

bg

## Farmacovigilancia en Europa: una oportunidad para mejorar

En diciembre de 2008 la Comisión Europea (CE) publicó propuestas de Directiva y de Reglamento sobre la farmacovigilancia en Europa.<sup>1</sup> En el primer trimestre de 2010 se discutió una nueva legislación en el Parlamento europeo. Las propuestas de la CE están centradas sobre todo en los fármacos y dan un papel preponderante al fabricante; parecen haber sido elaboradas más para garantizar la salud de los productos que la de los ciudadanos. Varios hechos destacados, desde la talidomida en los años sesenta hasta el rofecoxib a principios de siglo, nos recuerdan la necesidad de una farmacovigilancia eficaz para proteger a la población de los efectos adversos de los fármacos. Estos hechos también obligan a reorientar las estrategias de farmacovigilancia. Los costes humanos y económicos derivados de los efectos adversos de los medicamentos son muy elevados.<sup>2</sup>

En 2004 entró en vigor la nueva legislación de la UE sobre autorización, vigilancia de riesgos e información sobre medicamentos.<sup>3</sup> Gracias a la presión del *Colectivo Europa y Medicamento*, coalición formada por varias asociaciones y organizaciones de consumidores, pacientes y profesionales de la salud de varios países europeos (de la que forma parte la FICF), se consiguieron mejoras en muchos aspectos, más favorables a la defensa de la salud de los pacientes.<sup>4</sup> En este número se comentan algunas propuestas para mejorar la seguridad del uso de medicamentos.<sup>5</sup>

### Medicamentos, salud pública y mercado

Recientemente la regulación de los medicamentos en la UE y la EMA (la agencia europea ha perdido la letra e de *Evaluation*) ha dejado de depender de la Dirección General de Industria, y ha pasado a depender de la DG de Salud y

Consumo (DG Sanco).<sup>6</sup> Esta transferencia es una buena noticia para que los medicamentos dejen de ser considerados como meros bienes de consumo. Pero no es suficiente.<sup>7</sup> El conocimiento de los efectos adversos de los medicamentos se enfrenta todavía a numerosos obstáculos: **opacidad de los fabricantes** sobre los efectos adversos de los fármacos que comercializan (e incluso ocultación de datos), **lentitud de la toma de decisiones de las autoridades sanitarias** y **dependencia de la notificación espontánea** como método principal de farmacovigilancia.

Por otra parte, en los últimos 15 años se ha reducido considerablemente la duración del desarrollo de nuevos fármacos, así como los plazos para su evaluación. Así, con frecuencia, las evaluaciones de nuevos medicamentos antes de permitir su comercialización no son suficientemente profundas, lo que determina que un número creciente de efectos adversos sean identificados tras la comercialización del fármaco. Algunos ejemplos han sido Vioxx® (rofecoxib) y Acomplia® (rimonabant), entre otros.

### La notificación espontánea: pilar de la farmacovigilancia

La Tarjeta Amarilla ha detectado numerosos efectos adversos que eran desconocidos y ha sido la base de varias decisiones reguladoras tendentes a mejorar la seguridad del uso de los medicamentos, en algunos casos incluso la retirada del mercado. Como decíamos en un número anterior del boletín, en los últimos años se han descubierto nuevos efectos adversos de medicamentos a través de estudios observacionales y de metanálisis de ensayos clínicos. Eso confirma que es necesario complementar la Tarjeta Amarilla con estudios observacionales, metanálisis de ensayos

clínicos y seguimiento de pacientes de alto riesgo tratados con fármacos nuevos.<sup>8</sup> Con el fin de proteger la salud pública, las agencias reguladoras tendrían que ampliar sus actividades y poner en marcha estrategias complementarias a la notificación espontánea.

## Farmacovigilancia en Europa: ¿una regresión?

En los últimos años la EMA ha desarrollado la megabase de datos **Eudravigilance**, que debe contener todas las notificaciones espontáneas de los estados miembros. Eudravigilance se presenta como un gran progreso para “racionalizar” la farmacovigilancia en la UE. Sin embargo, las notificaciones generadas en los estados miembros tardarán tiempo en ser incorporadas, y esto puede enlentecer la identificación de efectos indeseados, con las consecuencias previsibles para la salud pública. Además, Eudravigilance no podrá sustituir el papel de los centros y los sistemas regionales y nacionales de farmacovigilancia, que, más próximos a los profesionales y a los pacientes y también a su sistema de salud, analizan las notificaciones con celeridad, aseguran el retorno de información a los notificadores, mantienen la comunicación y difunden novedades en materia de seguridad de los medicamentos.

