

COMUNICACIÓN A LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

27 de julio de 2004

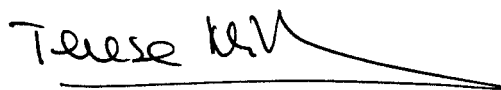
ORIENTACIONES SOBRE TRANSMISIÓN ELECTRÓNICA DE CASOS INDIVIDUALES DE REACCIONES ADVERSAS

Con motivo de la publicación de las nuevas normativas europeas el pasado 30 de abril en el Diario Oficial de la Unión Europea, se abre una nueva etapa en la regulación de medicamentos en la Unión.

En cuanto a farmacovigilancia se establecen nuevos procedimientos de intercambio de información de seguridad de medicamentos entre las autoridades nacionales, las europeas y los laboratorios titulares de autorizaciones de comercialización de medicamentos. Con relación al intercambio electrónico de casos individuales de reacciones adversas se impone informar del nuevo marco normativo, de los plazos para su entrada en funcionamiento y de los pasos que está dando la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en esta actividad.

Si bien, próximamente se detallarán algunos de los aspectos técnicos en forma de circular, en la información que se adjunta preparada por la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia se describe la información inicial de todos estos aspectos.

LA SUBDIRECTORA GENERAL
DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO



Fdo: Teresa Millán Rusillo

CORREO ELECTRÓNICO

smhaem@agemed.es

Carril^o Majadahonda-Pozuelo,
Km.2.200
28220 MAJADAHONDA -
MADRID-
TEL: 91 596 77 11
FAX: 91 596 78 91

INFORMACIÓN SOBRE TRANSMISIÓN ELECTRÓNICA DE CASOS INDIVIDUALES DE REACCIONES ADVERSAS

Esta comunicación está dirigida a establecer el marco de actuación en lo relativo al intercambio electrónico de notificaciones de casos de sospechas de reacciones adversas, entre los distintos agentes que intervienen: los laboratorios farmacéuticos titulares y las agencias reguladoras.

1.-Nuevas normativas

El pasado 30 de abril de 2004, se publicaron en el diario oficial de la Unión Europea, el Reglamento 726/2004/CE¹ y la Directiva 2004/27/CE², por los que se establecen tanto el procedimiento comunitario para la autorización y control de medicamentos y por el que se crea la EMEA, como el código comunitario sobre medicamentos de uso humano.

En estas normativas europeas se establece el marco para organizar una red de transmisión e intercambio de datos en farmacovigilancia entre los Laboratorios farmacéuticos titulares de autorización de comercialización (TAC) y las Autoridades reguladoras (AR). En nuestro ámbito las AR son la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Los casos individuales de sospechas de reacción adversa se conocen también en la normativa inglesa por el acrónimo ICSRs (*Individual Case Safety Report*).

1.1.-Fecha de entrada en vigor

La transmisión electrónica de los casos expeditivos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) se establece en el artículo 24 del Reglamento¹, y en su artículo 90 se establece la fecha límite para la implantación de la transmisión electrónica: el **20 de noviembre de 2005**. Este reglamento se refiere a los medicamentos de registro centralizado europeo.

¹ Reglamento 726/2004/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos (http://pharmacos.eudra.org/F2/review/doc/final_public/Reg_2004_726_20040430_ES.pdf).

² Directiva 2004/27/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004 que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitarios sobre medicamentos de uso humano (http://pharmacos.eudra.org/F2/review/doc/final_public/Dir_2004_27_20040430_ES.pdf)

La fecha límite con respecto a lo establecido en la Directiva 2004/27/CE² se establecerá en el correspondiente decreto español preceptivo por el que se incorporará al ordenamiento jurídico español. Para esta transposición existe el plazo del **30 de octubre de 2005**, tal como se indica en el artículo 3 de la citada Directiva², que se refiere a los medicamentos de registro nacional y de reconocimiento mutuo.

