

# Retos en la farmacovigilancia del siglo XXI, camino del 2030

Fecha de recepción: 09/07/2018 - Fecha de aceptación: 10/07/2018

## MADURGA SANZ M

Lic. Farmacia (UCM), Diplm. Salud Pública (ENS), Diplm. Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología (UAB).  
Ex-Jefe de Área de Coordinación del SEFV-H, AEMPS.  
Consultor Internacional en Farmacovigilancia.  
Ex-Presidente de OFIL

## RESUMEN

Actualmente, la farmacovigilancia es una herramienta imprescindible en la farmacoterapia. Está orientada a optimizar el uso de los medicamentos, minimizando o evitando los efectos adversos. Después de más de 50 años, desde sus inicios de implantación paulatina, los cambios que está teniendo durante este siglo XXI seguirán modificando sus parámetros como actividad de salud pública. Sus cuatro pilares básicos deberán adaptarse a estos cambios, tanto en los aspectos **metodológicos y científicos**, con los avances terapéuticos y científicos de identificación de "señales". Como en los relativos a **regulación y normativas** que faciliten el intercambio transparente de información entre las

Palabras clave: **Farmacovigilancia, farmacoepidemiología, siglo XXI, atención centrada en el paciente.**

autoridades y los laboratorios titulares. Así como los **recursos**, tanto humanos como tecnológicos, de la mano del empoderamiento de los ciudadanos. Y todo ello en un mundo global, cada día más interconectado, que exige **colaboración** en todas las direcciones, dentro de cada país, y entre países para fortalecer y agilizar las medidas regulatorias. Todo ello con la infraestructura necesaria basada en las nuevas tecnologías de la información y el internet de las cosas (IoT, de las siglas en inglés).

Mientras se utilicen los medicamentos, siempre deberán utilizarse de la manera más segura, que garantice la seguridad de los pacientes, al orientar y centrar toda la asistencia sanitaria en el paciente.

## Pharmacovigilance challenges of the 21st century, road to 2030

### SUMMARY

Currently, pharmacovigilance is an essential tool in pharmacotherapy. It is aimed at optimized use of medications, minimizing or avoiding adverse effects. After more than 50 years, from its beginnings of gradual implantation, the changes that it is having during this 21st century will continue to modify its parameters as a public health activity. Its four basic pillars must adapt

to these changes, both in the **methodological and scientific** aspects, with therapeutic and scientific advances in the identification of "signals". As in those related to **regulations** that facilitate the transparent exchange of information between the authorities and the marketing authorisation holders companies. As well as the **resources**, both human and technological, hand in hand with the em-

powerment of citizens. And all this in a global world, each day more interconnected, that requires **collaboration** in all directions, within each country, and between countries to strengthen and expedite regulatory measures. All this with the necessary infrastructure based on new information technologies and the Internet of Things (IoT). While medications are being used, they should always be used in the safest way, which guarantees patient safety, by guiding and focusing all health care on the patient.

Key Words: **Pharmacovigilance, pharmacoepidemiology, patient-centered care, history 21st century.**

La farmacovigilancia, como conjunto de actividades orientadas a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los efectos adversos de los medicamentos, tiene como objetivo un “uso seguro de los medicamentos” y una “mejor seguridad del paciente”. Si bien sus objetivos no cambiarán, se deberán alcanzar adaptándose a los tiempos, después de más de 50 años de andadura de la farmacovigilancia (FV)<sup>1</sup>.

La FV, en el siglo XXI, deberá seguir basándose en sus 4 pilares fundamentales: a) **método y avances científicos**; b) **regulación y normativas** específicas; c) **recursos humanos y tecnológicos** necesarios, y d) **colaboración** tanto nacional como internacional. El transcurso del tiempo va introduciendo nuevos elementos en cada uno de estos pilares<sup>2</sup>. Brevemente pasaremos a revisarlos.

