

## Tres prometedoras nuevas utilidades de FEDRA3

La estructura y el lenguaje de la base española de farmacovigilancia FEDRA ha vuelto a cambiar, pero esta vez el cambio trae consigo la promesa de una mayor utilidad para los ciudadanos, los profesionales sanitarios y, como no, para los técnicos del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H).

En ésta, como en ocasiones previas, el cambio ha venido condicionado por las exigencias internacionales de intercambio de información y por la reestructuración que se ha realizado en Europa del flujo de información entre los tres principales actores: los Sistemas Nacionales de Farmacovigilancia y sus bases de farmacovigilancia, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y su base EudraVigilance y los Sistemas de farmacovigilancia de los Titulares de la Autorización de Comercialización (TAC) de los medicamentos. El objetivo de estos cambios ha sido agilizar el intercambio de la información de seguridad disponible, para homogeneizar el análisis de la misma.

Este proyecto en España ha sido liderado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, porque es la administradora de la base FEDRA. Ha sido uno de sus objetivos fundamentales conseguir que FEDRA3 permitiera cumplir el compromiso de mejorar la transparencia y la comunicación sobre la seguridad de los medicamentos.

FEDRA3 es por tanto un sistema que permite recibir y transmitir por vía electrónica notificaciones de sospechas de RAM en una estructura de información estandarizada, pero además es una aplicación que **permite el análisis de la información de forma sistematizada** a través de varios módulos de explotación.

### 1.- Información pública

Este es uno de los módulos de explotación de datos que ha sido diseñado para agilizar la creación de informes de respuesta a los profesionales sanitarios que consultan a los Centros de Farmacovigilancia, pero que además facilitará en su día el acceso público

a la información, con informes que se actualizarán periódicamente, similares a los que ya están disponibles en la web de la Agencia Europea de Medicamentos a partir de la base EudraVigilance en <http://www.adrreports.eu/es/index.html>.

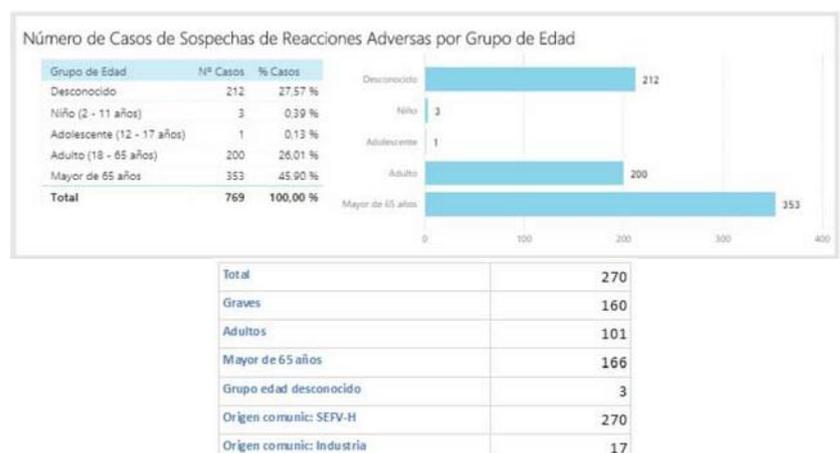
La mayor novedad que presentan estos informes públicos, en comparación con los de otros Sistemas Nacionales de Farmacovigilancia o los de la EMA, es la forma de presentación de la información. Esta está descrita no sólo por los términos médicos de nivel básico (los denominados términos preferentes en el diccionario MedDRA), que es el que sustenta toda la información de medicamentos en todas las bases de farmacovigilancia, sino que presenta la información por las diferentes jerarquías de agrupación de este diccionario.

Un ejemplo de la mejora y lo complejo que ha resultado implementar este tipo de análisis lo podemos ver en la reacción adversa por **efecto de retirada del denosumab de fracturas múltiples vertebrales**. Esta posible reacción adversa ha sido evaluada<sup>1</sup> y ya figura en la información del medicamento en algunos países<sup>2</sup>. Si se consulta el informe público de la EMA en [adrreports.eu](http://adrreports.eu) se encuentra que hasta abril de 2018 con denosumab

se han notificado 538 casos de "spinal fracture", 150 de "Spinal compression fracture", 147 de "Lumbar vertebral fracture" y 139 de "Thoracic vertebral fracture". Estos términos son todos términos preferentes. En ese informe no se puede saber cuántos casos se han notificado realmente de fracturas vertebrales o de aplastamientos vertebrales. Puesto que muchos de los casos notificados presentan múltiples aplastamientos, generalmente a nivel dorsal y lumbar, podría suceder que un caso se haya descrito con varios términos y por tanto la suma de los términos de nivel bajo no aportan la información correcta. El análisis que realiza FEDRA3 sí ofrece esta información. En el informe público hasta el 21 de mayo de 2018, se recogen 57 casos del término agrupado (HLT) "Fracturas y luxaciones de la columna vertebral", además de ofrecer la información por todos los términos de nivel bajo. La aplicación también ofrece información descriptiva, como la distribución por edad y sexo (Figura 1).

