

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano y su contribución a la salud pública

de la Fuente C, Rodríguez A, de Abajo FJ, Vargas E, Moreno A

1. Introducción

La evaluación de un problema de seguridad y su repercusión en el balance beneficio/riesgo del medicamento no está exento de ciertas dificultades. En primer lugar porque esta evaluación exige consultar un número elevado y diverso de fuentes de información. En segundo lugar los datos disponibles deben ponerse en el contexto terapéutico del medicamento (patología a la que va destinado, eficacia que se le atribuye, alternativas disponibles, otros riesgos conocidos y su nivel de uso, etc). Por último, el impacto del problema identificado sobre el balance beneficio/riesgo y la aceptabilidad social del riesgo están sujetos a cierta valoración subjetiva, que puede variar según distintos puntos de vista (paciente, profesional asistencial, agencia reguladora, compañía farmacéutica, etc.).

Por lo tanto, una vez identificado y caracterizado el riesgo (si esto es posible), debe resolverse la cuestión de la aceptabilidad social del mismo y adopción de las medidas necesarias para su prevención, que pueden variar desde medidas informativas hasta la posible suspensión de la comercialización.

En general se encomienda esta función a comités de expertos independientes, constituidos por profesionales implicados en la evaluación y el uso de

los medicamentos, encargados de establecer conclusiones científicas y recomendaciones de medidas a adoptar, sobre las cuales las Agencias Reguladoras toman las decisiones. En España esta función la desarrolla actualmente el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) y con anterioridad a éste la Comisión Nacional de Farmacovigilancia (CNFV).

2. Antecedentes y referencias legales

La creación en España de un Comité encargado de la evaluación de la seguridad de los medicamentos una vez comercializados se remonta al año 1985, en el cual según la Orden de 25 de junio de 1985¹ por la que se regulan los Órganos encargados de la Farmacovigilancia, se creó la CNFV.

La CNFV se constituyó formalmente en febrero de 1987, a partir de entonces dicha Comisión actuó como órgano consultivo del Ministerio de Sanidad y Consumo en materia de efectos adversos o tóxicos de los medicamentos. Entre sus funciones principales, se especificaba la evaluación de la seguridad de los medicamentos una vez autorizados y comercializados, aconsejar a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios en relación a los estudios e investigaciones sobre esta materia realizados a iniciativa de las Administraciones públicas y aconsejar al Ministerio de Sanidad y Consumo sobre las medidas para prevenir los incidentes asociados a la utilización de los medicamentos, así como sobre la implantación y desarrollo del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H).

La Ley 25/1990 de 20 de diciembre del medicamento², indica por primera vez la obligación de solicitar informe preceptivo pero no vinculante a la CNFV en las siguientes situaciones:

- Cuando la especialidad farmacéutica resulte ser nociva o no segura en las condiciones normales de empleo.
- Cuando la especialidad farmacéutica resulte no ser terapéuticamente eficaz.
- Cuando por cualquier otra causa, resulte un riesgo previsible para la salud o seguridad de las personas o animales.

En el año 1997 se publicó la Ley 66/1997³ de 30 de diciembre de medidas fiscales, administrativas y del orden social, mediante la cual se crea la Agencia Española del Medicamento (actualmente Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios – AEMPS -), y se incluye la modificación de la Ley del Medicamento en lo referente a la CNFV, sustituyendo ésta por el CSMH.

No obstante, la CNFV continuó ejerciendo sus funciones hasta el año 1999, en el cual se publica el Real Decreto 520/1999⁴ de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento.

En este Real Decreto queda reflejado el cambio de denominación y estructura de la CNFV por el CSMH, el cual queda adscrito a la AEMPS como órgano colegiado. Por lo tanto, ésta puede ser considerada como la fecha de nacimiento de lo que actualmente conocemos como Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano.

Posteriormente, en el año 2002 se publicó el Real Decreto 711/2002⁵, de 19 de julio, por el que se regula la Farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano. En este texto se citan algunas de las funciones del CSMH asociadas al funcionamiento del Sistema Español de Farmacovigilancia.

