ANALES RANF
www.analesranf.com

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Las ciencias regulatorias al servicio de la salud pública

Regulatory sciences at the service of public health

María Jesús Lamas

Directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

e-mail: mjlamas@aemps.es

Discurso de ingreso como Académica correspondiente institucional de la RANFE
Recibido el 5 de junio de 2025; aceptado el 12 de junio de 2025
Disponible en internet el 30 de junio de 2025

PALABRAS CLAVE

Seguridad
Eficacia
Calidad
Medicamentos
Productos sanitarios
Ciencias regulatorias

RESUMEN

De las muchas disciplinas que constituyen las ciencias farmacéuticas, las ciencias regulatorias tienen categoría propia como aquellas que se aplican para evaluar la seguridad, eficacia, y calidad de los medicamentos y productos sanitarios. Los avances en las ciencias regulatorias son fundamentales para traducir los descubrimientos científicos y tecnológicos en productos médicos seguros y eficaces. Las ciencias regulatorias se nutren de los descubrimientos en el resto de áreas científico-tecnológicas y se asientan en el consenso internacional entre los desarrolladores, industria y agencias reguladoras. Su labor en la protección de la salud pública es esencial.

KEYWORDS

Safety
Efficacy
Quality
Medicines
Medical devices
Regulatory sciences

ABSTRACT

Of the many disciplines that make up the pharmaceutical sciences, the regulatory sciences have their own category as those that are applied to evaluate the safety, efficacy, and quality of medicines and medical devices. Advances in regulatory science are critical to translating scientific and technological discoveries into safe and effective medical products. Regulatory sciences are nourished by discoveries in the rest of the scientific-technological areas and are based on the international consensus among developers, industry and regulatory agencies. Their work in protecting public health is essential.

DOI:https://doi.org/10.53519/analesranf.
ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2025 Real Academia Nacional de Farmacia.
Este es un artículo de acceso abierto

1. EL ORIGEN DE LAS AGENCIAS REGULATORIAS Y SU PAPEL EN LA SEGURIDAD DE LOS PACIENTES

Para comprender la importancia de las ciencias regulatorias, debemos mirar al pasado, hacia el nacimiento de las agencias reguladoras de medicamentos, y cómo estas instituciones se han consolidado como garantes de la seguridad de los pacientes. En 1906 se creó la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), una institución pionera que surgió con la misión de proteger al público de productos falsificados, adulterados o peligrosos.

La FDA se convirtió en la primera agencia reguladora de medicamentos, y su labor se impulsó por una serie de tragedias sanitarias, como la intoxicación masiva provocada por un medicamento mal formulado, el elixir de sulfanilamida con sabor a frambuesa en 1937, introducido en el mercado por la compañía S. E. Massengill Company sin las pruebas correspondientes. Alrededor del 70% del elixir era dietilenglicol, producto altamente tóxico. Este producto causó más de 100 muertes. Este suceso puso de manifiesto la necesidad de contar con un sistema regulador que salvaguardara la salud pública y garantizara la seguridad de los medicamentos. En consecuencia, se promulgó la "Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de Estados Unidos" (*Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*) de 1938, que asignaba a la FDA la capacidad de examinar todos los nuevos medicamentos antes de ser introducidos en el mercado interestatal.

Otro hito negativo fue el desgraciado incidente Cutter en 1955. En la década de los 50, la poliomielitis causaba entre 13.000 y 20.000 casos anuales de parálisis, según los Centros de Control de Enfermedades (CDC) de EE.UU. La autorización de la primera vacuna de polio inactivada, la vacuna de Salk, se probó exitosamente en ensayos clínicos en 1954 con una efectividad de entre 80 y 90%. Se autorizó en 1955, sin embargo, solo un mes después de iniciar la vacunación, empezaron a aparecer brotes en niños vacunados. La vacunación causó 40.000 casos de polio, 200 niños con secuelas y 10 fallecidos. Se comprobó que uno de los laboratorios fabricantes, Cutter, además de haber usado la cepa más agresiva del poliovirus para fabricar la vacuna, había utilizado filtros defectuosos para separar el virus del tejido de los monos en los que se cultivaba y el tiempo de desactivación con formaldehido fue insuficiente. Se mostró que las pruebas de seguridad exigidas eran inadecuadas. Este incidente condujo a introducir estándares más exigentes y mejoras en la inspección de la fabricación de productos biológicos.

Uno de los casos más trágicos que marcó un antes y un después en la regulación de medicamentos fue el de la talidomida, un medicamento inicialmente comercializado en la década de los 50 como sedante y para tratar el insomnio, pero que adquirió notoriedad mundial cuando se descubrió que causaba graves malformaciones congénitas en miles de bebés nacidos de mujeres que lo habían tomado durante el embarazo.

