

# La industria farmacéutica y la farmacovigilancia

ELISABET MONTPART COSTA<sup>a</sup> y M. PILAR MARTÍN BAREA<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Licenciada en Farmacia. Máster en Registro Europeo de Medicamentos. Técnica de Registros.

<sup>b</sup>Doctora en Farmacia y licenciada en Derecho. Profesora titular de Legislación y Deontología Farmacéutica. Universidad de Barcelona.



Explicados los orígenes y la evolución de la farmacovigilancia, así como el funcionamiento actual del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) en un artículo anterior<sup>1</sup>, en este trabajo se analiza en profundidad el papel y las diferentes responsabilidades de la industria farmacéutica en materia de farmacovigilancia.

El RD 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano en España<sup>2</sup> dedica el capítulo III a «los titulares de la autorización de comercialización».

La Circular 15/2002, de 30 de septiembre, de la Agencia Española del Medicamento (AEM) clarifica los procedimientos de comunicación en materia de farmacovigilación

de medicamentos de uso humano entre la industria farmacéutica y el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano establecidos por el RD 711/2002.

La circular 15/2002 y el volumen nueve de las normas sobre medicamentos de la Unión Europea publicado por la Comisión Europea, en diciembre de 2001,

constituyen los documentos de referencia para el cumplimiento de las obligaciones en materia de farmacovigilancia por parte de los laboratorios farmacéuticos en España. Es de aplicación a todos los medicamentos de uso humano autorizados en España con independencia del procedimiento de registro utilizado (centralizado, reconocimiento mutuo o nacional).

## Obligaciones de la industria farmacéutica

De acuerdo con el artículo 8 del RD 711/2002, el cumplimiento de las obligaciones que se exigen en materia de farmacovigilancia para un determinado medicamento es siempre responsabilidad de la compañía farmacéutica titular de la autorización de su comercialización. Es decir que, aunque el medicamento sea fabricado o comercializado por otra compañía farmacéutica, la responsabilidad única es de la compañía farmacéutica titular. Estas obligaciones pueden resumirse en las siguientes:

- Responsabilidad de registrar y comunicar las reacciones adversas.
- Responsabilidad de realizar un seguimiento de la bibliografía mundial.
- Responsabilidad de presentar informes periódicos de seguridad.
- Responsabilidad de realizar, si se precisan, estudios posautorización.
- Responsabilidad de evaluar continuamente la relación beneficio/riesgo.

En el artículo 9 del Real Decreto, se establece la obligación de disponer de una persona responsable de la farmacovigilancia en la misma compañía farmacéutica. Así, una compañía farmacéutica titular debe disponer de un sistema de farmacovigilancia y un responsable de farmacovigilancia apropiados para poder asegurar la responsabilidad y la obligación de sus productos en el mercado y para asegurar que, en caso necesario, se tomen las acciones pertinentes.

## Registro y comunicación de reacciones adversas

El registro y la notificación de reacciones adversas a medicamentos, por parte de la compañía farmacéutica titular del medicamento, dependen del tipo de reacción adversa: no grave, grave o grave e inesperada a la vez (en la tabla 1 se adjuntan las definiciones de los tipos de reacciones adversas tal y como se describen en el artículo 2

**Tabla 1. Definiciones de los tipos de reacciones adversas (artículo 2 del RD 711/2002)**

### Reacción adversa (artículo 2 c)

Cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas

### Reacción adversa grave (artículo 2 d)

Cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores

### Reacción adversa inesperada (artículo 2 e)

Cualquier reacción adversa cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en la ficha técnica

del RD 711/2002) y del lugar donde se produzca (Unión Europea o un tercer país).

Por ello, a efectos de registro y comunicación de reacciones adversas a medicamentos, hay que distinguir entre (tabla 2):

- Reacciones adversas graves ocurridas en España.
- Reacciones adversas graves ocurridas en la Unión Europea.
- Reacciones adversas graves e inesperados ocurridas fuera de la Unión Europea.
- Reacciones adversas no graves.

Las sospechas de reacción adversa grave que ocurran en España, ya sean conocidas a través de un profesional sanitario u otra vía de comunicación como las surgidas de la realización de un estudio postautorización o bien conocidas por la bibliografía científica mundial, deben comunicarse a la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEM y al órgano competente en materia de farmacovigilancia de la comunidad autónoma donde se produzca. La notificación debe ser inmediata o, como máximo, dentro de los quince días naturales desde la recepción de la información sobre la sospecha.

