden variar su grado de glucosilación; pueden introducirse modificaciones no previstas en el proceso de extracción y purificación desde las células o desde el propio medio de cultivo y, finalmente, también en el proceso de formulación y almacenamiento. Existe, por tanto, la posibilidad de que se produzcan impurezas durante cualquiera de los pasos de la fabricación de estos nuevos medicamentos; de tal modo que, en la práctica, la inmunogenicidad es el problema de seguridad más importante de estos productos.

Aunque en la mayor parte de los casos las respuestas alérgicas que aparecen no presentan mayores problemas, en otros casos estas respuestas revisiten una enorme gravedad y se asocian a una elevada letalidad. En general,

pueden producirse dos tipos de respuesta de inmunidad; la primera, debida a la producción de anticuerpos por los linfocitos T, tendría lugar de manera rápida y neutralizaría los efectos de la medicación; la segunda respuesta, de instauración más lenta, estaría mediada por linfocitos B, y en este caso se producirían anticuerpos frente a proteínas endógenas debido al efecto inmunomodulador de estos medicamentos biológicos.

Desde la introducción de estas nuevas moléculas se han observado distintos tipos de reacciones inmunogénicas; no obstante, la aparición de aplasia pura de hematíes ha sido el episodio más notable y más difundido de este tipo de reacciones y ha obligado a revisar los procedimientos de síntesis y las condiciones de uso de los medicamentos biológicos. En un periodo de pocos años se identificaron numerosos casos de esta complicación rara en pacientes en los que se utilizaba eritropoyetina humana de origen recombinante para tratar la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica⁸. Los periodos de latencia entre la administración de la eritropoyetina y la aparición de la anemia oscilaron entre 3 y 67 meses; en todos los pacientes se identificó la presencia de anticuerpos anti-eritropoyetina. Este problema se dio exclusivamente con una de las formulaciones de esta sustancia en la que la albúmina sérica humana se sustituyó por polisorbato 80 y glicina.

Si bien la aplasia pura de hematíes ha sido una de las reacciones mejor documentadas y más difundidas de las que producen estos productos, esta reacción no ha sido la única. Otras reacciones inmunológicas o por alteraciones de la inmunidad de características muy diversas, a veces sorprendentes, también han sido descritas (tabla 1); este sería el caso de la leucoencefalopatía focal progresiva –una enfermedad devastadora que incapacita y mata a los pacientes– que ha provocado la retirada del efalizumab (Raptiva®), un anticuerpo monoclonal para el tratamiento de la psoriasis⁹.

En un estudio llevado a cabo para conocer las medidas reguladoras motivadas por problemas de seguridad suscitados por los medicamentos biológicos se revisaron 174 medicamentos de este tipo aprobados por los Estados Unidos o en la Unión Europea entre enero de 1995 y junio de 2007¹⁰. Entre enero de 1995 y junio de 2008 se adoptaron 82 medidas reguladoras relacionadas con la seguridad para 41 de estos medicamentos (24% del total). De las 82 medidas, 63 fueron cartas de advertencia para los profesionales sanitarios y 19 fueron advertencias del tipo “black box warning”; ninguno de los medicamentos se

Tabla 1.
Reacciones asociadas al uso de medicamentos biológicos que han motivado intervenciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (www.aemps.es)

Producto	Indicaciones	Reacción a considerar	Medidas adoptadas
Vacuna frente al virus del papiloma humano, Gardasil®	Prevención de las lesiones genitales precancerosas, cáncer cervical y verrugas genitales externas provocadas por 4 tipos del virus del papiloma humano	Convulsiones	Subrayar la seguridad de la vacuna y recordar que la aparición de síncope puede acompañarse de este tipo de convulsiones (16 y 19 de febrero de 2009)
Natalizumab, Tysabri® (anticuerpo humanizado recombinante –anti $\alpha 4$ integrina–)	Esclerosis múltiple remitente-recidivante en pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con interferón beta	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	Recordar a los profesionales sanitarios las medidas de precaución al respecto (14 de agosto de 2008)
Epoetinas	Anemia en la insuficiencia renal crónica	Incremento de la morbilidad cardiovascular y mortalidad global	Fijar como objetivo que los niveles de hemoglobina no superen los 12 g/dl (27 de junio de 2008)
Insulina inhalada, Exubera®	Diabetes	Cáncer de pulmón	Recordar a los profesionales sanitarios las medidas de precaución al respecto; retirado en septiembre de 2008 (17 de junio de 2008)
Hormona de crecimiento	Déficit de la hormona	Uso indebido	Paso a uso hospitalario (25 de abril de 2005)
Epoetina alfa, Eporex® / Epopen®	Anemia en la insuficiencia renal crónica	Aplasia pura de hematíes	Contraindicar la vía subcutánea (2 de diciembre de 2002)
Palivizumab, Synagis® (anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado)	Enfermedades respiratorias graves por el virus respiratorio sincitial en niños	Anafilaxia	Recordar a los profesionales sanitarios las medidas de precaución al respecto (2 de diciembre de 2002)
Infliximab, Remicade® (anticuerpo monoclonal quimérico)	Enfermedad de Crohn y artritis reumatoide	Aumento del riesgo de infecciones, especialmente tuberculosis	Realización previa al tratamiento de las pruebas para identificar la tuberculosis; en caso de que aparezca, tratamiento adecuado (4 de febrero de 2002)

