

bg

Farmacovigilància a Europa: una oportunitat per millorar

El desembre de 2008 la Comissió Europea (CE) va publicar propostes de Directiva i de Reglament sobre la farmacovigilància a Europa.¹ El primer trimestre de 2010 es va discutir una nova legislació al Parlament europeu. Les propostes de la Comissió estan centrades sobretot en els fàrmacs i donen un paper preponderant al fabricant; semblen haver estat elaborades més per garantir la salut dels productes i que no pas la dels ciutadans. Diversos fets destacats, des de la talidomida als anys seixanta fins al rofecoxib a l'entrada de segle, ens recorden la necessitat d'una farmacovigilància eficaç per protegir la població dels efectes adversos dels fàrmacs. Aquests fets també obliguen a reorientar les estratègies de farmacovigilància. Els costos humans i econòmics derivats dels efectes adversos dels medicaments són molt elevats.²

El 2004 va entrar en vigor la nova legislació de la UE sobre autorització, vigilància de riscos i informació sobre medicaments.³ Gràcies a la pressió del *Col·lectiu Europa i Medicament*, coalició formada per diverses associacions i organitzacions de consumidors, pacients i professionals de la salut de diversos països europeus (de la qual forma part la FICF), es van aconseguir millores en molts aspectes, més favorables a la defensa de la salut dels pacients.⁴ En aquest número es comenten algunes propostes per millorar la seguretat de l'ús de medicaments.⁵

Medicaments, salut pública i mercat

Recentment la regulació dels medicaments a la UE i l'EMA (l'agència europea ha perdut la lletra e d'*Evaluation*) ha deixat de dependre de la Direcció General d'Indústria, i ha passat a dependre de la DG de Salut i Consum (DG

Sanco).⁶ Aquesta transferència és una bona notícia per a què els medicaments deixin de ser considerats com a mers béns de consum. Però no és suficient.⁷ El coneixement dels efectes adversos dels medicaments s'enfronta encara amb nombrosos obstacles: **opacitat dels fabricants** sobre els efectes adversos dels fàrmacs que comercialitzen (i fins i tot ocultació de dades), **lentitud de la presa de decisions de les autoritats sanitàries** i **dependència de la notificació espontània** com a mètode principal de farmacovigilància.

D'altra banda, en els darrers 15 anys s'ha reduït considerablement la durada del desenvolupament de nous fàrmacs, així com els terminis de temps per a la seva avaluació. Així, sovint, les avaluacions de nous medicaments abans de permetre'n la comercialització no són suficientment profundes, fet que determina que un nombre creixent d'efectes indesitjats siguin identificats després de la comercialització del fàrmac. Alguns exemples han estat el Vioxx® (rofecoxib) i l'Acomplia® (rimonabant), entre d'altres.

La notificació espontània: pilar de la farmacovigilància

La Targeta Groga ha detectat nombrosos efectes adversos que eren desconeguts i ha estat la base de diverses decisions reguladores tendents a millorar la seguretat de l'ús dels medicaments, en alguns casos fins i tot la retirada del mercat. Com dèiem en un número anterior del butlletí, en els darrers anys s'han descobert nous efectes adversos de medicaments a través d'estudis observacionals i de metanàlisis d'assaigs clínics. Això confirma que cal complementar la Targeta Groga amb estudis observacionals, metanàlisis d'assaigs clínics i seguiment de pacients d'alt risc tractats amb fàrmacs nous.⁸ Per tal de protegir

la salut pública, les agències reguladores haurien d'ampliar les seves activitats i posar en marxa estratègies complementàries a la notificació espontània.

Farmacovigilància a Europa: una regressió?

En els darrers anys l'EMA ha desenvolupat la megabase de dades **Eudravigilance**, que ha de contenir totes les notificacions espontànies dels estats membres. Eudravigilance es presenta com a un gran progrés per “racionalitzar” la farmacovigilància a la UE. No obstant, les notificacions generades als estats membres tardaran temps a ser-hi incorporades, i això pot alentir la identificació d'efectes indesitjats, amb les conseqüències previsible per a la salut pública. A més, Eudravigilance no podrà substituir el paper dels centres i els sistemes regionals i nacionals de farmacovigilància, els quals, més propers als professionals i als pacients i també al seu sistema de salut, analitzen les notificacions amb celeritat, asseguren el retorn d'informació als notificadors, hi mantenen la comunicació i difonen novetats en matèria de seguretat dels medicaments.

