



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Medicamentos sujetos a seguimiento adicional en la Unión Europea

Medicines under additional monitoring in the European Union

Gloria Manso¹, Fernando Neira¹, Sandra Ortega¹, Luis H. Marfín², María Sáinz², Esther Salgueiro¹¹Departamento de Medicina, Área de Farmacología, Universidad de Oviedo, Oviedo. España. ²Centro de Estudios sobre Seguridad de Medicamentos (CESME), Universidad de Valladolid, Valladolid. España.

Autor para correspondencia

Esther Salgueiro Vázquez
Departamento de Medicina.
Área de Farmacología.
Universidad de Oviedo.
C/ Julián Clavería 6,
33006 Oviedo. España.Correo electrónico:
salgueiroesther@uniovi.esRecibido el 12 de abril de 2018;
aceptado el 21 de julio de 2018.

DOI: 10.7399/fh.11041

Cómo citar este trabajo

Manso G, Neira F, Ortega S, H. Marfín L, Sáinz M, Salgueiro E. Medicamentos sujetos a seguimiento adicional en la Unión Europea. Farm Hosp. 2019;43(1):19-23.

Resumen

Objetivo: El objetivo de nuestro estudio fue analizar las características de los medicamentos sujetos a seguimiento adicional. Para ello, estudiamos: los criterios aplicados para su designación, los criterios de dispensación autorizados, los grupos farmacológicos a los que pertenecen y su seguridad postcomercialización.

Método: Se analizó la lista publicada por la Agencia Europea de Medicamentos en enero de 2017 (EMA/245297/2013 Rev.41). La información para el análisis se extrajo de las páginas web de la Agencia Europea de Medicamentos y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Resultados: Se estudiaron 316 medicamentos sujetos a seguimiento adicional. El criterio de designación más común fue ser un nuevo principio activo ($n=197$ [62,3%]). Otros criterios de designación comunes fueron: requerir un estudio postautorización de seguridad ($n=52$ [16,5%]) y ser un medicamento biológico, aunque no un nuevo principio activo ($n=49$ [15,5%]). Con respecto a las condiciones de dispensación, casi el 66% de estos medicamentos se autorizaron con criterios de dispensación restringidos. Hasta enero de 2017, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios había publicado 14 notas informativas de seguridad referidas a los medicamentos sujetos a seguimiento adicional.

Conclusiones: Los medicamentos sujetos a seguimiento adicional incluyen mayoritariamente nuevas sustancias activas. El grupo farmacológico más frecuente es el de los fármacos antineoplásicos e inmunomoduladores. La revisión postcomercialización de su seguridad ha generado ya alguna información publicada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

PALABRAS CLAVE

Monitorización de medicamentos; Unión Europea; Farmacovigilancia; Biosimilares farmacéuticos; Notificación obligatoria.

KEYWORDS

Drug monitoring; European Union; Pharmacovigilance; Biosimilar pharmaceuticals; Mandatory reporting.

Abstract

Objective: The objective of this study was to analyse the characteristics of medicines subject to additional monitoring. We assessed the following aspects: the criteria applied to approve a medicine as being subject to additional monitoring; the authorized dispensing conditions; the pharmacological groups to which they belong; and their post-authorisation safety.

Method: We analysed the list published by the European Medicines Agency in January 2017 (EMA/245297/2013 Rev.41). Information for the analysis was obtained from the web sites of the European Medicines Agency and the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices.

Results: We assessed 316 medicines subject to additional monitoring. The most common criterion used to assign a medicine as being subject to additional monitoring was it being a new active substance ($n=197$ [62.3%]). Other common criteria were requiring a post-authorisation safety study ($n=52$ [16.5%]) and being a biologic medicine but not a new active substance ($n=49$ [15.5%]). Regarding dispensing conditions, nearly 66% of these medicines were authorized under restricted conditions. Until January 2017, the Spanish Agency of Medicines and Medical Device published 14 safety reports related to medicines subject to additional monitoring.