Existe un formulario estándar para la comunicación de estos casos conocido como formulario de notificación individual. Este formulario es de uso para laboratorios

farmacéuticos en su comunicación al Sistema Español de Farmacovigilancia. Se trata de una adaptación del formulario CIOMS I utilizado para la notificación de reacciones adversas graves e inesperadas ocurridas fuera de la Unión Europea.

La notificación sólo se acepta escrita en castellano. Cuando la reacción adversa se conoce por la bibliografía científica mundial, debe adjuntarse junto al formulario una fotocopia de la publicación original.

El formulario de notificación individual se encuentra adjunto al anexo III de la Circular 15/2002 y consta de cuatro apartados básicos: información sobre la reacción adversa, información del medicamento sospechoso del laboratorio, medicamentos concomitantes e historia clínica, e informe sobre el laboratorio farmacéutico y procedencia de la notificación.

### Información sobre la reacción adversa

En este apartado se incluyen los datos básicos del paciente (iniciales del nombre, país, fecha de nacimiento, edad, peso, sexo, talla), la fecha de inicio de la reacción, la descripción básica de la reacción adversa, la gravedad y su desenlace.

### Información del medicamento sospechoso del laboratorio

En este apartado se incluyen los datos básicos del medicamento

(nombre del medicamento, dosis, vía de administración), el motivo de su prescripción, las fechas de inicio y final de la reacción, la duración del tratamiento, si remitió al suspenderse la medicación o al reducir la dosis y si reapareció al administrarse de nuevo el medicamento.

*Medicamentos concomitantes e historia clínica*

En este apartado se incluye un listado de medicamentos consumidos simultáneamente (nombre de los medicamentos, dosis y vía de administración), las fechas de inicio y final de las tomas, el motivo de las prescripciones y los datos importantes de la historia clínica del paciente (embarazos, alergias).

*Informe sobre el laboratorio farmacéutico y procedencia de la notificación*

En este apartado se incluyen los datos básicos del laboratorio (nombre completo, teléfono, fax), el nombre del responsable de farmacovigilancia y la evaluación de la causalidad de la reacción adversa, la fecha de recepción y notificación, la fuente de notificación, el tipo de informe y el régimen (hospitalario o extrahospitalario).

Las sospechas de reacción adversa grave que ocurran en la Unión Europea restringida a los medicamentos autorizados por el procedimiento de reconocimiento mutuo y en los que España actúe como estado miembro de referencia, deben comunicarse a la División

El registro y la notificación de reacciones adversas a medicamentos, por parte de la compañía farmacéutica titular del medicamento, dependen del tipo de reacción adversa

de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEM y al estado miembro donde haya ocurrido la reacción adversa.

Las sospechas de reacciones adversas graves y a la vez inesperadas ocurridas fuera de la Unión Europea de medicamentos autorizados en España, conocidas a tra-

vés de un profesional sanitario y otra vía de comunicación como las surgidas de la realización de un estudio o bien conocidas por la bibliografía científica mundial, deben ser comunicadas exclusivamente a la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEM.

La notificación debe ser inmediata, o como máximo dentro de los quince días naturales desde la recepción de la información sobre la sospecha.

Existe un formulario estándar para la comunicación de estos casos conocido como CIOMS-I. La notificación se acepta escrita en castellano o en inglés. Cuando la reacción adversa se conoce por la bibliografía científica mundial, debe adjuntarse junto al formulario una fotocopia de la publicación original.

Al resto de reacciones adversas se les exige que sean registradas de forma detallada por la compañía farmacéutica, tanto si se producen en España como en otro país de la Unión Europea o en un tercer país. Estas reacciones adversas se incorporan en los listados de los informes periódicos de seguridad que se explican más adelante.