Algunas propuestas y omisiones en el anteproyecto de la Comisión son muy preocupantes:

- Se “simplifican” algunos procedimientos de evaluación de nuevos fármacos en la EMA, de manera que se prevé que se generalizarán las autorizaciones de comercialización de fármacos insuficientemente estudiados. Los casos recientes de rimonabant (depresión) y vareniclina (efectos neuropsiquiátricos potencialmente graves) ilustran este riesgo.<sup>9</sup>
- La rapidez en autorizar se compensaría aparentemente por el compromiso de los fabricantes de desarrollar “**planes de gestión de riesgos**” para vigilar la seguridad de los nuevos fármacos. Sin embargo, la experiencia acumulada hasta ahora con estos planes indica que una parte de los estudios comprometidos no son ni tan sólo desarrollados, y, cuando lo son, las debilidades en la recogida y análisis de los datos les restan validez y credibilidad. Por otro lado, en los últimos años, a raíz de demandas judiciales por compensación de daños, se han podido conocer documentos internos de compañías fabricantes que han demostrado que los efectos descubiertos no eran notificados a las autoridades reguladoras: rabdomiólisis por cerivastatina,<sup>10</sup> infarto de miocardio por rofecoxib,<sup>10</sup> suicidio por paroxetina en niños,<sup>10</sup> obesidad y diabetes por olanzapina,<sup>10</sup> hepatitis por telitromicina,<sup>11</sup> fibrilación auricular por alendronato,<sup>12</sup> incremento de la mortalidad por aprotinina<sup>13</sup> y últimamente infarto de miocardio por rosiglitazo-

na.<sup>14</sup> Es preciso recordar también que los planes de gestión de riesgos son utilizados muy a menudo como estrategias de promoción comercial de nuevos medicamentos.

- Deja de ser obligatoria la financiación pública de las actividades de farmacovigilancia, que son de interés general, y cuya independencia debería ser garantizada por ley.
- El acceso del público (investigadores, organizaciones de pacientes, etc.) a la megabase Eudravigilance será limitado.
- Para evaluar el impacto sanitario de los efectos adversos de los medicamentos hay que conocer cómo evoluciona su consumo (por ejemplo en número de personas tratadas), así como sus características (dosis, duración del tratamiento, indicaciones, comorbilidad y medicaciones concomitantes, etc.). Pues bien, el nuevo texto no prevé nada sobre el seguimiento del consumo de medicamentos en los estados miembros.

Cuando se introduce un nuevo fármaco en terapéutica, los estudios de farmacovigilancia deberían ser conducidos por las autoridades sanitarias en colaboración con investigadores independientes y el laboratorio interesado. Además, la legislación tendría que garantizar el acceso a la totalidad de los datos recogidos en los ensayos clínicos y estudios observacionales anteriores a la comercialización. La EMA tendría que mantener un registro constante, en forma de revisión sistemática y metanálisis acumulado, de la información sobre efectos adversos originada en los ensayos clínicos (véase el Cuadro 1).

En resumen, es previsible:

- que las autorizaciones de comercialización de nuevos medicamentos sean cada vez más prematuras,
- que la vigilancia de la seguridad de los nuevos fármacos tras su comercialización sea hecha exclusivamente por la compañía comercializadora,
- que el análisis y evaluación de la información generada por los sistemas de notificación espontánea no sea suficientemente ágil,
- que las actividades de farmacovigilancia puedan ser financiadas con fondos privados,
- que profesionales, investigadores académicos y los pacientes y sus organizaciones tengan dificultades para acceder a los datos generados,
- y todo ello sin prestar atención a la manera cómo se promueven, se prescriben y se consumen los nuevos medicamentos.

## Complementar la tarjeta amarilla con otros métodos

La evaluación de la relación beneficio-riesgo de cada fármaco debe tener en cuenta el conjunto del grupo farmacológico y del grupo terapéutico a los que pertenece. De otro modo, es casi imposible construir un perfil de efectos adversos coherente, que permita a cada prescriptor orien-

tarse para seleccionar el fármaco con la relación beneficio-riesgo más favorable dentro de cada grupo.