La citada legislación estableció las bases que definieron el marco operativo de este Comité, siendo éstas actualizadas posteriormente mediante la Ley 29/2006⁶ de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, así como por el Real Decreto 1344/2007⁷, de 11 de octubre por el que se regula la Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

3. Estructura y organización del CSMH

El CSMH está formado por 15 miembros. Excepto los tres vocales designados por razón de su cargo, los miembros de este Comité forman parte del mismo durante un período de 4 años. Se diferencian en función del cargo u organismo que los propone:

- a) Tres vocales por razón de su cargo:
 - i. Director de la AEMPS

- ii. Subdirector General de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS
 - iii. Subdirector General de Inspección y Control de la AEMPS
- b) Seis vocales de libre designación por parte de Ministro de Sanidad y Consumo, a propuesta del Director de la AEMPS: Estos seis vocales se seleccionan en función de su reconocido prestigio en materia de farmacovigilancia, evaluación y control de los medicamentos.
 - c) Otros seis vocales de las Administraciones Sanitarias de las Comunidades Autónomas, propuestos por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y designados por el Ministro de Sanidad y Consumo.

Con independencia de su composición, este Comité puede requerir la participación en la evaluación de ciertos asuntos de aquellos expertos que estime oportuno y considere necesarios para discutir aspectos que puedan requerir una determinada especialización, siendo muchos de estos expertos integrantes del Sistema Español de Farmacovigilancia, centros asistenciales, sociedades científicas y distintas unidades de la AEMPS.

El funcionamiento y organización del CSMH se rige por un Reglamento Interno. Se reúne de forma ordinaria cinco o seis veces al año, pudiéndose realizar sesiones extraordinarias si se considera necesario a instancias del presidente del Comité, de al menos cinco de sus miembros o del Director de la AEMPS. La secretaría del Comité corre a cargo del Subdirector General de Medicamentos de Uso Humano, encargado, junto con el presidente, de establecer el contenido de cada reunión. La División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEMPS es responsable de la coordinación del CSMH, comunicación con expertos externos y sociedades científicas, preparación de audiencias a compañías farmacéuticas, compilación y preparación de la documentación para cada sesión plenaria, así como elaboración de convocatorias y actas de las mismas. Los acuerdos se adoptan por consenso, excepto cuando no sea posible o bien uno de sus miembros lo requiera, en cuyo caso se procede a votación.

4. Funciones del CSMH

El CSMH se forma como órgano colegiado para el asesoramiento científico y técnico en materia de efectos adversos o tóxicos de los medicamentos de uso humano. Las funciones de este Comité son las siguientes:

- a) Proponer a la AEMPS la realización de los estudios e investigaciones que estime necesarios para el mejor ejercicio de la Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
- b) Asesorar a la AEMPS en el ejercicio de la función de coordinación que a ésta le compete, respecto a la planificación y desarrollo del SEFV en lo referente al medicamento de uso humano.
- c) Evaluar problemas de seguridad asociados al uso de medicamentos, proponiendo recomendaciones a la AEMPS, e informar preceptivamente en el procedimiento de suspensión o revocación de una autorización de comercialización de medicamentos de uso humano, en los supuestos previstos en la Ley de Garantías y Uso Racional del Medicamento y el Real Decreto de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso humano.
- d) Prestar asesoramiento técnico a los representantes españoles en los grupos de trabajo y reuniones en materia de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano que se celebren en la Unión Europea.
- e) Con carácter facultativo, a solicitud del Director de la AEMPS, colaborar en la evaluación de los estudios de fase IV e informes periódicos de seguridad.

5. Procedimiento de evaluación del CSMH ante un problema de seguridad

La forma de proceder para la evaluación de un problema de seguridad por el CSMH, está directamente relacionada con lo establecido en el RD 1344/2007 de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, en cuan-

to a la forma de actuar cuando se prevea una posible suspensión o revocación de la autorización de comercialización del medicamento.

Ante la identificación de un problema de seguridad, la AEMPS solicitará un informe al Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) sobre dicho problema y sobre el balance beneficio/riesgo del medicamento. Simultáneamente, se nombra un ponente del CSMH quien presenta, a la vista del informe del TAC y de otras fuentes de información, un informe de evaluación con recomendaciones, el cual es presentado en la siguiente reunión del Comité para su discusión. En dicha reunión se da audiencia al TAC y se invita a expertos externos si se considera necesario. El CSMH puede evaluar un asunto de seguridad en varias reuniones plenarias o puede considerar la creación de comisiones asesoras/grupos de trabajo. Finalmente, el CSMH establece sus recomendaciones a la AEMPS en relación con el problema de seguridad identificado.

6. Actividad del CSMH

La fecha concreta en la que se celebró la reunión constituyente del CSMH fue el 8 de julio de 1999. El CSMH ha venido desarrollando su actividad desde entonces de forma continuada (figura 1), celebrando desde 1999 hasta finales de 2008 un total de 50 sesiones. La distribución de dichas reuniones a lo largo de los diferentes años ha sido variable, en muchos casos asociada a la necesidad de tratar en un determinado momento los diferentes asuntos en relación con la seguridad de los medicamentos.

