

## La dimensión europea de la farmacovigilancia

*Maciá MA*

### 1. Justificación y soporte legal para el sistema europeo de farmacovigilancia

Como es lógico, la Farmacovigilancia no ha sido ajena a los procesos de aproximación y coordinación en materia de regulación de medicamentos entre los países de la Unión Europea (UE) que se han ido desarrollando en los últimos años, sobre todo a partir de la creación, en 1995, de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En el caso de la Farmacovigilancia, esta aproximación estaría justificada, más allá del objetivo comunitario de establecer un mercado común de medicamentos en Europa, por la proyección sobre la salud pública que tienen las acciones en Farmacovigilancia. Las actividades de la Farmacovigilancia dan lugar a decisiones reguladoras dirigidas a prevenir o minimizar los efectos adversos de los medicamentos en la población, por lo que es entendible que todos los ciudadanos de la UE se beneficien por igual de estas acciones. Por otra parte, el marco común permite el intercambio de información, la colaboración en tareas compartidas y, en definitiva, una mayor eficiencia en el uso de los recursos dedicados a la farmacovigilancia en el conjunto de la UE.

Sin embargo, la existencia de diferentes procedimientos de autorización y condiciones de uso de los medicamentos en la UE supone un reto a resol-

ver. Y ello es debido a que, en términos generales, la entidad reguladora que autoriza la puesta en el mercado de un medicamento, es responsable también de las medidas reguladoras que puedan tomarse para delimitar, restringir o suspender su uso como consecuencia de la farmacovigilancia. Así, los diferentes procedimientos de autorización de medicamentos que actualmente coexisten en la UE condicionan la organización de la farmacovigilancia y, en particular, el proceso de toma de decisiones.

Además, y a pesar del cada vez mayor número de medicamentos autorizados en Europa mediante procedimientos coordinados, persisten una mayoría de medicamentos, más antiguos, autorizados por procedimientos nacionales, distribuidos heterogéneamente en los países europeos en condiciones de uso que pueden ser diferentes.

En lo que se refiere a la organización de los sistemas de farmacovigilancia nacionales, partimos también de una implantación muy desigual en los diferentes países europeos, y de sistemas organizativos diferentes. Además, los medicamentos, por razones sociales, culturales, históricas o políticas son usados en la práctica de forma diferente en los ya 27 Estados miembros de la UE. Incluso aunque las condiciones de uso autorizadas en su Ficha Técnica sean las mismas. Y no debemos olvidar que en bastantes ocasiones existen riesgos relevantes de los medicamentos que emergen en el contexto, precisamente, de una determinada forma de uso de los medicamentos, o de la distribución epidemiológica de las enfermedades.

Todas estas circunstancias han supuesto y siguen suponiendo un reto mayor a la hora de establecer un verdadero sistema europeo de Farmacovigilancia.

La base legal de la farmacovigilancia en Europa actualmente vigente se encuentra reflejada, básicamente, en dos normas. Por una parte, la Directiva 2001/83/CE<sup>1</sup>, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, regula lo que respecta a las normas generales de los medicamentos de uso humano y las normas específicas de los medicamentos autorizados por los Estados miembros (procedimientos nacional, de reconocimiento mutuo y descentralizado). Esta Directiva dedica todo el Título IX a la Farmacovigilancia. En España, esta Directiva a sido transpuesta, en lo que respecta a la farmacovigilancia en el Real Decreto 1344/2007<sup>2</sup>, que está en vigor

desde noviembre de 2007. Por otra parte, el Reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos<sup>3</sup>, regula los medicamentos autorizados por la Comisión Europea con arreglo al procedimiento centralizado. A la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano está dedicado particularmente el capítulo 3 del título 2. Esta legislación básica se apoya en una serie de guías que, en lo que respecta a la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano se encuentran recogidas en el denominado Volumen 9-A<sup>4</sup> de las normas que regulan los medicamentos en la UE (Eudralex), que también aprueba y publica la Comisión, y que se actualizan periódicamente. Desde el punto de vista organizativo, el sistema europeo de farmacovigilancia cuenta con la EMA y con la Red de Agencias Reguladoras de Medicamentos como referentes.

Existe, por tanto, una base legal y organizativa en la UE que sustenta acciones de farmacovigilancia coordinadas, que se detallan a continuación.

## **2. Identificación de riesgos en Farmacovigilancia: Eudravigilance y los sistemas de intercambio de información en la UE**

Para facilitar el cumplimiento de las normativas en vigor, la EMA mantiene una red de proceso de datos, con una única base de datos conocida como *EudraVigilance*. En ella se reúnen los casos individuales de sospechas de reacciones adversas que los Estados miembros de la UE envían por medios electrónicos, ya procedan directamente de los profesionales sanitarios o se hayan notificado a través de los laboratorios titulares de la autorización de comercialización del medicamento.