Conclusions: The group of medicines subject to additional monitoring mainly includes new active substances. The most common pharmacological group is antineoplastic and immunomodulating agents. The post-authorisation safety study has already produced information published by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices.



Introducción

El seguimiento adicional de algunos medicamentos es una medida introducida en la legislación europea sobre farmacovigilancia en el año 2012^{1,2}. Afecta a los medicamentos autorizados en la Unión Europea por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, European Medicines Agency) que requieren un seguimiento particularmente riguroso e intensivo por parte de las autoridades sanitarias.

Los medicamentos sujetos a seguimiento adicional (MSSA) se identifican con un triángulo negro invertido (▼) e incluyen medicamentos³: 1) que contienen nuevas sustancias activas, autorizados en la Unión Europea a partir del 1 de enero de 2011; 2) biológicos, autorizados en la Unión Europea a partir del 1 de enero de 2011; 3) con una autorización condicional, para los que el titular de autorización de comercialización debe aportar datos adicionales; 4) aprobados en circunstancias excepcionales, cuando hay razones por las que el titular de autorización de comercialización no puede facilitar datos exhaustivos y debe completar la información tras la comercialización, y 5) para los que el titular de autorización de comercialización debe realizar estudios postautorización (EPA) de seguridad. Actualmente, estos medicamentos permanecen sujetos a seguimiento adicional durante cinco años tras su comercialización o hasta que el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia de la EMA (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) considere segura la retirada de su seguimiento.

En abril de 2013, la EMA publicó la primera lista de MSSA, que es revisada mensualmente por el PRAC³. En España, en el año 2013, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó dos notas informativas sobre esta medida, una dirigida a los profesionales sanitarios⁴ y otra a los ciudadanos⁵. Además, algunos boletines terapéuticos y de farmacovigilancia han informado sobre el concepto y procedimiento de los MSSA⁶⁻⁸ y se han publicado diferentes artículos sobre la seguridad y otros aspectos relacionados con la utilización de algunos de ellos⁹⁻¹³.

El objetivo de nuestro estudio fue analizar las características de los MSSA. Para ello, como objetivos específicos estudiamos: 1) los criterios aplicados para la designación de los MSSA; 2) los criterios de dispensación asignados a estos medicamentos; 3) los grupos farmacológicos a los que pertenecen, y 4) su seguridad postcomercialización.

Métodos

Se realizó un análisis descriptivo utilizando la lista de los MSSA publicada por la EMA y actualizada hasta el 23 de enero de 2017¹⁴, excluyendo los medicamentos cuya autorización había sido revocada o suspendida. Se consideraron como nuevos principios activos los autorizados entre el 23/01/2012 y el 23/01/2017. La información necesaria para el análisis se obtuvo de las páginas web de: 1) la EMA¹⁴ (lista de MSSA, fechas de autorización y fichas técnicas de los medicamentos, e información relativa a los criterios de autorización), 2) el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS¹⁵ (condiciones de dispensación de los medicamentos) y 3) the Norwegian Institute of Public Health, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology¹⁶ (código de la clasificación Anatómica-Terapéutica-Química [ATC], correspondiente a cada principio activo).

Para cada MSSA se analizó si se trataba de: 1) un nuevo principio activo; 2) un medicamento biológico, biosimilar o no, excluyendo los ya incluidos como nuevo principio activo, u 3) otros criterios aplicados para la designación del medicamento como MSSA (autorización condicional, autorización en circunstancias excepcionales, EPA de seguridad). Además, se analizaron: 1) la evolución temporal (años 2013-2016) de los criterios de designación de los MSSA; 2) la designación como "medicamento huérfano" o no; 3) las condiciones de dispensación autorizadas, clasificadas como "no restringidas" (MSPM: medicamentos sujetos a prescripción médica) y "restringidas" (DH: diagnóstico hospitalario y H: uso hospitalario), y 4) el grupo farmacológico al que pertenecían: niveles 1 (órgano y sistema) y 2 (subgrupo terapéutico), de la clasificación ATC cada principio activo.