La naturaleza y número de estos asuntos también ha sido muy variable. En todas sus sesiones, el CSMH ha discutido, evaluado o supervisado un total de 157 temas, y ha dado audiencia a las Compañías Farmacéuticas titulares de los medicamentos evaluados en 57 ocasiones.

No obstante, la actividad de este Comité no se ha ceñido exclusivamente a los asuntos tratados en las diferentes reuniones. Desde su puesta en funcionamiento, se han creado un total de 7 comisiones asesoras que han llevado a cabo diferentes evaluaciones que han servido en muchos de los casos para obtener conclusiones y recomendar una serie de acciones muy importantes en diferentes asuntos, como son: estudios posautorización, comunicación de ries-

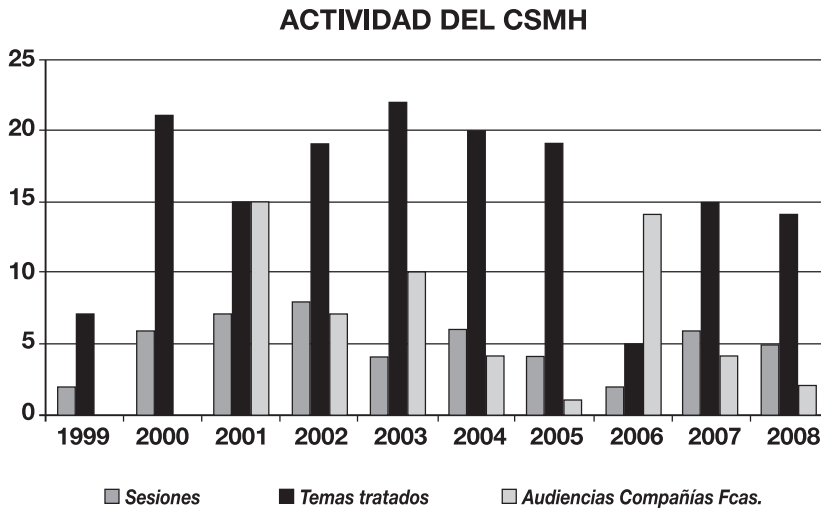


Figura 1. Resumen de la actividad del CSMH

gos a profesionales sanitarios, balance Beneficio/Riesgo de los flebotónicos sistémicos, Medicamentos de Especial Control Médico, comunicación de riesgos a los ciudadanos, antiinflamatorios no esteroideos y antipsicóticos.

7. Contribución del CSMH a la Salud Pública

El CSMH ha contribuido a lo largo de su trayectoria a un uso más seguro del medicamento y a su vez a la existencia en el mercado de medicamentos más seguros, mediante las evaluaciones llevadas a cabo y las recomendaciones dirigidas a la Autoridad Sanitaria en materia de medicamentos de nuestro país (AEMPS).

El inicio de esta andadura no fue sencillo, ya que en primer lugar hubo que trazar las líneas básicas de actuación en materia de Farmacovigilancia en nuestro país, muy difusas 25 años atrás. Los primeros pasos dados fueron el inicio de actividades por parte del SEFV-H y la creación de la CNFV un año después.

Desde entonces, la CNFV (y posteriormente el CSMH) y el SEFV-H han compartido objetivos, por lo que es natural que su actividad y funcionamiento en muchos aspectos se encuentren entrelazados, y que a su vez exista una

estrecha relación entre el primero y el Comité Técnico del SEFV-H (CTSEFV-H), reflejada en la asistencia del presidente del CTSEFV-H a las reuniones del CSMH.

Es por lo tanto usual que una señal detectada en el seno del SEFV-H, y que posteriormente sea estudiada por el CTSEFV-H, sea expuesta en el seno del CSMH y que tras su evaluación generalmente se emitan a la AEMPS recomendaciones sobre las medidas que se estimen oportunas para minimizar o prevenir un riesgo determinado. Las medidas que va a poder recomendar el CSMH se recogen en la tabla 1.

Dado que el listado de temas de seguridad evaluados y medidas recomendadas por el CSMH a la AEMPS es extenso, se mencionan a continuación algunas de ellas cuya adopción ha tenido mayor trascendencia (tabla 2).