La mayoría de efectos adversos descubiertos en los últimos años están ligados al efecto farmacológico esperado del fármaco, y tienen una incidencia y gravedad que dependen de la dosis y de las características del paciente tratado.

Para prevenir la mayoría de los efectos indeseados, las medidas más adecuadas son:

- prescribir los fármacos sólo cuando se considera que el paciente los necesita y se puede beneficiar de su uso,
- escoger el fármaco con la relación beneficio-riesgo más favorable,
- examinar cuidadosamente si el paciente presenta alguna contraindicación o factor de riesgo que aumente la probabilidad de efectos indeseados,
- individualizar la dosis y la pauta de administración según las características de cada paciente,
- planificar el seguimiento del tratamiento (objetivo terapéutico, duración del tratamiento, visitas de control, etc.), y
- compartir esta información con el paciente, con el fin de que éste sea más autónomo en relación a su tratamiento.

De aquí que sea importante que la **información terapéutica y la formación continuada sean independientes de la industria farmacéutica.**

Los efectos adversos son sufridos por los pacientes, generalmente detectados por los profesionales sanitarios y confirmados o no por los centros de farmacovigilancia próximos, los cuales los analizan según las circunstancias clínicas y los conocimientos farmacológicos. Además, como

decíamos antes, los efectos adversos pueden ser prevenidos por un buen uso de los medicamentos. La farmacovigilancia, por tanto, debe desarrollarse en el seno de los sistemas de salud. No se debe limitar a la interacción, en forma de intercambio de informaciones y de negociaciones más o menos secretas, entre los laboratorios y las agencias reguladoras. Los **sistemas de salud** tienen la obligación de poner en marcha y reforzar los sistemas de información sobre medicamentos y terapéutica y las actividades de formación continuada que promuevan un uso más saludable de los medicamentos. Las **agencias nacionales** tienen la responsabilidad de **coordinar las actividades de vigilancia** en sus países. Estas actividades deberían incluir sobre todo:

- mejorar la formación de pregrado y la formación continuada de los profesionales de salud;
- garantizar el retorno de información y en general la comunicación entre las autoridades sanitarias y los notificadores;
- desarrollar la farmacovigilancia;
- crear bases de datos sobre consumo de los medicamentos que sean accesibles a los interesados, hacer el seguimiento del uso de los medicamentos y aplicar medidas para corregir las desviaciones;
- promover la colaboración con centros universitarios, y
- establecer procesos de decisión más transparentes y más proactivos.

En el ámbito comunitario, la red europea **ENCePP** (*European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance*, [www.encepp.eu](http://www.encepp.eu)), en proceso de constitución y que engloba más de 80 centros de farmacovigilancia, en el futuro podría tener

### Cuadro 1. Una farmacovigilancia más proactiva

- Con el fin de proteger a los pacientes de los efectos adversos de los fármacos, las autoridades deberían autorizar sólo los nuevos medicamentos que **aporten un progreso terapéutico** frente al tratamiento de referencia.<sup>1</sup>
- Hay que garantizar la **financiación pública** de las actividades de farmacovigilancia y la independencia intelectual de las autoridades responsables (por ej., gestión más estricta de los conflictos de intereses).
- El futuro **Comité europeo de farmacovigilancia** debe ser un órgano de cooperación entre los sistemas de farmacovigilancia de los estados miembros, con autoridad suficiente para proponer directamente a la Comisión las medidas de seguridad pertinentes en cada caso (por ej., modificación de la ficha técnica, retirada del mercado, etc.).
- Las autoridades reguladoras se deberían responsabilizar de la explotación eficaz de los datos europeos de farmacovigilancia y de mejorar el retorno de información a los notificadores y su propia capacidad de reacción.
- Se debe garantizar la **transparencia** de la recogida de datos y de su análisis. Además, hay que garantizar el acceso de los interesados a la base de datos **Eudravigilance** y a otras informaciones relevantes que sean conocidas por las agencias reguladoras.<sup>2</sup>
- La nueva legislación debería obligar a la EMA a promover y realizar los **estudios epidemiológicos** que sean necesarios, para confirmar los perfiles de efectos indeseados de los nuevos fármacos y para clarificar los aspectos de seguridad de los nuevos fármacos sobre los que hay incertidumbre.
- La experiencia reciente indica que la nueva legislación también debería obligar a la EMA a analizar de manera continuada toda la información sobre efectos indeseados generada en ensayos clínicos anteriores y posteriores a la comercialización de cada nuevo fármaco.