Para el estudio de la seguridad postcomercialización se realizó una revisión de las notas informativas sobre seguridad referidas a los MSSA, publicadas por la AEMPS hasta el 23 de enero de 2017, analizando las causas objeto de la publicación de la nota informativa. Para ello, la información se clasificó, de acuerdo con su contenido, en: 1) BBR: resultados del análisis del balance beneficio/riesgo del medicamento; 2) CD: cam-

bios en los criterios de dispensación; 3) CNT: nuevas contraindicaciones; 4) RU: restricciones de uso, y 5) SEG: información sobre seguridad.

La depuración de los datos correspondientes a cada una de las variables definidas en el estudio y el análisis estadístico se llevó a cabo con el programa IBM SPSS Statistics versión 24.0 (Armonk, NY: IBM Corp.). La mayoría de los resultados se expresaron como frecuencias absolutas y relativas (n, %).

Resultados

La lista de MSSA (EMA/245297/2013 Rev.41), actualizada hasta el 23 de enero de 2017, incluía 320 medicamentos. De ellos se excluyeron 4 por haber sido revocada o suspendida su autorización de comercialización, con posterioridad a su inclusión en la lista. De los 316 MSSA restantes, 197 (62,3%) contenían nuevas sustancias activas (Tabla 1). Otros criterios aislados de inclusión frecuentes fueron: la necesidad de un EPA de seguridad [n=52 (16,5%)] y el ser un medicamento biológico, aunque no una nueva sustancia activa [n=49 (15,5%)]. Del total de los 197 MSSA que contenían nuevos principios activos, en 55 (27,9%) se sumaba al menos un criterio adicional. Considerados globalmente, casi dos tercios de los MSSA [n=207 (65,3%)] se autorizaron con condiciones de dispensación restringidas, siendo el uso hospitalario el criterio de dispensación más común [n=143 (45,1%)].

De los 197 MSSA que contenían nuevos principios activos, 53 (26,9%) eran nuevos principios activos biológicos y 47 (23,9%) medicamentos huérfanos (18 medicamentos huérfanos biológicos y 29 medicamentos huérfanos no biológicos). Los nuevos principios activos de los MSSA analizados pertenecían preferentemente a los grupos principales anatómicos (Figura 1): agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (L) [n=59 (29,9%)], antiinfecciosos para uso sistémico (J) [n=32 (16,2%)] y medicamentos para el metabolismo y tracto alimentario (A) [n=30 (15,2%)]. Dentro del grupo de los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, el grupo farmacológico más frecuente eran los inhibidores de tirosina-cinasa [n=24 (12,2%)].

Al analizar la evolución temporal en los años 2013-2016 de los criterios de designación de los MSSA, observamos: 1) en todos los años, el criterio "nuevo principio activo" supuso al menos la mitad de los MSSA designados

Tabla 1. Características de los medicamentos sujetos a seguimiento adicional (lista EMA/245297/2013 Rev.41)

A. Criterios para la designación como MSSA		n	%
Nuevo principio activo		142	44,9
Nuevo principio activo + EPA de seguridad		29	9,2
Nuevo principio activo + autorización condicional		20	6,3
Nuevo principio activo + autorización en circunstancias excepcionales		6	1,9
Otros criterios		119	37,7
EPA de seguridad		52	16,5
Medicamento biológico		49	15,5
Biosimilar		13	4,1
No biosimilar		36	11,4
Autorización en circunstancias excepcionales		16	5,1
Autorización condicional		1	0,3
Medicamento biológico + autorización en circunstancias excepcionales		1	0,3
Total		316	100
B. Condiciones de dispensación autorizadas		n	%
Dispensación restringida		207	65,3
Medicamentos de uso hospitalario		143	45,1
Medicamentos de diagnóstico hospitalario		64	20,2
Dispensación normal (no restringida)		110	34,7
Total		317	100,0

EPA: estudio postautorización; MSSA: medicamentos sujetos a seguimiento adicional.