Tabla 1.
Conclusiones científicas y decisiones reguladoras en la evaluación de un problema de seguridad

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS	DECISIONES REGULADORAS
— RIESGO ACEPTABLE en las condiciones de uso autorizadas	<ul style="list-style-type: none"> • Información sobre RA a los profesionales sanitarios (y en su caso a los pacientes) • Medidas de prevención
— RIESGO ACEPTABLE en ciertas condiciones	<ul style="list-style-type: none"> • Restricciones de indicaciones • Introducción de contraindicaciones o advertencias • Restricción a ciertos grupos de población • Realización de pruebas clínicas o analíticas • Restricción de las condiciones de dispensación y prescripción <ul style="list-style-type: none"> —DH —UH —ECM —Prescripciones por especialistas • Restricciones de ciertas presentaciones
— RIESGO INACEPTABLE	<ul style="list-style-type: none"> • Retirada del mercado <ul style="list-style-type: none"> —Inmediata —Progresiva

RA: reacción adversa a medicamentos; DH: diagnóstico hospitalario; H: uso hospitalario; ECM: medicamento de especial control médico

Tabla 2.
Principales medidas sobre seguridad de medicamentos, adoptadas por la AEMPS a raíz de recomendaciones del CSMH

Medicamento	Problema de seguridad	Año	Medidas adoptadas
Halotano	Arritmias ventriculares en pacientes pediátricos	1999	Inclusión de la información en ficha técnica
Cisaprida	Potencial arritmogénico	2000	Inclusión como medicamento de Diagnóstico Hospitalario y comunicación del riesgo a profesionales sanitarios. Actualización de la ficha técnica.
Dinoprostona y prostaglandina E2	Coagulación intravascular diseminada	2000	Posterior revocación de la autorización de comercialización Confirmación del riesgo mediante un estudio observacional. Inclusión de la información en ficha técnica.
Dipiridamol	Agravamiento de angina/ infarto de miocardio	2000	Comunicación del riesgo a profesionales sanitarios Supresión de indicaciones de índole cardiaco en formas de administración oral. Posterior revocación de la autorización de comercialización de dipiridamol 50 mg y asociaciones con AAS.
Vigabatrina	Alteraciones del campo visual	2000	Inclusión como medicamento de Especial Control Médico – Diagnóstico Hospitalario y comunicación del riesgo a profesionales sanitarios
Cerivastatina	Rabdomiolisis	2001	Comunicación del riesgo a profesionales sanitarios. Posterior revocación de la autorización de comercialización.
Flebotónicos sistémicos	Reevaluación del balance beneficio/riesgo	2001	Suspensión de la autorización de comercialización para 15 especialidades farmacéuticas y la modificación de las condiciones de autorización de otras 13.
Infliximab	Tuberculosis	2001	Inclusión de la información en ficha técnica, adopción de medidas adicionales de minimización de riesgos y comunicación del riesgo a los profesionales sanitarios. Creación del registro BIOBADASER

Tabla 2 (continuación).
Principales medidas sobre seguridad de medicamentos, adoptadas por la AEMPS a raíz de recomendaciones del CSMH

Medicamento	Problema de seguridad	Año	Medidas adoptadas
Tioridazina	Potencial arritmogénico	2001	Restricción de indicaciones a tratamiento de segunda línea, modificación de la ficha técnica. Inclusión como medicamento de Diagnóstico Hospitalario. Posterior revocación de la autorización de comercialización.
Astemizol	Arritmias ventriculares	2002	Revocación de la autorización de comercialización
Nefazodona	Hepatotoxicidad	2002	Revocación de la autorización de comercialización
Nimesulida	Hepatotoxicidad	2002	Suspensión de la autorización de comercialización
Tetrabamato	Hepatotoxicidad	2002	Revocación de la autorización de comercialización.
Ácido acetilsalicílico	Síndrome de Reye	2003	Revocación de la autorización de comercialización de las presentaciones pediátricas, contraindicación en procesos febriles, gripe o varicela. Prescripción médica para todos los medicamentos con menos de 500 mg de ácido acetilsalicílico.
Amoxicilina/ clavulánico y hepatotoxicidad	Hepatotoxicidad	2004	Comunicación Información del riesgo a profesionales sanitarios.
Risperidona	Accidentes cerebrovasculares	2004	Restricción de indicaciones. Comunicación del riesgo a profesionales sanitarios. Actualización de la ficha técnica.
Terapia hormonal de sustitución	Nuevos datos de seguridad en relación con el riesgo cardiovascular, tromboembolismo venoso y cáncer de mama	2004	Restricción de indicaciones en la prevención de osteoporosis como tratamiento de segunda línea. Comunicación del riesgo a profesionales sanitarios y usuarias. Actualización de la ficha técnica
Bisfosfonatos	Osteonecrosis del maxilar	2005	Comunicación del riesgo a profesionales sanitarios. Actualización de la ficha técnica.