retiró del mercado. La mayoría de las medidas se tomaron durante los cinco años siguientes a la aprobación (71%); el tiempo promedio hasta que se tomó una medida reguladora fue de 3,7 años. Se observó también, lo que resulta alentador, que los primeros medicamentos biológicos tenían más probabilidades de haber sido sometidos a medidas reguladoras que los que se comercializaron con posterioridad. Los medicamentos biológicos aparecen asociados a un mayor número de medidas reguladoras cuando se comparan con los no biológicos¹¹.

En resumen, los medicamentos biológicos en general se asocian a un mayor número de problemas; estos problemas revisten un carácter distinto a los habituales. Parece, pues, que el necesario seguimiento de estas sustancias exige nuevas estrategias y nuevos conocimientos; estos conocimientos se refieren tanto a la propia naturaleza de los medicamentos biológicos como a la fisiopatología de las complicaciones graves que aparecen con su uso y que en ocasiones constituyen un verdadero desafío para su correcta identificación. Cabría añadir que la caducidad de las patentes de estos productos ha dado lugar a la aparición de los llamados biosimilares que no guardan un paralelismo con los genéricos y que exigen la comprobación de su eficacia y su seguridad¹².

2. Un nuevo marco legislativo y social

Tanto en la Unión Europea como en Estados Unidos se debaten e implementan nuevas medidas legislativas encaminadas a una mayor protección a los pacientes de los riesgos de los medicamentos. En parte, la adopción de este tipo de medidas se produjo como consecuencia de los avatares de la retirada del mercado del rofecoxib (Vioxx®) debido al riesgo de efectos cardiovasculares^{13,14} y también como consecuencia de un mayor compromiso con la seguridad de los pacientes¹⁵. Existe la percepción de que no se dispone de suficiente información sobre la seguridad de los medicamentos y de que, en todo caso, la información de que se dispone y se suministra, es una información interesada que adolece de parcialidad^{16,17}. Es urgente por tanto una mayor transparencia a este respecto.

Las limitaciones del sistema actual de desarrollo de los medicamentos son bien conocidas: este sistema no es capaz de detectar las reacciones adversas de

baja incidencia ni las reacciones que ocurren en pacientes distintos a los pacientes incluidos en los ensayos clínicos. Debido a esto, el 51% de los medicamentos autorizados en Estados Unidos deben introducir cambios en la ficha técnica¹⁸ y entre un 3% y un 4% son retirados del mercado¹⁹. Se ha propuesto como solución, arbitrar un periodo de aprobación condicional para los medicamentos durante el cual se incluiría en el etiquetado una advertencia sobre el limitado número de pacientes en el que se habría experimentado el fármaco que sólo desaparecería cuando el número se incrementara y pasara de 3.000 a 30.000 o 300.000 pacientes, dependiendo de los fármacos²⁰. Si se llevara a cabo, esto significaría que durante este periodo habría que poner en marcha programas “ad hoc” de Farmacovigilancia; esto plantea un reto a la hora de elegir los métodos más adecuados y, sin ninguna duda, una nueva carga de trabajo.

Por otra parte, los cambios sociales experimentados en las sociedades más avanzadas que incluyen una mayor conciencia de los propios derechos exigen un esfuerzo a las administraciones para lograr una mayor transparencia; en este contexto se enmarcan las directivas de la EMA para hacer pública la información sobre reacciones adversas recogidas por los sistemas de Farmacovigilancia; esta será una de las tareas que, de forma inmediata y con resolución, ha de abordar el SEFV-H. A esto, y por motivos similares, habría que añadir la organización de la notificación por parte de los propios pacientes. Al margen de la posible utilidad de esta información, esto les otorgaría un mayor protagonismo en relación con su enfermedad y, en definitiva, con su destino, respetaría el principio de autonomía que debe regir sus decisiones y contribuiría a reforzar la calidad y la cohesión del sistema sanitario. La relación con la prensa, el deber de informar con celeridad y franqueza. La aceptación, en fin, del control público, serán todos ellos asuntos que habrá que abordar antes o después.