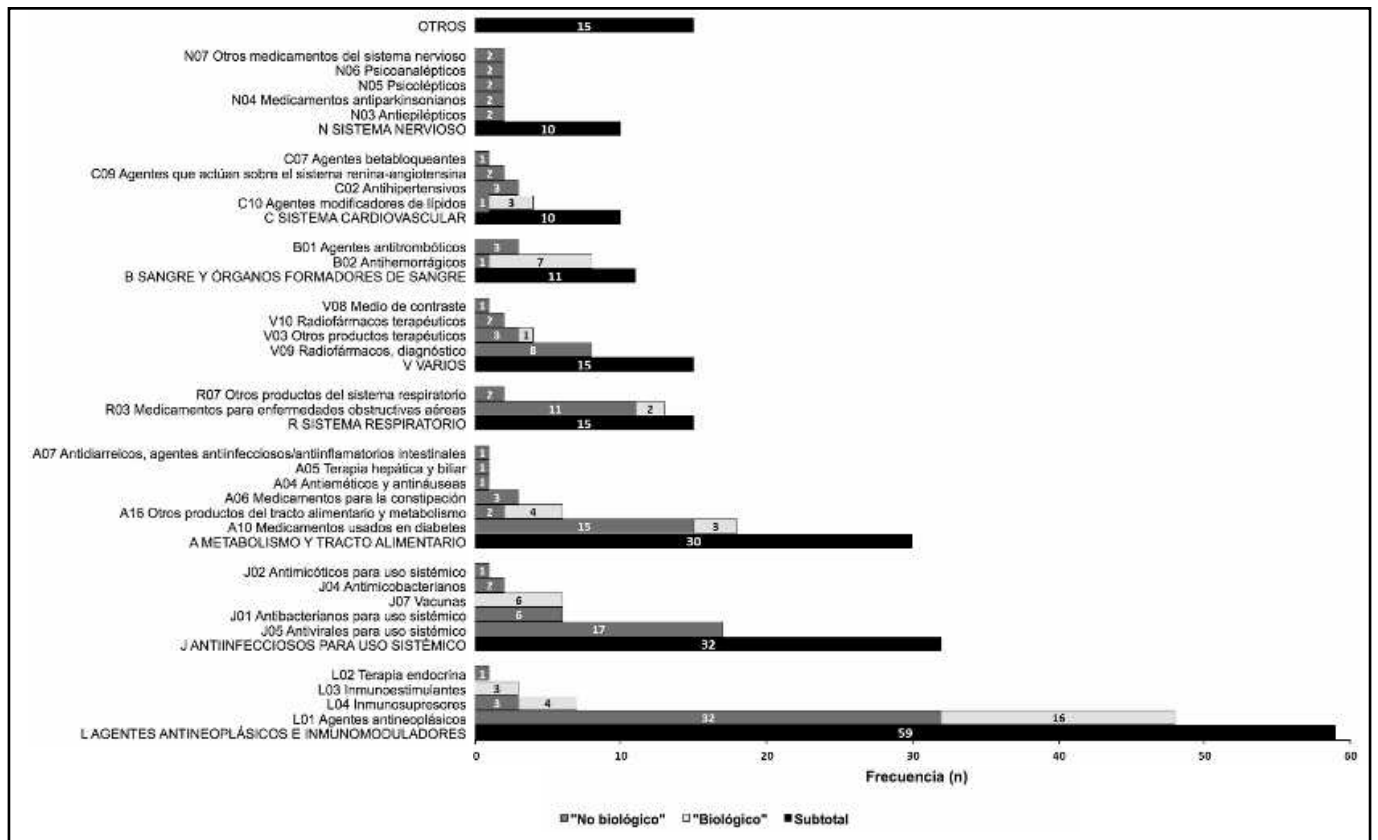


Figura 1. Clasificación anatómica-terapéutica-química (ATC) de los medicamentos sujetos a seguimiento adicional, con nuevos principios activos en su composición.

en el año; 2) el criterio "medicamento biológico", no nuevo principio activo, alcanzó su valor más alto, un 32,3% de los MSSA designados, en 2016; 3) los criterios "autorización condicional" y "autorización en circunstancias excepcionales" fueron muy poco frecuentes (valores inferiores al 3% en los años 2014-2016, y 4) el criterio "EPA de seguridad" se redujo en los años 2015 y 2016, suponiendo en este último año únicamente el 3,2% de los MSSA (Tabla 2).