La talidomida fue introducida en el mercado sin haber pasado por los rigurosos ensayos clínicos que hoy en día conocemos, y la agencia regulatoria de medicamentos de muchos países, incluida la FDA, no había exigido pruebas que evaluaran su seguridad en las etapas tempranas del embarazo, ni su posible toxicidad a largo plazo. Como consecuencia, se produjo la conocida tragedia: más de 10.000 niños nacieron con malformaciones como resultado del consumo de este medicamento, lo que alteró profundamente la percepción pública de la industria farmacéutica y la necesidad de una regulación más estricta. Este caso expuso la falta de pruebas adecuadas sobre eficacia y seguridad antes de la comercialización, lo que llevó a una reforma completa en los procedimientos de aprobación de medicamentos.

En 1962, se promulgó la Ley Kefauver-Harris en EE.UU. que exigía, por primera vez, que todos los medicamentos nuevos demostraran no solo su seguridad, sino también su eficacia a través de ensayos clínicos controlados y bien documentados antes de su autorización para el mercado.

A partir de la década de los 60, las autoridades nacionales asumen la necesidad de dotarse de sistemas más rigurosos que aseguren la eficacia y seguridad de los medicamentos.

Hasta mediados del siglo XX, España tenía una regulación dispersa y centrada en aspectos administrativos, más que científicos. En España, en 1973 se crea el Registro de Especialidades Farmacéuticas por el Decreto 1416/1973, de 10 de mayo. Este decreto estableció las normas para el registro de especialidades farmacéuticas, con el objetivo de asegurar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos disponibles en el mercado. En este Real Decreto ya encontramos aspectos como la definición y clasificación de los medicamentos, documentación técnica a presentar, medidas que garanticen la calidad y también sobre publicidad y etiquetado, evitando información engañosa o imprecisa.

En 1973 se publica una Orden del Ministerio de la Gobernación, en la que se establece por primera vez el marco de la farmacovigilancia en España. Se establece la obligación de notificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) para los laboratorios farmacéuticos titulares de los medicamentos. Igualmente, se obligaba a notificar las sospechas de RAM a todos los profesionales sanitarios. En 1983 se establece el Sistema de Farmacovigilancia en España por una Orden ministerial. Nace con el objetivo de recoger, evaluar y prevenir los riesgos asociados al uso de medicamentos y se articula como una red de centros autonómicos coordinados por el Ministerio de Sanidad.

En 1986, se avanza con el Real Decreto 767/1986, de 21 de marzo, que estableció las bases para la regulación de los medicamentos y productos sanitarios, incluyendo a estos productos por vez primera en el mismo marco regulatorio. En general, introducía medidas más rigurosas y detalladas para el control de calidad y seguridad tanto de medicamentos como de productos sanitarios.

La ley del medicamento de 1990 marcó un hito en la regulación y prestación farmacéutica en España. Fue la primera norma que articuló de forma moderna y sistemática todo el ciclo del medicamento, desde su investigación hasta su uso por los pacientes.

- Introduce un marco legal claro para la investigación clínica con medicamentos en humanos. Exige la aprobación por comités éticos de investigación clínica (CEIC). Asegura el consentimiento informado de los participantes.
- En cuanto a la etapa de fabricación: obliga a cumplir las normas de correcta fabricación (GMPs por sus siglas en ingles) y regula la autorización y control de laboratorios farmacéuticos.
- Se establece que ningún medicamento puede ser comercializado sin autorización expresa del Ministerio de Sanidad (o autoridades competentes).
- Consolida la farmacovigilancia. Se institucionaliza un sistema de seguimiento y control de los efectos adversos de los medicamentos. Se exige a los laboratorios notificar los efectos secundarios. Reafirma la necesidad de que todos los medicamentos sean monitorizados tras su comercialización.
- Y muy significativo: prevé la necesidad de contar con un organismo especializado para gestionar todo el ciclo del medicamento.

De este modo llegamos a La Ley 66/1997, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social, crea el Organismo autónomo Agencia Española del Medicamento. Con ello se dotaba a España de una agencia reguladora nacional independiente y técnica (AGEMED), similar a las ya existentes en otros países europeos que

se convierte en la autoridad nacional competente para medicamentos de uso humano. En 1998 se amplía las competencias de la Agencia incorporando las relativas al medicamento de uso veterinario, y finalmente el Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo aprueba su estatuto. Más tarde, la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del sistema nacional de salud, le añadió las competencias en materia de productos sanitarios, cosméticos, productos de higiene y biocidas de uso clínico y personal, y adquiere su nombre actual de Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

En paralelo, y desde 1965 con La Directiva 65/65/CEE del Consejo, se ha venido desarrollando normativa europea hasta llegar a las vigentes Directivas y Reglamentos con los objetivos generales de:

- salvaguardia de la salud pública.
- consolidar el mercado interior, mediante una legislación armonizada que promueva la innovación y la libre circulación de medicamentos y productos sanitarios en la UE.