### MÉTODO Y AVANCES CIENTÍFICOS

La FV es un conjunto de actividades que debe utilizar el **método científico**, basado en lo empírico y en la medición, y sujeto a los principios específicos de las pruebas de razonamiento. Así, la farmacoepidemiología aplica la epidemiología al estudio de los usos y de los efectos del uso de los medicamentos. Son métodos complementarios, nunca suplementarios ni antagonicos, por más que la farmacoepidemiología nos ofrezca resultados más precisos que los métodos de evaluación de causalidad en FV<sup>3</sup>. Cada día se van ofreciendo nuevos **métodos y avances científicos** en este ámbito. En la evaluación de la relación entre beneficios y riesgos (daños) de los medicamentos se ofrecen los análisis cuantitativos que aportan más objetividad al principal objetivo de la FV, “mantener la relación beneficio-riesgo (daño) favorable” de los medicamentos que utilizamos. Y los **avances científicos** no solo vienen de la mano de la biotecnología, basada en el ADN recombinante, con los anticuerpos monoclonales que se van comercializando, y que ofrecen nuevas terapias biológicas para enfermedades importantes, en algunos casos enfermedades “raras”, o infrecuentes, que reciben así un soplo de esperanza. También, las nuevas terapias denominadas “medicamentos de terapias avanzadas” (MTA), (o en inglés *ATMP*, *advanced therapy medicinal products*), que incluyen las terapias celulares-somáticas, las terapias génicas y la ingeniería de tejidos y sus combinaciones, como células embebidas en matrices biológicas. Estos MTA llevan diferente desarrollo a nivel mundial, si bien están regulados en la Unión Europea desde 2007, se han autorizado diversos tipos de MTA. Pero solo recientemente, en 2017, la FDA de EE.UU. acaba de autorizar<sup>4</sup> el primer medicamento de terapia génica, Luxturna<sup>®</sup> (voretigene neparvovec), para el tratamiento de pacientes con amaurosis congénita de Leber o con retinitis pigmentosa asociada a la mutación RPE65 bialélica confirmada, que provoca la pérdida de la visión y que puede llegar a causar ceguera completa. Así, este medicamento repara el ADN defectuoso para que el organismo pueda restaurarlo por sí mismo, insertando una copia funcional del gen que le falta al paciente directamente en el ojo, desde donde estimula al cuerpo a producir una proteína esencial para la vista. Y en el capítulo de terapias novedosas también se vislumbran avances con el sistema CRISPR para la edición de genes<sup>5</sup>. Se espera que esta técnica revolucione la farmacoterapia de manera similar a como lo ha hecho la técnica de la PCR (*polymerase chain reaction*) desde hace más de 35 años, elemento bá-

sico para la tecnología del ADR recombinante. Nuevas intervenciones que proporcionarán nuevas terapias, diferentes de las actuales. Y nuevos avances científicos que optimizarán la farmacoterapia clásica, como los que ya aportan la nanotecnología, la farmacogenética y la farmacogenómica. Por todas estas razones, el experto en FV deberá estar al día en biología molecular, en genética, así como en inmunoterapia, en oncología, y en las enfermedades neurodegenerativas. Con nuevas evidencias en neurociencia como las que auguran iniciativas como BRAIN-USA y Human Brain Project en la Unión Europea (UE). En todos estos campos, el farmacovigilante deberá actualizarse a lo largo del siglo XXI.