Desde la publicación de la primera nota informativa de seguridad sobre MSSA, el 3 de junio de 2013 [MUH (FV), 13/2013], hasta el 23 de enero de 2017, la AEMPS publicó 68 notas informativas de seguridad, de las cuales 2 explicaban el concepto de MSSA a profesionales sanitarios y ciudadanos, y 14 (20,6%) se referían a algún aspecto vinculado a la seguridad de los MSSA implicados (Tabla 3). De estas 14 notas informativas, 7 se referían a nueva información sobre seguridad, 3 a restricciones en la utilización del medicamento, 2 a resultados de la evaluación de la relación beneficio/riesgo, 1 a cambios en las condiciones de dispensación del medicamento y 1 a nuevas contraindicaciones. Con respecto a los principios activos implicados con más frecuencia, 3 se referían al ranelato

de estroncio, la última de ellas informando del cambio en sus condiciones de dispensación a diagnóstico hospitalario, y 2 a idelalisib, informando de las medidas para prevenir el riesgo de infecciones graves.

Discusión

El triángulo negro invertido (▼), utilizado en el Reino Unido para identificar los nuevos principios activos¹⁷, fue el símbolo adoptado por la EMA para identificar los MSSA. Para evitar confusiones, y tras la adopción de la normativa europea, la AEMPS eliminó el triángulo amarillo (▲) con el que se señalaban hasta entonces en España los nuevos principios activos. La identificación de un medicamento con el triángulo negro invertido (▼) no significa que el medicamento no sea seguro. Su finalidad es estimular a los profesionales sanitarios¹⁸ y a los ciudadanos¹⁹ a que notifiquen las sospechas de reacciones adversas asociadas al medicamento, facilitando así la evaluación de su relación beneficio/riesgo.

En nuestro estudio, casi dos tercios de los MSSA contenían nuevas sustancias activas, mostrando la necesidad de completar la información

Tabla 2. Evolución temporal de los criterios de designación de los medicamentos sujetos a seguimiento adicional

Criterios	2013		2014		2015		2016	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Nuevo principio activo	50	49,5	36	58,1	52	73,2	40	64,5
Medicamento biológico	14	13,9	5	8,1	8	11,3	20	32,3
AC o ACE	13	12,9	1	1,6	2	2,8	0	0
EPA de seguridad	24	23,7	20	32,2	9	12,7	2	3,2
Total	101	100,0	62	100,0	71	100,0	62	100,0

AC: autorización condicional; ACE: autorización en circunstancias excepcionales; EPA: estudio postautorización.

Tabla 3. Notas de seguridad, referidas a medicamentos sujetos a seguimiento adicional, emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), hasta el 23/01/2017