En este ejemplo llaman mucho la atención los 212 casos de FEDRA3 con edad o grupo de edad desconocidos, que significa el 28% de los casos notificados con denosumab. Este posible déficit de la calidad de la información de estas notificaciones puede ser objeto de

**Figura 1.- Notificaciones espontáneas de sospechas de RAM con denosumab hasta 21 de mayo de 2018. En la gráfica el número total por grupo de edad, en la tabla las notificaciones realizadas directamente a los Centros de Farmacovigilancia del SEFV-H**



análisis con otros módulos de FEDRA3 que complementaría o ampliaría la información.

Por ejemplo, sólo el 35% de las notificaciones de denosumab han sido enviadas directamente a los Centros de Farmacovigilancia, es decir, que con este medicamento los profesionales sanitarios que atendieron 499 casos han notificado al laboratorio titular de la autorización del medicamento y sólo en 17 de esos casos también se lo han comunicado a su Centro de Farmacovigilancia. Dado que hasta noviembre de 2017 los TAC sólo transmitían los casos graves, mientras que desde los Centros de Farmacovigilancia se dan de alta casos graves y no graves, es fácil concluir observando estos datos que los profesionales sanitarios que utilizan este medicamento prefieren comunicar los problemas de seguridad que observan a través del laboratorio. Esto no sería relevante, porque al final se incluye toda la información en las tres bases de datos, la nacional, la europea y la del TAC para proceder a su análisis, si no fuera porque cuando los profesionales sanitarios notifican al TAC lo hacen claramente con menor información fundamental para detectar duplicados: la edad, las fechas de tratamiento y de aparición de la RAM. Información además imprescindible para una adecuada evaluación individual de una sospecha de RAM y por tanto de la evaluación epidemiológica de una posible nueva SEÑAL.

## 2. Indicadores

Este módulo está dividido en indicadores de gestión y de resultados. Ha sido diseñado para facilitar la realización de las memorias de actividades de cada Centro de Farmacovigilancia y de todo el SEFV-H, para permitir evaluar de forma ágil y más sencilla los indicadores incluidos en las auditorías periódicas que se realiza a todo el Sistema Español de Farmacovigilancia; en última instancia, para detectar de forma eficiente las áreas de mejora del Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de RAM en España, en una CCAA, en un área asistencial, en áreas concretas de la atención sanitaria,

por tipo de profesionales sanitarios notificadores, por ámbito asistencial o por tipo de medicamento.

Por ejemplo, se puede ver que la distribución de las notificaciones espontáneas, según el origen de las mismas, es distinta en Madrid que en el resto de Comunidades Autónomas, la relación en el total de FEDRA es 2:1 mientras que en Madrid la relación es 1:1,2. En cualquier caso diferente a la distribución que se observa con denosumab.

Las notificaciones son enviadas y gestionadas por el Centro de Farmacovigilancia de la CCAA en la que reside el notificador, sea este profesional sanitario o ciudadano, por lo que esta

diferencia indica una diferente relación de los notificadores de Madrid con su Centro de Farmacovigilancia, aunque comparando las notificaciones de un medicamento como denosumab con el resto de medicamentos es probable que se produzca más con medicamentos con determinadas características que con otros.

Ese es el tipo de análisis que se podrá realizar con estos nuevos módulos.

## 3.- Generación de señales

Este módulo permite que España se incorpore a los países que pueden realizar evaluaciones sistemáticas de

**Figura 2. Distribución de las notificaciones espontáneas cargadas en FEDRA en 2017 según origen de notificación: directas al SEFV-H, a través de los titulares de autorización de comercialización (industria) o a través de la empresa MLM, a la que la EMA encarga la revisión de casos publicados en determinadas revistas biomédicas.**



## Notificaciones espontáneas recibidas en Madrid respecto al total del SEFV



sus bases de datos con indicadores de desproporción de notificación como apoyo estadístico, en concreto se utilizarán los estadísticos que se utilizan en la base EudraVigilance y el bayesiano que se utiliza en la base del Centro Colaborador de la OMS, pero además permite la obtención sistematizada de las tablas de casos con la información necesaria para realizar la evaluación epidemiológica cualitativa de causalidad.