1.2.-Notificaciones expeditivas

La transmisión electrónica en Farmacovigilancia se aplicará a la notificación expeditiva de los casos de sospechas de RAM '**graves**' que se comuniquen en cada Estado miembro. El tiempo máximo para esta notificación es de 15 días naturales, tanto para los TAC a la AEMPS, como de la AEMPS a cada TAC. Por lo tanto, la notificación expeditiva (máximo 15 días) se verá facilitada por esta red de proceso de datos.

De igual forma, las normativas europeas establecen la obligación de notificar de manera expeditiva las RAM '**graves y a la vez inesperadas**' que ocurran fuera del Espacio Económico Europeo (EEE). Esta notificación será electrónica también al comunicarla a la EMEA y a todos los Estados miembros de la Unión Europea donde el TAC tenga comercializado el medicamento.

1.3.-Guías y directrices

Con motivo de las nuevas normativas citadas, que entraron en vigor el pasado 1 de mayo, se ha revisado el texto del *Volume 9 Pharmacovigilance*³. Reúne todas las guías y directrices en materia de farmacovigilancia. En su parte III se reúnen las guías de ICH en las que se basan los requerimientos para la transmisión electrónica.

También se pueden consultar estos documentos en la web específica de la EMEA para EudraVigilance⁴: <http://www.eudravigilance.org>).

1.4.-Armonización en España

El sistema de farmacovigilancia europeo coordinado por la EMEA se basa en la red de proceso de datos que utiliza la base de datos EudraVigilance⁴. La EMEA puso en funcionamiento esta base de datos en diciembre de 2001. Con los cambios necesarios llevados a cabo en las bases de datos (FEDRA y otras) de la AEMPS se podrá implantar en España un sistema de intercambio electrónico en farmacovigilancia adaptado a la normativa española en vigor, el Real Decreto 711/2002⁵, de 19 de julio, por el que se establece la farmacovigilancia de

³ Volume 9 Pharmacovigilance Rules for Human and Veterinary Medicinal Products, version June 2004 (http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-9/pdf/Vol9_06-2004.pdf)

⁴ EudraVigilance, Reporting European System (<http://www.eudravigilance.org>)

⁵ Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se establece la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE 20-07-02).

medicamentos de uso humano y articula el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV).

2.-Estándares de referencia

Tanto el sistema EudraVigilance⁴, como nuestra base de datos FEDRA, se han desarrollado siguiendo los estándares acordados internacionalmente en las Conferencias Internacionales de Armonización (en inglés, ICH).

En el marco de las ICH se han desarrollado los estándares siguientes de aplicación en las tareas de Farmacovigilancia, que afectan a la transmisión electrónica:

-E2B (M): con los elementos de información y su estructura que deben tener los mensajes electrónicos de los ICSRs.

-M1: establece como terminología médica el diccionario **MedDRA** (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*).

-M2: establece los requisitos técnicos de conexión en los intercambios electrónicos, fijando el tipo de lenguaje informático (XML) y las características sintácticas

La incorporación de estos estándares a los sistemas de Farmacovigilancia permite el intercambio electrónico de sospechas de reacciones adversas en el entorno europeo entre todos los agentes: los TAC, la EMEA y la AEMPS.

3.-Situación en España

Todos los TAC son responsables de implementar los estándares de referencia en sus sistemas de farmacovigilancia, de forma que les permitan la transmisión electrónica con la EMEA y con la AEMPS. La fecha límite para empezar a realizar este tipo de intercambios electrónicos será el **20 de noviembre de 2005**.

Estas normativas de la Unión Europea afectan a todas las especialidades farmacéuticas, cualesquiera sea el procedimiento de registro por el que se hayan autorizado: registro centralizado, por reconocimiento mutuo, o registro nacional. La transmisión electrónica se refiere a la notificación expeditiva en farmacovigilancia de todas las sospechas de RAM '**graves**' que ocurran en España y bien les sean comunicadas por un profesional sanitario de manera espontánea, o bien las identifique el TAC como publicadas en revistas médicas o bien procedan de estudios post-autorización de los que tenga conocimiento.