### NUEVAS REGULACIONES Y NORMATIVAS

La FV se estructura como parte de la actividad reguladora de medicamentos. Las normativas reguladoras se han ido modificando desde los años 90, en parte, con las Conferencias Internacionales de Armonización (ICH, de sus siglas en inglés), principalmente en la UE, una de las tres regiones de aplicación de las ICH, junto con EE.UU. y Japón. Algunas de las normas ICH actualmente son normas ISO, de aplicación internacional, como la ISO ICSR E2B (R3) y la ISO M5 Medicinal Product Dictionary. La primera establece la estructura y vinculación de los campos diversos en los que se ubican los datos de un ICSR (Individual Case Safety Report), esencial para el intercambio de información de FV entre las agencias y los laboratorios titulares de la autorización de comercialización (TAC) de los medicamentos sospechosos en los ICSR. Esta nueva norma ha empezado a aplicarse en la Unión Europea desde el 22 de noviembre de 2017. La segunda norma ISO M5, reúne varias guías que establecen la estructura de campos y su interrelación en los diccionarios de medicamentos (IDMP), en forma de tablas unívocas de los medicamentos relacionados con los datos de FV, para ser transmitidos. Todo un conjunto de normas para estandarizar vías de administración, formas farmacéuticas, unidades de volumen, de peso y de actividad, y otras tablas que permiten aplicar normas ISO, y así agilizar la tramitación e intercambio de todo tipo de información de medicamentos. Para normalizar la actividad en FV, como parte de la regulación de medicamentos, la OPS (Organización Panamericana de la Salud) lleva un largo recorrido en armonización, en general, y en particular con la Red de Puntos Focales de FV. Así, se trabaja en red para colaborar en la evaluación de los IPS (informes periódicos de seguridad, PSUR de sus siglas en inglés), y para favorecer la reevaluación de medicamentos obsoletos que deberían retirarse en la región de las Américas.

Otra iniciativa de colaboración se está llevando a cabo entre el Sistema de Integración Centroamericana (SICA), a través de la Secretaría Ejecutiva del Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica (SE COMISCA) con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), para adaptar la experiencia del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H). Así, se ha iniciado un proceso de armonización en FV y de apoyo a los 8 países mediante una base de datos común en red, FACEDRA (Farmacovigilancia Centroamericana, Datos de Reacciones Adversas). Una solución única hasta ahora en el mundo, que augura una nueva forma de trabajo en la región centroamericana. Otro ejemplo sobre cómo compartir el trabajo

en común está siendo la iniciativa europea de *worksharing* en la evaluación de los IPS/PSUR de medicamentos establecidos desde hace años, y que siguen siendo de autorización nacional de las distintas 28 agencias de países de la UE. Una forma eficiente de trabajo en red, en FV.

### RECURSOS HUMANOS Y TECNOLÓGICOS

Respecto a los cambios inmediatos en los **recursos humanos y tecnológicos**, se utilizarán las tecnologías de la información y comunicación (TIC) de manera cotidiana por los equipos multidisciplinares, pues la FV necesita de todos los profesionales de la salud. En la cuarta revolución industrial, basada en sistemas ciberfísicos con el internet de las cosas (IoT), también se verá implicada la farmacovigilancia: ya se habla de grandes conjuntos de datos (*big data*) con información real (*real world data*, RWD, y *real world evidence*, RWE) y no solo experimental a partir de ensayos clínicos. Ya se han dado pasos tentativos sobre cómo utilizar<sup>6</sup> la información de RWE en la toma de decisiones reguladoras en la EMA. También hay ya experiencias en FV, como la iniciativa<sup>7</sup> de un consorcio público-privado europeo, en 2014, conocido como IMI WEB-RADR (WEB recognising ADR) proyecto para enfocar la investigación en las redes sociales, dado el cúmulo de información que contienen sobre seguridad de medicamentos. Parte de este proyecto se ha orientado en el diseño de App para facilitar la notificación electrónica de las sospechas de RAM directamente por los ciudadanos, como se exige en las nuevas normativas europeas. Todo en aras del empoderamiento<sup>8</sup> de los pacientes en FV en el siglo XXI. No solo son necesarios todos los profesionales de la salud, también los propios ciudadanos, como pacientes utilizando medicamentos, son capaces de aportar información valiosa sobre las RAM que ellos presentan. Las TIC ofrecen conexiones con *gateways* y API (*application programming interface*) entre bases de datos para agilizar el intercambio de datos, con los mismos estándares, y así liberar tiempo para la actividad principal de la FV, la identificación de nuevas “señales de riesgos”. Los robots y los bots, junto con herramientas como el *machine learning* y la inteligencia artificial nos abren nuevas perspectivas tecnológicas de apoyo y ayuda en FV.