Se mantienen dos módulos diferentes, uno para los casos individuales de sospechas de reacciones adversas graves (*Individual Case Safety Reports, ICSRs*) relacionados con medicamentos ya comercializados, denominado “*EudraVigilance-Post-Marketing (EV-PM)*” y otro para los casos de sospechas de reacciones adversas graves y a la vez inesperadas, que se identifican durante los ensayos clínicos (*Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions, SUSARs*), denominado

“*EudraVigilance Clinical Trial (EV-CT)*”. El objetivo fundamental de *EudraVigilance* es ser el referente principal para la generación de señales de reacciones adversas en Europa. A este respecto, se están desarrollando las herramientas informáticas y los procedimientos comunes para este fin<sup>5</sup>.

Por otra parte, los Estados miembros de la UE, la EMA y la Comisión Europea, mantienen un sistema de intercambio de información en Farmacovigilancia, con el fin de compartir la información que sobre nuevas señales o, en general, sobre problemas relacionados con la seguridad de los medicamentos, puedan surgir en cualquier lugar de la UE y puedan afectar a otros Estados miembros. Actualmente es una lista de distribución mediante correo electrónico, y a través de ella se presentan y se solicitan los datos que pueden ser relevantes para la generación y evaluación inicial de señales de Farmacovigilancia de medicamentos autorizados en más de un Estado miembro. Dependiendo de la relevancia de la información, se utiliza un sistema, denominado de “Información No Urgente” o bien un sistema de “Alerta Rápida”. El sistema de “Alerta Rápida” se utiliza en aquellas situaciones en las que el problema de seguridad detectado puede tener un impacto relevante sobre el balance beneficio-riesgo del medicamento. En concreto, si se prevé la necesidad de una acción reguladora inmediata, que además deberá ser comunicada a los profesionales sanitarios. En el resto de situaciones se utiliza el sistema de “Información No Urgente”. En ambos sistemas, aquel que informa del problema (generalmente un Estado miembro, o la EMA), puede solicitar información sobre la situación en los otros Estados miembros, de modo que pueda obtenerse información apropiada del problema de seguridad en todo el ámbito de la UE. La Comisión Europea es informada simultáneamente, y en los casos de Alerta Rápida el laboratorio titular recibe la información de forma temprana.

### **3. Evaluación de riesgos en Europa: el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia**

Para que la farmacovigilancia en Europa tenga una coordinación efectiva es importante disponer de un foro común en el que se compartan las actividades de evaluación de los problemas de seguridad de los medicamentos.

Este papel es ejercido por el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (*Pharmacovigilance Working Party, PhVWP*).<sup>6</sup> Tiene su sede en la EMA y está constituido por expertos en farmacovigilancia de todas las agencias reguladoras nacionales de los Estados miembros, así como por expertos adicionales procedentes de diferentes países, que aportan su experiencia en áreas específicas (vgr. farmacoepidemiología, comunicación de riesgos, Farmacovigilancia de productos biológicos). Se constituye como un foro de discusión y asesoramiento en materia de farmacovigilancia con una doble finalidad. Por un lado, debe informar y realizar recomendaciones al Comité de Medicamentos de uso humano de la EMA (CHMP), del que depende como tal el Grupo de Trabajo, sobre medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado, o que han sido objeto de un arbitraje. Por otro lado, proporciona recomendaciones a requerimiento de las autoridades reguladoras de los Estados miembros, sobre la seguridad de medicamentos autorizados por procedimientos distintos al centralizado. Finalmente, el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia participa en la elaboración de diferentes guías y procedimientos internacionales relacionados con la Farmacovigilancia.

En el PhVWP se valoran las nuevas señales y los problemas detectados con los medicamentos que pueden tener una repercusión en su balance beneficio-riesgo, que surgen bien de las actividades de Farmacovigilancia dentro de Europa, o de acciones llevadas a cabo por otras agencias reguladoras en el resto del mundo, así como de estudios publicados.

#### **4. El papel de los laboratorios titulares de la autorización de comercialización (TAC)**

La actual normativa establece un marco europeo también para las responsabilidades de los TAC en materia de Farmacovigilancia.