Los TAC también deben notificar de forma expeditiva (máximo 15 días) todas las sospechas de RAM '**graves y a la vez inesperadas**' que ocurran en un territorio fuera del Espacio Económico Europeo (EEE) y bien les sean comunicadas por un

profesional sanitario de manera espontánea, o bien las identifique el TAC como publicadas en revistas médicas o bien procedan de estudios post-autorización de los que tenga conocimiento. Según la normativa europea se notificarán de forma electrónica a la EMEA y a la AEMPS si el medicamento está comercializado en España. No obstante, en este último supuesto, la AEMPS valorará el procedimiento a seguir y se describirá en una próxima **circular**.

Se puede consultar el *Volume 9- Pharmacovigilance*³, para obtener más información sobre los detalles específicos del proceso de notificación.

También la AEMPS ha adaptado sus sistemas informáticos. Su sistema de información, denominado FEDRA, en su nueva versión 2.0, cumple los citados estándares internacionales de ICH. Se ha adaptado toda la información acumulada en el SEFV desde sus inicios. Con casi 100.000 notificaciones, el sistema FEDRA se utiliza en el SEFV como base de datos compartida por todos los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia desde hace 14 años.

El nuevo sistema FEDRA 2.0 dispone de 2 opciones para la transmisión de datos entre los TAC y la AEMPS:

- a) un sistema de intercambio electrónico (transmisión en formato XML) según los estándares internacionales citados anteriormente, y
- b) una opción de carga on-line, orientada a los TAC con un número reducido de notificaciones expeditivas.

Cada TAC deberá elegir una de las 2 opciones. Para reunir la información técnica precisa para cada una de estas opciones, se han puesto en marcha 2 grupos de trabajo con 4 laboratorios farmacéuticos cada uno, para cada tipo de transmisión. En el momento que finalicen los 2 grupos de trabajo, se reunirá toda la información, comentarios y sugerencias en una **circular** que emitirá próximamente la AEMPS. Se valorará la posibilidad de realizar cursos de entrenamiento en estos procesos.

a) Grupo de transmisión en formato XML

El sistema FEDRA 2.0 es compatible con el sistema europeo, EudraVigilance, por el que se intercambian las notificaciones de ICSRs con la EMEA. De tal forma, que los casos notificados por los TAC al SEFV, con las sospechas de RAM 'graves', se recibirán de forma electrónica en un solo punto, y el sistema gestionará la distribución a cada Centro Regional correspondiente del SEFV, para su validación, evaluación y carga definitiva en el sistema FEDRA 2.0, tal como actualmente se hace en papel (modelo CIOMS). De esta manera se reducen los 2 envíos actuales a la Agencia y al Centro correspondiente por un solo envío electrónico. En esta modalidad de conexión electrónica se podrá enviar más de un ICSR en cada mensaje.

La conexión se hará de forma electrónica, siguiendo el documento ICH M2, a través del nodo de comunicaciones de la EMEA. La Agencia Europea ha establecido como *gateway* (puerta de entrada) la utilización del conector-conversor marca Cyclone®.

Por esta razón todos los integrantes del sistema europeo debemos trabajar con el producto Cyclone® (<http://www.cyclonecommerce.com>).

Posteriormente, la AEMPS notificará a la EMEA estas notificaciones con sospechas de RAM 'graves' en plazo y forma, tal como se establece en la normativa europea, Reglamento 726/2004/CE¹, artículo 24, Directiva 2001/83/CE, artículo 105, modificado por la Directiva 2004/27/CE² y en nuestro Real Decreto 711/2002⁵.

Los envíos a la EMEA que realizará la AEMPS corresponderán a los casos expeditivos notificados en España, de sospechas de RAM 'graves', tanto por los TAC al SEFV, como directamente por los Profesionales sanitarios a los Centros del SEFV en 'tarjetas amarillas'.

Las notificaciones individuales de los casos de sospechas de RAM 'graves y a la vez inesperadas' que ocurran fuera del EEE, con medicamentos comercializados en España, los comunicará el TAC a la AEMPS y a la EMEA en formato electrónico, en plazo máximo de 15 días.