Referencia	Principio activo (Nombre de fantasía)	Título	Asunto	Año*
MUH (FV), 13/2013	Retigabina (▼Trobalt®)	Restricción de su indicación tras la notificación de casos de pigmentación ocular y cutánea	RU	2011
MUH (FV), 1/2014	Ranelato de estroncio (▼Osseor®, ▼Protelos®)	La revisión europea concluye que el balance beneficio/riesgo es desfavorable	BBR	2004
MUH (FV), 2/2014	Ranelato de estroncio (▼Osseor®, ▼Protelos®)	Restricciones de uso	RU	2004
MUH (FV), 9/2014	Ranelato de estroncio (▼Osseor®, ▼Protelos®)	Calificado como medicamento de diagnóstico hospitalario	CD	2004
MUH (FV), 13/2014	Denosumab (Prolia®, ▼Xgeva®)	Riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia	SEG	2010
MUH (FV), 5/2015	Pomalidomida (▼Imnovid®)	Riesgo de toxicidad hepática grave, insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar intersticial	SEG	2013
MUH (FV), 6/2015	▼Harvoni®, ▼Sovaldi®, ▼Daklinza®, asociados con amiodarona	Riesgo de bradicardia grave y bloqueo cardíaco asociado a la administración	SEG	2014
MUH (FV), 12/2015	Fingolimod (▼Gilenya®)	Recomendaciones sobre los riesgos relacionados con su efecto inmunosupresor	SEG	2011
MUH (FV), 13/2015	▼Viekirax®, ▼Exviera® (en combinación)	Riesgo de descompensación e insuficiencia hepática tras su administración	SEG	2015
MUH (FV), 1/2016	Natalizumab (▼Tysabri®)	Nuevas recomendaciones para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva	SEG	2006
MUH (FV), 4/2016	Aflibercept (▼Zaltrap®)	Riesgo de osteonecrosis mandibular asociado a su administración	SEG	2013
MUH (FV), 5/2016	Idelalisib (▼Zydelig®)	Restricciones temporales de uso para prevenir infecciones graves mientras se realiza la reevaluación europea del balance beneficio/riesgo	RU	2014
MUH (FV), 12/2016	Riociguat (▼Adempas®)	Contraindicado en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a neumonías intersticiales idiopáticas	CNT	2014
MUH (FV), 14/2016	Idelalisib (▼Zydelig®)	Conclusiones de la reevaluación europea de su balance beneficio/riesgo	BBR	2014

BBR: balance beneficio/riesgo; CD: criterios de dispensación; CNT: contraindicaciones; FV: farmacovigilancia; MUH: medicamentos de uso humano; RU: restricciones de uso; SEG: seguridad.

*Año de autorización.

sobre su seguridad²⁰. Valorados anualmente, el porcentaje de MSSA con nuevos principios activos se mantuvo en niveles iguales o superiores al 50% en todos los años de estudio. Estos nuevos principios activos pertenecían mayoritariamente al grupo de los fármacos antineoplásicos e inmunomoduladores, y, dentro de ellos, merecen especial mención, por su frecuencia, los fármacos inhibidores de tirosina-cinasa^{21,22}.

Un tercio de los MSSA eran medicamentos biológicos, la mitad de ellos nuevos principios activos y la otra mitad, entre otros, incluía 13 medicamentos biosimilares. Los medicamentos biológicos se componen de proteínas tales como las hormonas peptídicas, enzimas producidas naturalmente por el cuerpo humano o anticuerpos monoclonales, productos sanguíneos, medicamentos inmunológicos como sueros y vacunas, alérgenos y productos tecnológicos avanzados como los productos de terapia génica y celular²³⁻²⁵. Debido a sus características químicas y a sus perfiles de seguridad^{26,27}, la farmacovigilancia adquiere un papel incluso más importante con los medicamentos biológicos²⁸.

Un alto porcentaje de MSSA estaba sujeto a dispensación restringida, principalmente de uso hospitalario, y casi la totalidad de los medicamentos huérfanos eran de dispensación restringida. Los medicamentos huérfanos son aquellos destinados al tratamiento de enfermedades raras, que afectan sólo a un pequeño número de pacientes (<5 en 10.000 individuos en la Unión Europea o <200.000 individuos en Estados Unidos)²⁹. Aproximadamente el 20% de los MSSA estaban autorizados como medicamentos huérfanos, de los cuales más de la mitad eran nue-

vas sustancias activas, principalmente de agentes antineoplásicos e inmunomoduladores.

Hasta comienzos de 2017, la AEMPS había publicado 14 notas informativas de seguridad sobre medicamentos identificados con el triángulo negro invertido (▼)³⁰. Todas ellas ponen de manifiesto la importancia del seguimiento adicional de estos medicamentos y de la notificación prioritaria de las sospechas de reacciones adversas.