A nivel organizativo, se exige que el TAC establezca un Sistema de Farmacovigilancia, mediante el cual sea capaz de recibir, evaluar, y transmitir apropiadamente los casos individuales de sospechas de reacciones adversas que lleguen a su conocimiento. Además, deben realizar una evaluación continua del balance beneficio-riesgo de sus medicamentos, e informar de cualquier cambio

a las autoridades sanitarias. Para todas estas funciones deben contar, a nivel europeo, con una persona cualificada en materia de Farmacovigilancia como referente (*Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance, QPPV*).

El instrumento básico establecido para informar periódicamente a las autoridades reguladoras de la nueva información sobre seguridad y actualizar la evaluación del balance beneficio-riesgo del medicamento, es el Informe Periódico de Seguridad (*Periodic Safety Update Report, PSUR*). Realizados en plazos pre-establecidos, los PSUR son evaluados por los equipos de Farmacovigilancia dependientes de las agencias reguladoras europeas. Para los medicamentos autorizados por procedimientos coordinados europeos, el Rapporteur (autorización centralizada) o el Estado miembro de referencia (autorizaciones por reconocimiento mutuo y descentralizado), prepara un único informe de evaluación del PSUR que luego es avalado por el resto. Para los medicamentos autorizados por procedimiento nacional, aunque en este momento no existe una exigencia legal para la emisión de un solo informe de evaluación europeo del PSUR, se está desarrollando un procedimiento para conseguir este objetivo (*Heads of Medicines Agencies. Working Group on PSUR synchronisation*)<sup>7</sup>.

Cuando como consecuencia de la evaluación de un PSUR se considera relevante debatir posibles medidas reguladoras, el asunto es remitido al Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia para su discusión.

El rol de los TAC en la Farmacovigilancia de sus productos ha adquirido una nueva perspectiva con el requerimiento para la puesta en marcha de los Planes de Gestión de Riesgos. Su objetivo es comprometer a los TAC en actividades de Farmacovigilancia planificadas desde el momento en que el medicamento es autorizado. Para ello el TAC debe presentar un documento, el Plan de Gestión de Riesgos (*Risk Management Plan, RMP*) del medicamento, junto con el dossier de registro del medicamento, que es aprobado formando parte del dossier. El RMP debe luego actualizarse apropiadamente.

El RMP tiene como punto de partida una descripción detallada de los riesgos identificados y potenciales que pueden ser relevantes para el balance beneficio-riesgo del medicamento, sobre la base de las características farmacológicas, resultados de estudios preclínicos y del desarrollo clínico, así como un reconocimiento de las poblaciones y condiciones de uso en los que la información es más escasa. A este apartado del RMP se le denomina especi-

ficación de seguridad (*Safety Specification*). Sobre esta base, se construye, el llamado Plan de Farmacovigilancia (*Pharmacovigilance Plan*), que obliga al TAC, si se considera necesario, a obtener información específica sobre determinados riesgos del medicamento, mediante actividades que van más allá de la recogida y análisis de los casos de sospechas de reacciones adversas notificados espontáneamente. En concreto, puede establecerse la necesidad de realizar estudios farmacoepidemiológicos y ensayos clínicos post-autorización. Los RMP en Europa deben incorporar también un apartado que justifique la necesidad o no de acciones específicas por parte del TAC que garanticen que determinados riesgos del medicamento son minimizados o prevenidos desde el momento en que el medicamento empieza a ser utilizado en la clínica. Esto puede significar, para determinados medicamentos, el requerimiento de que el TAC realice, en colaboración con las autoridades reguladoras de cada Estado miembro, un Plan de Minimización de Riesgos (*Risk Minimization Plan*), que puede incluir, por ejemplo, la distribución a los profesionales sanitarios de material informativo para prevenir riesgos del medicamento, así como medidas de control o restricción de su uso.

## **5. Toma de decisiones en Farmacovigilancia en el ámbito europeo: los arbitrajes**

Ya ha quedado dicho que la autoridad reguladora que autoriza la puesta en el mercado de un medicamento es responsable también de las medidas reguladoras que puedan tomarse para delimitar, restringir o suspender su uso como consecuencia de la evaluación de los riesgos asociados a su utilización. En el ámbito europeo, esto implicaría que para una gran parte de los medicamentos, autorizados por procedimientos nacionales, las decisiones finales reguladoras en materia de farmacovigilancia puedan diferir entre los países de la UE, al no ser legalmente vinculantes las recomendaciones al respecto que en su caso hubiera realizado el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia de la EMA. Para evitar estas posibles discrepancias, para los problemas de seguridad relevantes, la Directiva 2001/83/CE, antes referida, establece una serie de procedimientos, que denominamos genéricamente como de arbitraje, que

implican una decisión final sobre el medicamento involucrado, por parte de la Comisión Europea, que es legalmente vinculante para todos los Estados miembro de la UE que tuvieran ese medicamento autorizado.