**Tabla 2. Comunicación de reacciones adversas dependiendo del tipo y el lugar donde ocurra**

Tipo de reacción adversa	Lugar donde ocurre la reacción adversa	Reacción adversa (artículo 2 c)		
		A quién comunicar	Cuándo comunicar	Formulario a utilizar
Reacción adversa grave	España	División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEM y órgano competente de la comunidad autónoma donde ocurra	Máximo a los 15 días naturales desde su recepción en la compañía	Formulario de notificación individual (rellenar en castellano)
Reacción adversa grave (medicamento autorizado por PRM y España como EMR)	Unión Europea	División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEM y órgano competente del Estado Miembro donde haya ocurrido la reacción adversa	Máximo a los 15 días naturales desde su recepción en la compañía	Formulario de notificación individual (rellenar en castellano)
Reacción adversa grave e inesperada	Fuera de la Unión Europea	División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEM	Máximo a los 15 días naturales desde su recepción en la compañía	CIOMS-I (rellenar en castellano o en inglés)
Reacción adversa no grave	España	División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEM	Con la presentación de los informes periódicos de seguridad.	Informes periódicos de seguridad (IPS)

Está previsto que en un futuro inmediato la notificación en papel sea sustituida por completo por la notificación electrónica, momento a partir del cual la comunicación en papel sólo se reservará para casos excepcionales.

### Seguimiento de la bibliografía mundial

Las compañías farmacéuticas están obligadas a realizar un seguimiento activo de la bibliografía científica publicada a escala mundial para hallar sospechas de reacciones adversas causadas por principios activos que forman parte de las especialidades para las cuales son titulares de la autorización de comercialización en España.

El mismo criterio de notificación anterior es de aplicación en este caso, dependiendo de si son sospechas de reacciones adversas graves o reacciones adversas graves e inesperadas.

### Informes periódicos de seguridad

Las compañías farmacéuticas están obligadas a presentar informes ante la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEM. Se agrupan todas las sospechas de reacciones adversas registradas durante un determinado período de medicamentos autorizados en España, independientemente del procedimiento de registro utilizado.

La frecuencia de presentación de los informes periódicos de seguridad (IPS) es la siguiente:

- En cualquier momento a solicitud de las autoridades sanitarias.
- Cada 6 meses durante los dos primeros años, a contar desde la fecha de autorización.
- Anualmente los dos años siguientes.
- En el momento de la solicitud de la primera revalidación.
- Quinquenalmente junto con las solicitudes de revalidación.

Los informes periódicos de seguridad presentan datos acumulados

**Tabla 3. Funciones de la persona responsable de farmacovigilancia (artículo 9 del RD 711/2002)**

- a) Crear y mantener un sistema para recopilar, tratar y evaluar la información sobre todas las sospechas de reacciones adversas notificadas al personal de la empresa y a los visitantes médicos, con el fin de que sea accesible al menos en un único lugar de la Unión Europea
- b) Preparar y presentar a la Agencia Española del Medicamento los informes periódicos de seguridad a los que se refiere el artículo 8.g) de la presente disposición
- c) Asegurar que se dé una respuesta rápida y completa a cualquier solicitud de información adicional de la Agencia Española del Medicamento necesaria para poder evaluar los beneficios y riesgos de un medicamento, incluida la información relativa al volumen de ventas o de prescripciones del medicamento de que se trate
- d) Facilitar a la Agencia Española del Medicamento cualquier otra información de interés para la evaluación de los beneficios y riesgos asociados a un medicamento, incluida la información sobre estudios de seguridad postautorización

Está previsto que en un futuro inmediato la notificación en papel sea sustituida por completo por la notificación electrónica, momento a partir del cual la comunicación en papel sólo se reservará para casos excepcionales

sobre la seguridad de un medicamento, junto a una evaluación crítica del equilibrio beneficio/riesgo. A partir de esta evaluación se pretende detectar la necesidad de modificaciones en las condiciones de autorización del medicamento como cambios en la ficha técnica para el profesional sanitario, cambios en el prospecto para el paciente o cambios en la información del producto.

De acuerdo con el volumen nueve de las normas sobre medicamentos de la Unión Europea publicado por la Comisión Europea, los IPS deben estar formados por diferentes apartados que pasamos a comentar a continuación.

#### *Introducción*

Se incluye una breve presentación del medicamento o medicamentos cubiertos por este informe, para que se entienda individualmente y en relación con otros informes presentados.

#### *Situación mundial de la autorización de comercialización*

Se incluye información relativa a los países en los que las autoridades reguladoras han tomado alguna decisión de concesión o denegación de la autorización de comercialización del medicamento. Por ejemplo, se deben incluir las fechas de autorización, revalidación y comercialización del medicamento, la denegación o retirada y los motivos, los nombres comerciales, etcétera.