3. Nuevas fuentes, acceso y análisis de los datos

Además de las bases de datos sobre reacciones adversas conocidas en nuestro medio (FEDRA, Eudravigilance, Vigibase), se dispone en la actualidad de otras bases de datos, capaces de interrelacionarse, con una amplia y detallada información sobre un gran número de pacientes y cuyo acceso se facilitará cada

vez más²¹. También se están desarrollando otros sistemas telemáticos accesibles en Internet que pueden transformar tanto la recogida como el uso de las historias clínicas (ver experiencia de Google Health²²⁻²⁴). Por otra parte, las nuevas y potentes herramientas para llevar a cabo el análisis de los datos serán el complemento necesario a la información de esas grandes bases de datos y permitirán la identificación y el estudio de nuevas señales sobre problemas de medicamentos²⁵. La facilitación del acceso a innumerables fuentes de información y opinión, unido al aumento exponencial de la capacidad de cálculo y de transmisión de datos, será una ayuda inestimable para llevar a cabo las tareas de Farmacovigilancia.

4. Incorporar la investigación

La investigación en materia de seguridad de medicamentos abarca un espectro amplio que va desde la investigación epidemiológica (farmacoepidemiología) hasta la investigación experimental en distintos niveles, incluido el molecular. Si bien algunos grupos vinculados al SEFV-H realizan una actividad investigadora de manera habitual, esta no es la tónica general, ni tampoco el sistema mismo está concebido u organizado como un dispositivo investigador. La investigación no debe ser considerada con recelo, como si fuera un refinamiento de dudosa utilidad que llevan a cabo unos pocos con propósitos desconocidos. La investigación, por el contrario, debe ser concebida como una actividad imprescindible y como tal debería estar integrada en nuestro trabajo habitual. Identificar los riesgos de los medicamentos, conocer su magnitud y desentrañar los mecanismos por los que se producen las reacciones adversas no debería dissociarse de la actividad reguladora: cuanto mejor y más detallada sea la calidad y el rigor de los datos que se recogen y que se generan, cuanto mejor la elaboración que se haga de esos datos, mejor se hará la toma de decisiones.

No existe en el ámbito de la Farmacovigilancia en España una articulación de la investigación que aproveche los recursos existentes; las iniciativas llevadas a cabo hasta ahora no han tenido continuidad. El refuerzo de las tareas de Farmacovigilancia con la actividad investigadora beneficiará sin duda a nuestro sistema regulador, al sistema sanitario y a los pacientes individuales. Así parece haberlo entendido la Agencia Europea del Medicamento al imple-

mentar la red de investigación ENCePP²⁶ (European Network of Centres of Pharmacovigilance & Pharmacoepidemiology).

Aunque se han desarrollado numerosas experiencias e iniciativas de investigación conjunta en Europa en materia de Farmacovigilancia y farmacoepidemiología, son pocas las redes estables que se han constituido hasta ahora. La red organizada para llevar a cabo el proyecto Eudragene sobre el conocimiento de las bases genéticas de algunas reacciones adversas^{27,28} y la red ENCePP, previamente mencionada, aunque de naturalezas muy distintas, constituyen dos ejemplos de iniciativas de investigación en el campo de la Farmacovigilancia. El proyecto Eudragene pretende crear un recurso de acceso libre a los investigadores, donde se disponga de la información genética de los individuos que hayan presentado ciertas reacciones adversas de interés. La posibilidad de realizar estudios de asociación entre distintas variantes genéticas y determinadas reacciones adversas resulta de un gran interés por cuanto nos puede ayudar a identificar a los individuos susceptibles de padecer una reacción adversa mediante la realización de pruebas genéticas sencillas. Los estudios recientemente publicados sobre marcadores genéticos asociados con un mayor riesgo de presentar reacciones adversas, suponen un enorme aliento a la investigación en este campo (tabla 2).

Tabla 2.
*Marcadores genéticos que pueden predecir la aparición de reacciones adversas relevantes*²⁹⁻³²

Variante genética	Fármaco	Reacción
TPMT	Azatioprina y 6-mercaptopurina	Mielodepresión
UGT1A1*28	Irinotecan	Neutropenia
CYP2C9*3	Anticoagulantes orales	Hemorragias
VKORC1		
CYP2D6	Antidepresivos tricíclicos	Toxicidad inespecífica
HLA-B*5701	Abacavir	Reacciones graves de hipersensibilidad
HLA-B*1502	Carbamazepina	Syndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica ^a
HLA-DRB1*07 y DQA1*02	Melagatran, ximelagatran ^b	Hepatotoxicidad
SLCO1B1	Simvastatina	Miopatías

^a Observado sólo en pacientes asiáticos

^b Exanta®, retirado en febrero de 2006 por la compañía AstraZeneca debido a su toxicidad hepática

Epílogo

Con todo, aunque se produzcan cambios notables habrá continuidad en lo esencial: la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos seguirá siendo imprescindible para conocer los problemas asociados a su utilización al igual que lo serán los estudios observacionales de campo; y será así, a pesar de que no es previsible que se resuelva su problema tradicional, la infranotificación. Se dispondrá, no obstante, de otras fuentes de datos más sofisticadas y más accesibles.