Algunes propostes i omissions en l'avantprojecte de la Comissió són molt preocupants:

- Se “simplifiquen” alguns procediments d'avaluació de nous fàrmacs a l'EMA, de manera que es preveu que es generalitzaran les autoritzacions de comercialització de fàrmacs insuficientment estudiats. Els casos recents de rimonabant (depressió) i vareniclina (efectes neuropsiquiàtrics potencialment greus) il·lustren aquest risc.⁹
- La rapidesa a autoritzar es compensaria aparentment pel compromís dels fabricants de desenvolupar “**plans de gestió de riscos**” per vigilar la seguretat dels nous fàrmacs. No obstant, l'experiència acumulada fins ara amb aquests plans indica que una part dels estudis compromesos no són ni tan sols desenvolupats, i, quan ho són, les debilitats en la recollida i anàlisi de les dades els resten vàlidesa i credibilitat. Per altra banda, en els darrers anys, arran de demandes judicials per compensació de danys, s'han pogut conèixer documents interns de companyies fabricants que han demostrat que els efectes descoberts no eren notificats a les autoritats reguladores: rabdomiòlisi per cerivastatina,¹⁰ infart de miocardi per rofecoxib,¹⁰ suïcidi per paroxetina en nens,¹⁰ obesitat i diabetis per olanzapina,¹⁰ hepatitis per telitromicina,¹¹ fibril·lació auricular per alendronat,¹² increment de la mortalitat per aprotinina¹³ i darrerament infart de miocardi per rosiglitazona.¹⁴ Cal recordar també que els plans de gestió de riscos són utilitzats molt sovint com a estratègies de

promoció comercial de nous medicaments.

- Deixa de ser obligatori el finançament públic de les activitats de farmacovigilància, que són d'interès general, i la independència de les quals hauria de ser garantida per llei.
- L'accés del públic (investigadors, organitzacions de pacients, etc.) a la megabase Eudravigilance serà limitat.
- Per avaluar l'impacte sanitari dels efectes adversos dels medicaments cal conèixer com n'evoluciona el consum (per exemple en nombre de persones tractades), així com les seves característiques (dosi, durada del tractament, indicacions, comorbiditat i medicacions concomitants, etc.). Doncs bé, el nou text no preveu res sobre el seguiment del consum de medicaments als estats membres.

Quan s'introdueix un nou fàrmac en terapèutica, els estudis de farmacovigilància haurien de ser conduïts per les autoritats sanitàries en col·laboració amb investigadors independents i el laboratori interessat. A més, la legislació hauria de garantir l'accés a la totalitat de les dades recollides en els assaigs clínics i estudis observacionals anteriors a la comercialització. L'EMA hauria de mantenir un registre constant, en forma de revisió sistemàtica i metanàlisi acumulada, de la informació sobre efectes adversos originada en els assaigs clínics (vegeu el Quadre 1).

En resum, és previsible:

- que les autoritzacions de comercialització de nous medicaments siguin cada vegada més prematures,
- que la vigilància de la seguretat dels nous fàrmacs després de la seva comercialització sigui feta exclusivament per la companyia comercialitzadora,
- que l'anàlisi i avaluació de la informació generada pels sistemes de notificació espontània no sigui suficientment àgil,
- que les activitats de farmacovigilància puguin ser finançades amb fons privats,
- que professionals, investigadors acadèmics i els pacients i les seves organitzacions tinguin dificultats per accedir a les dades generades,
- i tot plegat sense prestar atenció a la manera com es promouen, es prescriuen i es consumeixen els nous medicaments.