La principal limitación de nuestro estudio es la dinámica de cambio de la lista de MSSA publicada por la EMA, actualizada mensualmente. Esta limitación está compensada por el elevado número de MSSA estudiados, al haberse analizado todos los MSSA autorizados desde el inicio de este procedimiento en 2013 hasta enero de 2017. La principal fortaleza de este estudio es su utilidad para dar a conocer los MSSA entre los profesionales sanitarios. Nuestra propuesta de mejora es que el triángulo negro invertido (▼) que identifica a los MSSA, se incorpore a los sistemas de prescripción y dispensación electrónica para facilitar su identificación por los profesionales sanitarios.

En conclusión, los MSSA incluyen mayoritariamente nuevas sustancias activas que por razones de seguridad o por sus condiciones de autorización requieren un estrecho y cuidadoso seguimiento postcomercialización. El grupo farmacológico al que con más frecuencia pertenecen es el de los fármacos antineoplásicos e inmunomoduladores. La actualización postcomercialización de su seguridad ha generado ya alguna información publicada en notas informativas de la AEMPS.

El conocimiento de estos medicamentos, y del símbolo con el que se reconocen (▼), debería facilitar la evaluación precoz de su relación beneficio/riesgo.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

Bibliografía

- Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products. Text with EEA relevance Official Journal European Union, 348/1, (31 december 2010) [citado 13/06/2018]; Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_en.pdf
- Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Text with EEA relevance Official Journal European Union, 348/74, (31 december 2010) [citado 13/06/2018]; Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf
- European Medicines Agency. Medicines under additional monitoring 2013 [citado 13/06/2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Other/2013/04/WC500142430.pdf
- Medicamentos sometidos a seguimiento adicional de su seguridad 2013 (▼) NI-MUH_FV_25-2013-seguimiento-adicional.pdf [citado 13/06/2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguiridad/2013/docs/NI-MUH_FV_25-2013-seguimiento-adicional.pdf
- Medicamentos sometidos a seguimiento adicional de su seguridad 2013 (▼) NI-MUH_FV_26-2013-seguimiento-adicional.pdf [citado 13/06/2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguiridad/ciudadanos/2013/docs/NI-MUH_FV_26-2013-seguimiento-adicional.pdf
- CADIME (Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos. Primer listado de medicamentos sujetos a seguimiento adicional. 2017 [citado 13/06/2018]. Disponible en: http://www.cadime.es/generate_pdf.cfm
- Boletín de Farmacovigilancia del País Vasco. Medicamentos sujetos a seguimiento adicional: Triángulo negro. 2013 [citado 13/06/2018]. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/boletines_farmacovigilancia/es_def/adjuntos/Boletin_36.pdf
- Bulletí de Farmacovigilancia de Catalunya. 2013 [citado 13/06/2018]. Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/contenut/minisite/medicaments-professionals/6_publicacions/bulletins/boletin_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_v11_n5e.pdf
- Carter NJ. Inhaled glycopyrronium bromide: a review of its use in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2013;73:741-53. DOI: 10.1007/s40265-013-0058-7
- Sportiello L, Rafaniello C, Scavone C, Vitale C, Rossi F, Capuano A. The importance of Pharmacovigilance for the drug safety: Focus on cardiovascular profile of incretin-based therapy. *Int J Cardiol*. 2016;202:731-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.10.002
- Caraci F, Leggio GM, Salomone S, Drago F. New drugs in psychiatry: focus on new pharmacological targets. *F1000Research* 2017;6:397. DOI: 10.12688/f1000rese.arch.10233.1.eCollection 2017
- Cejalvo MJ, de la Rubia J. Which therapies will move to the front line for multiple myeloma? *Expert Rev Hematol*. 2017;10:383-92. DOI: 10.1186/s13054-017-1678-1
- Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, Beutel G, Kochanek M, Kiehl M, et al. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care*. 2017;21:89. DOI: 10.1186/s13054-017-1678-1