En los mensajes electrónicos de ICSRs se codifica toda la información en sus campos correspondientes. Para esto existen las tablas de referencia correspondientes (ver en *Volume-9 Pharmacovigilance*³) para los campos relativos a 'edad de paciente', de 'tiempo', 'unidades de dosis', 'vías de administración', 'formas farmacéuticas', términos médicos de MedDRA, etc. En los **campos narrativos** [B.5.1 del documento E2B (M)] en los que se puede describir un resumen de la historia clínica del paciente, debe incluirse la información en castellano, y adicionalmente se admitirá un resumen en inglés.

El **equipamiento informático** necesario para esta modalidad se basa en **ordenadores** corrientes, con acceso a internet, con un ancho de banda de 128 Kbps como mínimo. Además, será necesario disponer de una **base datos** que cumpla con los estándares internacionales de ICH referidos anteriormente (ver sección 2), para poder enviar y recibir los mensajes con los ICSRs en lenguaje XML. Por lo tanto, también deberá utilizar el diccionario MedDRA para codificar todos los términos médicos. Para llevar a cabo este tipo de intercambio electrónico deberá disponerse del identificador otorgado por la EMEA (ver sección 4) que permita identificarse como emisor y receptor en cada tipo de mensaje sea con la EMEA o con la AEMPS, así como el producto **Cyclone®** que gestionará estos intercambios electrónicos.

b) Grupo de carga on-line

La AEMPS ha diseñado una opción alternativa a la anterior, para los Laboratorios titulares con reducido número de casos expeditivos de sospechas de RAM que por ejemplo operen solo en España.

Esta opción permite notificar de forma individualizada cada caso de sospecha de RAM, que por ser '**grave**' requiera notificarse en plazo máximo de 15 días desde que tenga conocimiento el TAC.

La transmisión se hace directamente a la base de datos FEDRA a través del portal de acceso de la AEMPS denominado SINAEM. Con esta opción también se reducen los 2 envíos actuales a la Agencia y al Centro correspondiente por un solo envío electrónico.

El portal SINAEM de entrada a todas las bases de datos de la AEMPS, es el punto de acceso para poder enviar las notificaciones de sospechas de RAM. El acceso a SINAEM (<https://sinaem.agemed.es>) en un entorno seguro, que cumple el protocolo de seguridad SSL, requiere que el usuario tenga instalado en el ordenador un **certificado electrónico** emitido por la Autoridad de Certificación. En España es la Fábrica Nacional de Moneda y Timbre, FNMT. Con un certificado electrónico clase 2CA, que se puede solicitar a través de internet (ver en <http://www.fnmt.es>) ya se puede conectar con SINAEM. Se recomienda que si se prevé el acceso de más de una persona a esta función, se solicite para cada una el correspondiente certificado electrónico para evitar posteriores retrasos. El certificado electrónico puede ser **individual** o **institucional** otorgado por la FNMT a la compañía. Se debe recordar que los certificados tienen una caducidad de 2-3 años.

Para poder realizar la carga on-line en FEDRA se deberá solicitar a la Administración de SINAEM el pertinente código de **usuario**, que junto con una **contraseña** individualizada, permitirá el acceso personal de cada usuario a FEDRA, para efectuar la carga on-line de los casos expeditivos.

Los **ordenadores** que se utilicen para la conexión a FEDRA a través de SINAEM serán ordenadores corrientes, de los que se encuentran en el mercado. Se establecen los siguientes requerimientos mínimos que deben de tener los equipos:

- Microsoft Windows®-NT, ó Windows®-2000, ó Windows®-XP
- Microsoft Office® 2000, u Office® XP
- Internet Explorer® 6.0 (o superior) con Service Pack 1, con intensidad de cifrado de 128 bits. La versión 6.0 lleva ya incorporado la intensidad de cifrado de 128 bits, el máximo nivel de protección posible.
- Acceso a internet: para la conexión a internet se aconseja ADSL con 128 Kbps, como mínimo de ancho de banda.

En esta opción está incluida la posibilidad de cargar los términos médicos del diccionario MedDRA, a nivel de LLT (*Lowest Level Term*) que es el que se transmite, incorporado en los correspondientes campos en los que se exige un LLT de MedDRA.