Tabla 2 (continuación).
Principales medidas sobre seguridad de medicamentos, adoptadas por la AEMPS a raíz de recomendaciones del CSMH

Medicamento	Problema de seguridad	Año	Medidas adoptadas
Carisoprodo	Casos de abuso y dependencia	2005	Actualización de la FT Comunicación del riesgo a profesionales sanitarios. Estudio sobre farmacocinética y farmacodinamia
Veraliprida	Reacciones de retirada	2005	Posterior suspensión de la autorización de comercialización
Ketorolaco	Riesgo gastrointestinal / reevaluación del balance beneficio/riesgo	2006	Revocación de la autorización de comercialización. Paso a medicamento de Uso Hospitalario Comunicación del riesgo a profesionales sanitarios.
Piroxicam	Riesgo gastrointestinal / reevaluación del balance beneficio/riesgo	2006	Paso a medicamento de Diagnóstico Hospitalario. Comunicación del riesgo a profesionales sanitarios.
Aprotinina IV	Riesgo cardiovascular y renal. Reacciones de hipersensibilidad.	2007	Comunicación del riesgo a profesionales sanitarios. Actualización de la ficha técnica
Pergolida/Cabergolina	Reacciones fibróticas y valvulopatía cardíaca	2007	Posterior revocación de la autorización de comercialización. Comunicación del riesgo a profesionales sanitarios. Actualización de la ficha técnica.

El futuro de este Comité obviamente seguirá ligado a la actividad del SEFV-H y de la AEMPS, y la buena salud de que goza actualmente la Farmacovigilancia en nuestro país no debe cegar a aquellos que trabajen en el futuro en su seno, de forma que se pueda continuar mejorando para así seguir dando respuesta a la exigencia de los ciudadanos en cuanto a su bienestar y su derecho fundamental a disponer de medicamentos eficaces, de calidad, y sobre todo en lo que refiere a las actividades de Farmacovigilancia, de medicamentos con un nivel de seguridad aceptable.

Finalmente, es necesario transmitir un agradecimiento sincero a todas aquellas personas que han participado en el correcto funcionamiento del Comité, ya sea como miembros del mismo, expertos a los que se ha solicitado su asesoramiento o simplemente como personal de apoyo, que de forma desinteresada han contribuido con su experiencia y dedicación al uso seguro de los medicamentos en nuestro ámbito (tabla 3).

Tabla 3.

Componentes de libre designación del CSMH y de la CNFV desde su creación en 1985

COMISIÓN NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA (CNFV)	
<i>Joan Altimiras</i>	<i>Victor Jimenez</i>
<i>Alfonso Arias</i>	<i>Joan Ramón Laporte</i>
<i>Julio Benítez</i>	<i>Francisco Morales</i>
<i>José Cabrera</i>	<i>Alfonso Moreno Gonzalez</i>
<i>Alfonso Carvajal</i>	<i>Miquel Porta</i>
<i>Rafael Dal Re</i>	<i>Jose Miguel Rodríguez Sasiain</i>
<i>Antonio Gil Aguado</i>	<i>Carlos Vallvé</i>
<i>Blas Gil Extremera</i>	<i>Miquel Vilardell</i>
COMITÉ DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO (CSMH)	
<i>Marta Alcaraz Borrajo</i>	<i>Casimiro Jimenez Guillén</i>
<i>Juan Antonio Armijo Simón</i>	<i>Carmen Lara Sánchez</i>
<i>Xavier Bonfill Cosp</i>	<i>María Isabel Lucena González</i>
<i>Rafael Bravo Toledo</i>	<i>Javier Moll Lecha</i>
<i>Dolores Capellá Hereu</i>	<i>Alfonso Moreno Gonzalez</i>
<i>José Clérigues Belloch</i>	<i>Antonio Peinado Álvarez</i>
<i>Esmeralda Cuaresma</i>	<i>Teresa Requena Caturla</i>
<i>Berta Cuña Estevez</i>	<i>Jose Miguel Rodríguez Sasiain</i>
<i>Agustín Gómez de la Cámara</i>	<i>Eugeni Sedano i Monasterio</i>
<i>Juan José Gomez Reino</i>	<i>Alberto Talavera Déniz</i>
<i>Agustín Hidalgo Balsera</i>	<i>Cristina Vedía Urgell</i>

Bibliografía

1. Orden de 25 de junio de 1985 por la que se regulan los órganos encargados de la farmacovigilancia.
2. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.
3. Ley 66/199, de 30 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y del orden social.
4. Real Decreto 520/199, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento.
5. Real Decreto 711/200, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia del medicamento de uso humano.
6. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios.
7. Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