- European Medicines Agency. List of medicines under additional monitoring [citado 13/06/2018]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/informacion/medicamentos/medicamentos-sujetos-a-seguimiento-adicional/detalleForm>
- AEMPS. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Buscador principal [citado 13/06/2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- Norwegian Institute for Public Health. WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. ATC Classification [citado 13/06/2018]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- Martin RM, Kapoor KV, Wilton LV, Mann RD. Underreporting of suspected adverse drug reactions to newly marketed ("black triangle") drugs in general practice: observational study. *BMJ*. 1998;317(7151):119-20.
- Carvajal A. Los nuevos desafíos de la farmacovigilancia en España. En Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, de Bojo FJ (eds.). Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Universidad de Oviedo; 2010 p.81-92 [citado 13/06/2018]. Disponible en: https://www.unioviado.es/gaife/documentos/libro25aniversario/Capitulos/Capitulo_06.pdf
- Salgueiro ME, Jimeno FJ, Aguirre C, García M, Ordóñez L, Manso G. [Direct reporting by patients of adverse drug reactions in Spain]. *Farm Hosp*. 2013;37:65-71. DOI: 10.7399/FH.2013.37.1.121
- Plessis L, Gómez A, García N, Cereza G, Figueras A. Lack of essential information in spontaneous reports of adverse drug reactions in Catalonia-a restraint to the potentiality for signal detection. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73:751-8. DOI: 10.1007/s00228-017-2223-5
- Ellis LM, Hicklin DJ. Resistance to Targeted Therapies: Refining Anticancer Therapy in the Era of Molecular Oncology. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009;15:7471-8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1070
- Toffalini F, Demoulin JB. New insights into the mechanisms of hematopoietic cell transformation by activated receptor tyrosine kinases. *Blood*. 2010;116:2429-37. DOI: 10.1182/blood-2010-04-079752
- Boletín Oficial del Estado, nº 177, [25 de julio de 2015]. Real Decreto 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios [citado 13/06/2018]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2015/07/25/pdfs/BOE-A-2015-8343.pdf>
- Serra López-Matencio JM, Morell Baladrón A, Castañeda S. Biosimilars: A new scenario in biologic therapies. *Reumatol Clin*. 2017;13(5):287-93. DOI: 10.1016/j.reuma.2016.05.013
- Bennett CL, Chen B, Hermanson T, Wyatt MD, Schulz RM, Georgantopoulos P, et al. Regulatory and clinical considerations for biosimilar oncology drugs. *Lancet Oncol*. 2014;15:e594-605. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70365-1
- González V, Salgueiro E, Jimeno FJ, Hidalgo A, Rubio T, Manso G. Post-marketing safety of antineoplastic monoclonal antibodies: rituximab and trastuzumab. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17:714-21. DOI: 10.1002/pds.1587
- Calvo B, Zuñiga L. EU's new pharmacovigilance legislation: considerations for biosimilars. *Drug Saf*. 2014;37:9-18. DOI: 10.1007/s40264-013-0121-z
- Martos-Rosa A, Martínez-de la Plata JE, Morales-Molina JA, Fayet-Pérez A, Acosta-Robles PJ. [Biosimilars, the journey has begun]. *Farm Hosp*. 2015;39:114-7. DOI: 10.7399/fh.2015.39.2.8789
- Franco P. Orphan drugs: the regulatory environment. *Drug Discov Today*. 2013;18:163-72. DOI: 10.1016/j.drudis.2012.08.009
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos de Uso Humano. Notas de seguridad. AEMPS [citado 13/06/2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguiridad/home.htm>

Aportación a la literatura científica

La novedad del principio activo, requerir un estudio postcomercialización de seguridad o ser un medicamento biológico, son criterios de designación comunes en los medicamentos sometidos a seguimiento adicional. Se trata mayoritariamente de medicamentos utilizados en neoplasias y procesos inmunes y sus criterios de dispensación son, con frecuencia, restringidos. El seguimiento postcomercialización ha producido ya alguna información para garantizar un uso más seguro.