4.-Situación con respecto a la EMEA

En los procesos comentados anteriormente se detallan los aspectos relativos a la AEMPS. Debe tenerse en cuenta que están armonizados y son compatibles con los procedimientos de la EMEA. Para ello, cada TAC debe darse de alta en la EMEA como emisor /receptor para llevar a cabo la transmisión electrónica en formato XML con la AEMPS. Igualmente para notificar los casos 'graves y a la vez inesperados' de fuera del EEE a la EMEA y a la AEMPS.

Para obtener información sobre estos aspectos se debe consultar la página web de la EMEA específica para EudraVigilance: <http://www.eudravigilance.org>. También existe una dirección de correo electrónico para consultar sobre EudraVigilance: eudravigilance@emea-eu.int.

4.1.-Cursos sobre EudraVigilance

La EMEA ha programado cursos de entrenamiento sobre EudraVigilance, transmisión electrónica de ICSRs y de SUSARs en colaboración con DIA (*Drug Information Association*). Los cursos se celebrarán en la sede de la EMEA en Londres, de 3 días de duración para todos los agentes e instituciones relacionadas: laboratorios titulares, autoridades reguladoras nacionales, promotores de ensayos clínicos, tanto comerciales como no comerciales. Estos cursos permitirán la formación del resto del personal técnico relacionado con esta actividad.

La programación actual de los cursos, hasta diciembre de 2004, y el contenido del curso se puede consultar en las páginas web de la EMEA (<http://www.eudravigilance.org/human/training.asp>) y de DIA (<http://www.diahome.org>).

Se valorará la posibilidad de realizar cursos similares en España, con el apoyo de la EMEA.

4.2.-MedDRA

La utilización del diccionario MedDRA se establece como obligatoria en las nuevas normativas europeas^{1,2,3}, para los intercambios de información en Farmacovigilancia. Para su utilización se requiere suscripción previa. El depositario legal de MedDRA es la IFPMA (*Internacional Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations*).

La EMEA y la Comisión Europea han negociado tarifas especiales de suscripción de MedDRA para las compañías farmacéuticas europeas de acuerdo con su volumen de negocio. Para más información se debe consultar en la página web de EudraVigilance de la EMEA (<http://www.eudravigilance.org>). También se debe contactar con la empresa *Maintenance and Support Service Organisation (MSSO)* que gestiona el diccionario MedDRA (<http://www.meddramsso.com>) para consultar los diferentes niveles de suscripción y de precio.

También se programan cursos generales y específicos sobre el manejo del diccionario MedDRA. La persona de contacto en España para MedDRA es el Dr. Tomás Moraleda García (correo-e: tmoraled@teleline.es).

5.-Ensayos clínicos

La transmisión electrónica de los *SUSARs (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions)* que se identifiquen durante la realización de los Ensayos clínicos, también se notificarán por los procedimientos electrónicos descritos anteriormente.

Está prevista su notificación al módulo de ensayos clínicos de FEDRA, de forma similar a lo previsto en la EMEA (*EudraVigilance Clinical Trial module*).

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha dispuesto un portal en internet, de acceso libre, con información sobre la nueva normativa de Ensayos clínicos, sobre la nueva base de datos **EudraCT** y la entrada en vigor del nuevo *EudraCT number*. El acceso en internet es: <http://eudract.emea.eu.int>.

Para ampliar la información sobre Ensayos clínicos se debe contactar con el Área de Ensayos clínicos con Medicamentos de la AEMPS (aecaem@agemed.es). Se puede obtener también información sobre EudraCT y el Número EudraCT en la web de la AEMPS (<http://www.agemed.es>).

6.-Información complementaria

Para ampliar esta información se deben consultar las normas citadas en esta comunicación. También se pueden dirigir a:

Mariano Madurga
División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Carretera a Pozuelo, Km 2,000
28220-Majadahonda, Madrid
Telf: 915 967 711
Fax: 915 967 891
Correo-e: mmadurga@agemed.es
Internet: <http://www.agemed.es>

27 de julio de 2004