Complementar la targeta groga amb altres mètodes

L'avaluació de la relació benefici-risc de cada fàrmac ha de tenir en compte el conjunt del grup farmacològic i del grup terapèutic als quals pertany. Altrament, és gairebé impossible construir un perfil d'efectes adversos coherent,

que permeti a cada prescriptor orientar-se per seleccionar el fàrmac amb la relació benefici-risc més favorable dins de cada grup.

La majoria d'efectes adversos descoberts en els darrers anys estan lligats a l'efecte farmacològic esperat del fàrmac, i tenen una incidència i gravetat que depenen de la dosi i de les característiques del pacient tractat.

Per prevenir la majoria dels efectes indesitjats, les mesures més adequades són:

- prescriure els fàrmacs només quan es considera que el pacient els necessita i se'n pot beneficiar,
- escollir el fàrmac amb la relació benefici-risc més favorable,
- examinar acuradament si el pacient presenta alguna contraindicació o factor de risc que augmenti la probabilitat d'efectes indesitjats,
- individualitzar la dosi i la pauta d'administració segons les característiques de cada pacient,
- planificar el seguiment del tractament (objectiu terapèutic, durada del tractament, visites de control, etc.), i
- compartir aquesta informació amb el pacient, per tal que aquest sigui més autònom en relació al seu tractament.

D'aquí que sigui important que la **informació terapèutica i la formació continuada siguin independents de la indústria farmacèutica**.

Els efectes adversos són patits pels pacients, generalment detectats pels professionals sanitaris i confirmats o no pels centres de farmacovigilància pròxims, els quals els analitzen segons les circumstàncies clíniques i els coneixements farmacològics. A més,

com dèiem anteriorment, els efectes adversos poden ser previnguts per un bon ús dels medicaments. La farmacovigilància, per tant, s'ha de realitzar en el sí dels sistemes de salut. No s'ha de limitar a la interacció, en forma d'intercanvi d'informacions i de negociacions més o menys secretes, entre els laboratoris i les agències reguladores. Els **sistemes de salut** tenen l'obligació de posar en marxa i reforçar els sistemes d'informació sobre medicaments i terapèutica i les activitats de formació continuada que promoguin un ús més saludable dels medicaments. Les **agències nacionals** tenen la responsabilitat de **coordinar les activitats de vigilància** en els seus països. Aquestes activitats haurien d'incloure sobretot:

- millorar la formació de pregrau i la formació continuada dels professionals de salut;
- garantir el retorn d'informació i en general la comunicació entre les autoritats sanitàries i els notificadors;
- desenvolupar la farmacovigilància;
- crear bases de dades sobre consum dels medicaments que siguin accessibles als interessats, fer el seguiment de l'ús dels medicaments i aplicar mesures per corregir les desviacions;
- promoure la col·laboració amb centres universitaris, i
- establir processos de decisió més transparents i més proactius.

En l'àmbit comunitari, la xarxa europea **ENCePP** (*European Network of Centres for Pharmacovigilance and Pharmacovigilance*, www.encepp.eu), en procés de constitució i que engloba més de 80 centres de farmacovigilància, en el futur podria tenir un paper important per desenvolupar els estudis epidemiològics complementaris a la notificació espontània, crear un observatori

Quadre 1. Una farmacovigilància més proactiva

- A fi de protegir els pacients dels efectes adversos dels fàrmacs, les autoritats haurien d'autoritzar només els nous medicaments que **aportin un progrés terapèutic** en comparació del tractament de referència.¹
- Cal garantir el **finançament públic** de les activitats de farmacovigilància i la independència intel·lectual de les autoritats responsables (per ex., gestió més estricta dels conflictes d'interessos).
- Cal que el futur **Comitè europeu de farmacovigilància**, òrgan de cooperació entre els sistemes de farmacovigilància dels estats membres, tingui autoritat suficient per proposar directament a la Comissió les mesures de seguretat pertinents en cada cas (per ex., modificació de la fitxa tècnica, retirada del mercat, etc.).
- Les autoritats reguladores s'haurien de responsabilitzar de l'explotació eficaç de les dades europees de farmacovigilància i de millorar el retorn d'informació als notificadors i la seva pròpia capacitat de reacció.
- Cal garantir la **transparència** de la recollida de dades i de la seva anàlisi. A més, cal garantir l'accés dels interessats a la base de dades **Eudravigilance** i a altres informacions rellevants que siguin conegudes per les agències reguladores.²
- La nova legislació hauria d'obligar a l'EMA a promoure i realitzar els **estudis epidemiològics** que calguin, per confirmar els perfils d'efectes indesitjats dels nous fàrmacs i per clarificar els aspectes de seguretat dels nous fàrmacs sobre els quals hi ha incertesa.
- L'experiència recent indica que la nova legislació també hauria d'obligar l'EMA a analitzar de manera continuada tota la informació sobre efectes indesitjats generada en assaigs clínics anteriors i posteriors a la comercialització de cada nou fàrmac.