#### *Actualización de las medidas adoptadas por las autoridades reguladoras por motivos de seguridad*

Se incluyen detalles sobre acciones tomadas por motivos de seguridad como la suspensión o retirada de la autorización de comercialización, suspensión de estudios clínicos, restricciones en la distribución, cambios de formulación o modificaciones de dosificación.

#### *Modificaciones en la información de referencia de seguridad*

Se debe incluir la versión actualizada de información básica del

producto de la compañía con la información básica de seguridad del producto, indicando los cambios que se hayan podido producir como nuevas contraindicaciones, precauciones, advertencias o interacciones.

*Exposición de los pacientes*

Se debe incluir una estimación del número de pacientes expuestos al medicamento.

*Presentación de casos individuales*

Deben incluirse los siguientes datos presentados en forma de listados:

- Todas las reacciones adversas graves y las no graves no referenciadas de notificaciones espontáneas.
- Todas las reacciones adversas de estudios o de uso compasivo.
- Todas las reacciones adversas graves y las no graves no referenciadas procedentes de la bibliografía.
- Todas las reacciones adversas graves procedentes de las autoridades reguladoras.

*Estudios*

Se incluyen los estudios recientes terminados promovidos por la compañía que proporcionen información de seguridad, nuevos estudios de seguridad planificados, iniciados o en curso y los estudios publicados que aborden temas de seguridad.

*Otra información*

Otra información relevante sobre seguridad como información relativa a una falta de eficacia del medicamento o información de última hora que se considere relevante incluir.

*Evaluación global de la seguridad*

Se incluye un análisis de los datos presentados abordando específicamente cualquier problema de seguridad observado como una interacción farmacológica, un mal uso del medicamento, experiencias en el embarazo o la lactancia o experiencia en grupo de pacientes especiales.

*Conclusión*

En este último apartado se incluyen las conclusiones que se extraen

del informe recomendando, en caso necesario, alguna acción a tomar.

Los IPS pueden elaborarse por principio activo en lugar de por medicamento, en cuyo caso la frecuencia de presentación se registrará por la autorización de comercialización más reciente. También se permite que varias compañías presenten un solo informe periódico de seguridad por principio activo, en cuyo caso también la frecuencia de presentación se registrará por la autorización de comercialización más reciente.

Los requerimientos obligatorios para la industria farmacéutica en materia de farmacovigilancia no deben entenderse exclusivamente como una medida coercitiva de las autoridades sanitarias

Cualquier modificación en la frecuencia de presentación de los IPS debe comunicarse, ya sea a la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) (en el caso de los procedimientos centralizados), al Estado miembro de referencia (en el caso de los procedimientos de reconocimiento mutuo) o a la AEM (en el caso de los procedimientos nacionales).

**Estudios postautorización**

Las compañías farmacéuticas están obligadas a realizar estudios posteriores a la obtención de la autorización de comercialización, en el caso de requerirse por motivos de seguridad del medicamento, ya sea para estudiar un riesgo potencial hallado o para reevaluar la relación beneficio/riesgo del medicamento. Las particularidades de los estu-

dios postautorización se detallarán en un próximo artículo.

**Evaluación continua de la relación beneficio/riesgo**

Las compañías farmacéuticas están obligadas a estudiar de forma continua la relación beneficio/riesgo de los medicamentos de los que son titulares y comunicar a la AEM cualquier modificación de esta relación que pudiera requerir modificar las condiciones en que se autorizó el medicamento.

**Responsable**

La necesidad de contar con una persona responsable de farmacovigilancia en una compañía farmacéutica viene dispuesto en el artículo 9 del RD 711/2002. Este responsable de farmacovigilancia es una persona debidamente cualificada para esta labor y su nombre debe ser notificado tanto a la AEM como al órgano competente en materia de farmacovigilancia de la comunidad autónoma donde esté establecida la compañía farmacéutica. Las funciones del responsable de farmacovigilancia vienen establecidas por el punto 2 del artículo 9 y se transcriben íntegramente en la tabla 3.

Concluimos subrayando que los requerimientos obligatorios para la industria farmacéutica en materia de farmacovigilancia no deben entenderse exclusivamente como una medida coercitiva de las autoridades sanitarias. El conocimiento de posibles riesgos de los fármacos a través de la farmacovigilancia es una garantía de protección tanto para el paciente como para la propia compañía farmacéutica. □

**Bibliografía**

1. Montpart E, Martín MP. El Sistema Español de Farmacovigilancia. OFFARM 2003;22(2):120-8.
2. RD 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE del 20).