Siguiendo las recomendaciones del proyecto IMI-PROTECT europeo<sup>3,4</sup>, se ha añadido a este módulo la posibilidad de realizar análisis por subgrupos, por ejemplo para facilitar la evaluación de posibles señales en población pediátrica o en medicamentos que sólo se utilizan en hombres o sólo en mujeres. Además se ha incorporado la posibilidad de realizar análisis estratificado para identificar factores que modifiquen la notificación y el módulo permite realizar los complejos análisis necesarios para evaluar desproporción de notificación en caso de interacciones farmacológicas.

Se ha puesto a disposición de los técnicos del SEFV-H una potente

herramienta de análisis tanto de resultados como de procesos y de calidad de los mismos y se ha hecho más accesible para los profesionales sanitarios el acceso a la información contenida en FEDRA.

El siguiente reto es intentar impulsar la notificación espontánea desde determinados ámbitos sanitarios y conseguir que, independientemente de que se notifique a través del Centro de Farmacovigilancia (es la responsabilidad de los profesionales sanitarios recogida en la normativa española de medicamentos) o de los laboratorios, la información recogida sea la suficiente para permitir, primero descartar casos duplicados y posteriormente la evaluación individual y epidemiológica de los casos de sospechas de RAM recogidos en FEDRA3.

El intercambio de información entre las distintas bases de datos de farmacovigilancia se realiza de forma anonimizada, sólo un registro adecuado de la edad en el momento de acontecer la RAM, el sexo, antecedentes personales patológicos relevantes, además de los datos para poder enjuiciar el caso, como descripción de la RAM,

## Bibliografía

1. Assessment report Prolia: denosumab 22 June 2017 EMA/493205/2017. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). En [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/001120/WC500233877.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001120/WC500233877.pdf)
2. Australia Product Information Prolia®. En <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-07242-3&d=2018052516114622483>
3. Seabroke S. et al. Performance of Stratified and Subgrouped Disproportionality Analyses in Spontaneous Databases. Drug Saf 2016; 39:355–364.
4. Wisniewski AFZ et al. Good Signal Detection Practices: Evidence from IMI PROTECT. Drug Saf 2016; 39:469–490.

con sus fechas y desenlace, descripción del medicamento (presentación si es posible y lote en caso de biológicos), fechas de administración, dosis, vía e indicación, permitirá tener una base de datos con la calidad necesaria para garantizar una farmacovigilancia eficiente en nuestro país y a través de ella la seguridad de su población.

# 3

## Noticias sobre seguridad de medicamentos

### Ácido valproico: nuevas medidas para evitar la exposición durante el embarazo

Recientemente ha finalizado una revisión de los datos de utilización de ácido valproico a nivel europeo, concluyéndose que las acciones introducidas en 2015 no han sido suficientes. Por ello, se ha decidido intensificar las recomendaciones encaminadas a evitar la exposición a ácido valproico durante el embarazo e introducir un plan de prevención de embarazos. A continuación, se recogen las principales medidas:

En niñas y en mujeres con capacidad de gestación no se debe utilizar ácido valproico, excepto que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica y

se cumplan las condiciones del plan de prevención de embarazos.

En mujeres embarazadas no se debe utilizar ácido valproico en el trastorno bipolar. En caso de epilepsia solamente se podrá utilizar si no es posible otra alternativa terapéutica.

El plan de prevención de embarazos incluye la evaluación de la posibilidad de embarazo en todas las mujeres, la aceptación de las condiciones del tratamiento (que incluyen el uso de métodos anticonceptivos, pruebas de embarazo regulares y consulta con el médico en el caso de planificar un embarazo o existencia del mismo).

### Esmya® (ulipristal): vigilar la función hepática y no iniciar nuevos tratamientos como medidas cautelares

Las agencias de medicamentos europeas han iniciado una revisión de los beneficios y riesgos de Esmya® tras la notificación de varios casos de daño hepático e insuficiencia hepática.

Como medida temporal hasta que la evaluación finalice, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) de la EMA ha recomendado a los profesionales sanitarios:

No comenzar nuevos tratamientos o nuevos ciclos de tratamiento con Esmya®.