Para ello, el CHMP evalúa el problema de seguridad con el medicamento o grupo de medicamentos objeto del arbitraje, y emite finalmente un dictamen sobre la necesidad o no de suspender, restringir o modificar las condiciones de uso del medicamento, que luego es refrendado por la Comisión Europea y que debe aplicarse en todos los Estados miembro.

## **6. La dimensión europea del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso humano (SEFV-H)**

El conjunto del SEFV-H ha tenido que realizar, particularmente en los últimos años, un esfuerzo de adaptación a las exigencias legales y organizativas que exige nuestra pertenencia a la UE. Ejemplo paradigmático de ello han sido las modificaciones que han sido necesarias en la base de datos FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas) y como consecuencia en los procedimientos de trabajo de los Centros del SEFV-H, para ajustarse por los estándares internacionales, así como para integrar las notificaciones procedentes de la industria farmacéutica, cuyo último paso ha sido la notificación por vía electrónica. Este desarrollo permite que, actualmente, todos los casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos ocurridos en España sean incorporados y evaluados en el seno del SEFV-H con los mismos estándares de calidad de la información, independientemente de quién y cómo han sido notificados, y que a su vez puedan estar a disposición de todas las autoridades reguladoras europeas en la base Eudravigilance.

Además, el SEFV-H aporta a otros países de la UE que están desarrollando sus Sistemas de Farmacovigilancia la experiencia de un sistema descentralizado en funcionamiento, con Centros de Farmacovigilancia cercanos a los potenciales notificadores y concededores de la realidad asistencial de su ámbito de actuación.

Finalmente, es necesario destacar el papel del SEFV-H en la identificación y evaluación de problemas de seguridad que han servido para establecer



medidas reguladoras en el contexto actual europeo. Ejemplos relevantes como los de infliximab<sup>8</sup>, cerivastatina<sup>9</sup>, nimesulida<sup>10</sup>, veraliprida<sup>11</sup>, o carisoprodo<sup>12</sup> lo demuestran.

## Bibliografía

1. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DO L 311 de 28.11.2001, p. 67). Versión consolidada, en: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_cons/dir2001\\_83\\_cons\\_20081230\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons/dir2001_83_cons_20081230_es.pdf)
2. Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE núm. 262, de 1 de noviembre de 2007) ([http://www.aemps.es/actividad/legislacion/espana/docs/rcl\\_2007\\_1982-2008-1.pdf](http://www.aemps.es/actividad/legislacion/espana/docs/rcl_2007_1982-2008-1.pdf))
3. Reglamento (ce) no 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la agencia europea de Medicamentos (DO L 136 de 30.4.2004, p. 1). En: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2004\\_726\\_cons/reg\\_2004\\_726\\_cons\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726_cons/reg_2004_726_cons_es.pdf)
4. Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union: Pharmacovigilance for medicinal products for human use (version September 2008). ([http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a\\_09-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf))
5. Eudravigilance Expert Working Group (EV-EWG). Guideline on the use of statistical signal detection methods in the Eudravigilance data analysis system. Date of coming into effect: 26 Dec 2008. ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/11/WC500011434.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500011434.pdf)).
6. Mandate, Objectives and Rules of Procedure for the CHMP Pharmacovigilance Working Party ([http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2010/02/WC500073703.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/02/WC500073703.pdf))

7. Heads of Medicines Agencies. Working Group on PSUR synchronisation (<http://www.hma.eu/80.html>).
8. Infliximab. Nota Informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre el riesgo de infección tuberculosa asociada a infliximab (Remicade®) 21 Dic 2000. (<http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/infliximab.htm>)
9. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre Cerivastatina y casos de Rbdomiolisis. 2001/03. 30 de mayo de 2001 Cerivastatina y casos de rbdomiolisis. (<http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/cerivastatina.htm>)
10. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre Nimesulida 2002/03. 6 de mayo de 2002. Nimesulida (Guaxan®, Antifloxil®): suspensión cautelar de comercialización. (<http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/nimesulida.htm>)
11. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre Veraliprida 2005/11. 20 de mayo de 2005. Suspensión de comercialización de veraliprida (Agreal®) (efectiva el 15 de junio de 2005). (<http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/veraliprida.htm>)
12. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre la suspensión de comercialización de Carisoprodol (Mio-Relax®, Relaxibys®) 2007/18. 4 de diciembre de 2007 (efectiva a partir del 1 de junio de 2008) (<http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/carisoprodol-dic07.htm>)