### NUEVAS COLABORACIONES

Los ciudadanos tendrán un papel cada día más relevante, no solo como notificadores sino como copartícipes en la atención sanitaria. En FV ya están teniendo mayor presencia en comités, como en el PRAC europeo, así como en discusiones y audiencias<sup>9</sup> sobre seguridad de medicamentos. Y será tanto de forma colegiada a través de asociaciones de consumidores y de pacientes, como a título individual como pacientes. Las colaboraciones deberán ampliarse a todas las instituciones que aporten datos sobre el uso y los efectos del uso de los medicamentos: hospitales, centros de atención primaria, centros de información toxicológica, organizaciones para la seguridad del paciente. Todos los agentes que puedan aportar información valiosa para re-

ducir el riesgo de los medicamentos serán bienvenidos. Y la colaboración deberá ser también entre países, a nivel regional y global: desde las evaluaciones compartidas de nuevos medicamentos para su autorización, hasta la colaboración en la evaluación de nuevas señales de riesgos y, en su caso, retirada del medicamento, como sucede por ejemplo en la UE, modelo único actual, desde las recientes normativas. Sin olvidar la obligada armonización de las medidas reguladoras tomadas por otros países que motiven restricciones, incluso retiradas del mercado. No hay explicación aparente para mantener el uso de ciertos medicamentos que comportan riesgos, que han sido causa de su retirada en otras regiones.

Como conclusión, un simple recordatorio: mientras el ser humano siga utilizando medicamentos, necesitará utilizarlos con seguridad. Y en ese entorno futuro la FV será imprescindible, con las necesarias adaptaciones.

**Conflicto de intereses:** El autor declara no tener conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Laporte JR. Fifty years of pharmacovigilance - Medicines safety and public health. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25:725-32. DOI: 10.1002/pds.3967.
2. Waller P, Harrison-Woolrych M. *An Introduction to Pharmacovigilance*. Second edition. Oxford: John Wiley & Sons Ltd., 2017.
3. Coste J. Diverging approaches of pharmacovigilance and pharmacoepidemiology to assessing drug safety: epistemological and ethical implications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26:600-2. DOI: 10.1002/pds.4190.
4. FDA (Food and Drug Administration). La FDA aprueba terapia genética novedosa para tratar a pacientes con un tipo raro y hereditario de pérdida de la visión. *FDA News Release*, December 19, 2017 [citado 18 junio 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm589467.htm>.
5. Doudna JA, Charpentier E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science* 28 Nov 2014: 346 (6213), 1258096. DOI: 10.1126/science.1258096.
6. Pluesche K, McGettigan P, Pacurariu A, Kurz X, Cave A. EU-funded initiatives for real world evidence: descriptive analysis of their characteristics and relevance for regulatory decision-making. *BMJ Open.* 2018;8:e021864. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-021864 [citado 9 julio 2018]. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/8/6/e021864>.
7. Noren G N. Pharmacovigilance for a Revolving World: Prospects of Patient-Generated Data on the Internet. *Drug Saf.* 2014;37:761-4. DOI 10.1007/s40264-014-0205-4.
8. Edwards IR. A New Erice Report Considering the Safety of Medicines in the 21st Century. *Drug Saf.* 2017;40:845-9. DOI: 10.1007/s40264-017-0571-9.
9. EMA. Public Hearing on Valproate. First experience and lessons learnt. 8 June 2018 [citado 18 junio 2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2018/06/WC500250420.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2018/06/WC500250420.pdf).