1. ISDB. Declaració de la ISDB sobre avenç en l'ús de medicaments. París, novembre 2001. www.isdbweb.org

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

europeu de l'ús dels medicaments i contribuir a la construcció d'un sistema de farmacovigilància orientat als pacients.

Reflexions

El coneixement dels efectes adversos dels medicaments i la seva difusió són eines fonamentals per a la protecció de la salut pública. No obstant, la farmacovigilància topa encara amb nombrosos obstacles. La notificació espontània de reaccions adverses a medicaments n'ha estat el pilar durant 40 anys. En els darrers anys, però, s'han identificat nombrosos efectes indesitjats d'important repercussió sanitària mercès a la metanàlisi d'assaigs clínics i a estudis observacionals.

Les propostes de la Comissió Europea actualment en tràmit parlamentari sobre l'organització de la farmacovigilància no sols no tenen en compte aquests canvis, sinó que amenacen d'agreuja la situació. Malgrat els desastres sanitaris recents causats per efectes adversos de fàrmacs, algunes de les mesures proposades poden afeblir el sistema de farmacovigilància europeu, en lloc de reforçar-lo: es generalitzen les autoritzacions de comercialització prematures, se suprimeix l'obligació del finançament públic de la farmacovigilància, se centralitzen les dades de notificació espontània en l'àmbit europeu en una megabase d'explotació gairebé impossible, es reforça el control de les companyies farmacèutiques sobre la recollida i interpretació de les dades, i no es para atenció al fet que la seguretat dels medicaments no es pot garantir solament amb la notificació espontània.

Per al coneixement i la prevenció dels efectes adversos dels fàrmacs, cal reforçar el sistema existent, però també desenvolupar estratègies més proactives, realment orientades als pacients i utilitzar millor l'experiència dels centres de farmacovigilància. Les propostes de la Comissió han de ser fortament esmenades per ser reorientades al servei de l'interès general.

Bibliografia

1. Proposta de Directiva del Parlament Europeu i del Consell que modifica, referent a la farmacovigilància, la Directiva 2001/83/CE per la qual s'estableix un codi comunitari relatiu als medicaments d'ús humà 2008/0260 (COD). <http://eur-lex.europa.eu>
2. Anònim. Butll Groc 1999;12:1-3. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg121.99c.pdf>
3. Anònim. Butll Groc 2005;18:15. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg184.05c.pdf>
4. Anònim. Butll Groc 2002;15:17-20. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg155.02c.pdf>
5. ISDB and Medicines in Europe Forum. Pharmacovigilance in Europe: the European Commission's proposals endanger the population. Octubre 2009. www.isdbweb.org
6. Directorate General for Health and Consumers. http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/index_en.htm
7. Anònim. Rev Prescrire 2010;30(317):213.
8. Anònim. Butll Groc 2008;21:5-8. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg212.08c.pdf>
9. Anònim. 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. Anònim. 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 en cap** Montserrat Bosch.

Comitè de redacció C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comitè 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.cat. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús saludable dels medicaments.

Els articles i notes publicats a Butlletí Groc no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense autorització escrita.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Subscripcions. Espanya, 18€; estranger 25,36\$.

Les peticions de subscripció d'estudiants que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos la fotocòpia del carnet d'estudiant).



Centre Col·laborador de l'OMS
per a la Recerca i la Formació
en Farmacoepidemiologia



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.