1. ISDB. Declaración de la ISDB sobre avance en el uso de medicamentos. París, noviembre 2001. [www.isdbweb.org](http://www.isdbweb.org)

2. Garattini S, Bertele V. *BMJ* 2010;340:842-3.

un papel importante para desarrollar los estudios epidemiológicos complementarios a la notificación espontánea, crear un observatorio europeo del uso de los medicamentos y contribuir a la construcción de un sistema de farmacovigilancia orientado a los pacientes.

## Reflexiones

El conocimiento de los efectos adversos de los medicamentos y su difusión son herramientas fundamentales para la protección de la salud pública. Sin embargo, la farmacovigilancia se enfrenta todavía con numerosos obstáculos. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos ha sido el pilar de la farmacovigilancia. En los últimos años, no obstante, se han identificado numerosos efectos indeseados de importante repercusión sanitaria gracias al metanálisis de ensayos clínicos y a estudios observacionales.

Las propuestas de la Comisión Europea actualmente en trámite parlamentario sobre la organización de la farmacovigilancia no sólo no tienen en cuenta estos cambios, sino que amenazan con agravar la situación. A pesar de los desastres sanitarios recientes causados por efectos adversos de fármacos, algunas de las medidas propuestas pueden debilitar el sistema de farmacovigilancia europeo, en lugar de reforzarlo: se generalizan las autorizaciones de comercialización prematuras, se suprime la obligación de la financiación pública de la farmacovigilancia, se centralizan los datos de notificación espontánea en el ámbito europeo en una megabase de explotación casi imposible, se refuerza el control de las compañías farmacéuticas sobre la recogida e interpretación de los datos, y no se presta atención al hecho de que la seguridad

de los medicamentos no se puede garantizar sólo con la notificación espontánea.

Para el conocimiento y la prevención de los efectos adversos de los fármacos, sería necesario reforzar el sistema existente, pero también desarrollar estrategias más proactivas, realmente orientadas a los pacientes y utilizar mejor la experiencia de los centros de farmacovigilancia. Las propuestas de la Comisión deben ser fuertemente enmendadas para ser reorientadas al servicio del interés general.

## Bibliografía

1. Propuesta de Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo que modifica, referente a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE por la cual se establece un código comunitario relativo a los medicamentos de uso humano 2008/0260 (COD). <http://eur-lex.europa.eu>
2. Anónimo. Butll Groc 1999;12:1-3. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg121.99e.pdf>
3. Anónimo. Butll Groc 2005;18:15. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg184.05e.pdf>
4. Anónimo. Butll Groc 2002;15:17-20. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg155.02e.pdf>
5. ISDB and Medicines in Europe Forum. Pharmacovigilance in Europe: the European Commission's proposals endanger the population. Octubre 2009. [www.isdbweb.org](http://www.isdbweb.org)
6. Directorate General for Health and Consumers. [http://ec.europa.eu/dgs/health\\_consumer/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/index_en.htm)
7. Anónimo. Rev Prescrire 2010;30(317):213.
8. Anónimo. Butll Groc 2008;21:5-8. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg212.08c.pdf>
9. Anónimo. Butll Groc 2008;21:2-3. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg211.08c.pdf>
10. Kesselheim AS, Avorn J. JAMA 2007;297:308-11. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78930>
11. Del Favero A. Inf sui Farmaci 2007;31:29-30. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=80533>
12. Moynihan R. BMJ 2009;339:320-21. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=86480>
13. Anónimo. Scrip 2006;3197:23. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78119>
14. United States Senate. Committee on Finance. <http://finance.senate.gov/newsroom/chairman/release/?id=bc56b552-efc5-4706-968d-f7032d5cd2e4>

**Director** Joan-Ramon Laporte. **Redactora jefe** Montserrat Bosch.

**Comité de redacción** C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

**Comité editorial** JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, D Rodríguez, X Vidal.

Fundació Institut Català  
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. [www.icf.uab.es](http://www.icf.uab.es). La Fundació Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso saludable de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Suscripciones. España, 18€; extranjero 25,36\$. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante).



Centro Colaborador de la OMS  
para la Investigación y la Formación  
en Farmacoepidemiología



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniqui-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.