Además de los conocimientos, la dedicación, la honradez, la independencia de juicio, y una cierta valentía, seguirán siendo también imprescindibles para llevar a cabo con éxito las tareas de la Farmacovigilancia en el futuro. Una visión amplia de los riesgos de los medicamentos nos ayudará a comprender mejor la tarea que tenemos entre manos.

Bibliografía

1. Larsson DGJ, Fick J. Transparency throughout the production chain – a way to reduce pollution from the manufacturing of pharmaceuticals? *Reg Toxicol Pharmacol*, 2009 –in press-
2. Ambrojo JC. Identificadas potentes mezclas de fármacos en el Ebro. *El País* (ed Cataluña), 23/01/2009.
3. Jano E, Aparasu RR. Healthcare outcomes associated with beers' criteria: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 438-47.
4. Altman LK. A new insulin given approval for use in U.S. *The New York Times*, 20 de octubre de 1982 (acceso libre).
5. Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SMJM, Schellekens H, Leufkens HGM, Egberts ACG. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. *JAMA* 2008; 300: 1887-96.
6. Aggraval S. What's fueling the Biotech Enghien? *Nat Biotechnol* 2007; 25: 1097-104.
7. IMSHealth.com. Biogenerics: a difficult Barth? Disponible en:

- http://www1.imshealth.com/web/content/0,3148,73767110_63872702_70261000_71026746,00.html (acceso el 15 de febrero de 2009).
8. Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, Michaud P, Papo T, Ugo V, Teyssandier I, Varet B, Mayeux P. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346: 469-75.
 9. Nota de la EMA del 19 de febrero de 2009 sobre Raptiva®<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/raptiva/2085709en.pdf> (acceso el 19 de febrero de 2009).
 10. Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Schellekens H, Leufkens HG, Egberts AC. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. *JAMA* 2008; 300: 887-96.
 11. Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA* 2002; 287:2215-20.
 12. Committee for Proprietary Medicinal Products. Guideline on comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance. Quality issues. Evaluation of medicines for human use, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London; 2003.
 13. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8.
 14. Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364:2021-9.
 15. <http://www.who.int/patientsafety/en/>
 16. Angell M. The truth about drug companies: How they deceive us and what to do about it (Hardcover) New York: Random House, 2004.
 17. Currie JA, Preston H, Weerapperuma S. EC, don't let drug companies give information to the public. *BMJ* 2009; 338: b290.

18. US General Accounting Office. FDA Drug Review: Postapproval risks 1976-85. Washington, DC: US General Accounting Office; April 1990: 24. Publication GAO/PEMD-90-15.
19. Bakke OM, Manocchia M, de Abajo F, Kaitin KI, Lasagna L. Drug safety discontinuation in the United Kingdom, the United States, and Spain from 1974 through 1993: a regulatory perspective. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 108-117.
20. Strom BI. How the US drug safety system should be changed. *JAMA* 2006; 295: 2072-75.
21. Ver presentaciones en <http://www.encepp.eu/publications/index.html> (acceso el día 19 de febrero de 2009).
22. www.google.com/health
23. <http://www.youtube.com/watch?v=wKYwiphgWH8>
24. Das S. Shared electronic records. Disruptiveness of Google health. *BMJ* 2008; 337: a1786
25. Almenoff JS, Pattishall EN, Gibbs TG, DuMouchel W, Evans SJW, Yuen N. Novel statistical tools for monitoring the safety of marketed drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 157-166.
26. <http://www.encepp.eu/index.html>
27. Giacomini KM, Krauss RM, Roden DM, Eichelbaum M, Hayden MR, Nakamura Y. When good drugs go bad. *Nature* 2007; 446: 975-977.
28. The genetic basis of adverse reactions, www.eudragene.org
29. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomic biomarkers for prediction of severe adverse drug reactions. *N Engl J Med* 2008; 358: 637-9.
30. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, Jägel-Guedes E, Rugina S, Kozyrev O, Cid JF, Hay P, Nolan D, Hughes S, Hughes A, Ryan S, Fitch N, Thorborn D, Benbow A; PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358: 568-79.
31. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study. *N Engl J Med*. 2008; 359(8):789-99.
32. The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium Estimation of the Warfarin Dose with Clinical and Pharmacogenetic Data. *N Engl J Med* 2009; 360: 753-64.