En el ámbito de los medicamentos, se establece entre otras cosas, que los conceptos de nocividad y de efecto terapéutico sólo pueden entenderse en su relación recíproca y su significación relativa está en función del desarrollo de la ciencia y del uso al que se destine el medicamento. Los documentos e informes que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización deben demostrar que el beneficio vinculado a la eficacia supera a los riesgos potenciales. Un balance beneficio-riesgo positivo es, por tanto, el producto final de la evaluación de un medicamento para su autorización.

Con la creación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) en 1995 se establecen las vías de autorización de medicamentos:

- bien por vía centralizada a través de los comités de la EMA y con una autorización final por parte de la Comisión y que será vinculante para todos los estados miembros.
- bien por vía nacional o por procedimientos coordinados entre los diferentes estados miembros.

Como ejemplo del impacto de ambas vías, en 2024, España autorizó 1.253 medicamentos de uso humano y 111 de uso veterinario, de los que 114 y 25 respectivamente fueron por procedimiento centralizado.

La AEMPS tiene como misión proteger la salud humana y animal proporcionando garantías a la sociedad sobre medicamentos, productos sanitarios, cosméticos, productos de cuidado personal y biocidas, y promover el conocimiento científico-técnico poniéndolo al servicio de la sociedad para su beneficio y progreso. Está integrada, junto al resto de agencias nacionales, la EMA y la Comisión Europea en la Red europea de regulación de medicamentos, un entorno altamente cualificado, armonizado y vanguardista. Algunas de las regulaciones europeas han servido de inspiración a otras jurisdicciones, por el nivel científico y el enfoque pragmático como, por ejemplo:

- criterios de autorización de medicamentos fuera de periodo de patente: genéricos y biosimilares.
- Reglamento de Medicamentos huérfanos.
- Reglamento de Terapias avanzadas.

Volveremos sobre el caso de las terapias avanzadas más adelante.

2. ARMONIZACION REGULATORIA GLOBAL

Como se ha dicho, el entorno europeo garantiza una armonización en los criterios científico-técnicos que aplican a medicamentos y productos sanitarios que permiten garantizar elevados e iguales estándares de calidad a los productos en cualquier estado. Pero en un mundo globalizado, es necesario asegurar que existen vías de armonización a nivel internacional. Esto permite que el desarrollo de innovaciones

terapéuticas siga requisitos equivalentes y eventualmente puedan ser reconocidos en distintos ámbitos jurisdiccionales. En gran medida esto es posible gracias a distintos organismos de armonización como el International Council for Harmonisation (ICH) para medicamentos de uso humano, la *International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products* (VICH) o el *International Medical Device Regulators Forum* (IMDRF) que desarrollan guías técnicas comunes y principios regulatorios armonizados que cubren todo el ciclo de vida de los productos.

2.1 Introducción a ICH

El *International Council for Harmonisation* (ICH) es una organización internacional que se dedica a la armonización de las normas y directrices técnicas para la evaluación y el registro de productos farmacéuticos. Su objetivo principal es promover un enfoque común entre las autoridades reguladoras y la industria farmacéutica para asegurar que los medicamentos sean de alta calidad, seguros y eficaces para su uso en seres humanos, en todo el mundo. ICH, con la participación de personal técnico de las agencias, de la AEMPS en particular, edita guías armonizadas que cubren todo el ciclo de vida de los medicamentos: la fabricación, la investigación pre-clínica, los ensayos clínicos y la evaluación post-autorización de los medicamentos. Gracias a este enfoque global, las directrices y guías de la FDA, la EMA y otras agencias regulatorias se alinean para garantizar que los medicamentos sigan requisitos equiparables.

2.2 Principales Directrices

El ICH desarrolla y publica directrices, conocidas como “Guías ICH”, que abordan diferentes aspectos del ciclo de vida de un medicamento. Se agrupan en 4 grupos – calidad, eficacia, seguridad, multidisciplinares- y dentro de cada uno se subclasifican en una jerarquía por temas.

2.2.1 Calidad (ICH Qx)

Incluyen hitos fundamentales como la realización de estudios de estabilidad, la definición de umbrales pertinentes para las pruebas de impurezas o un planteamiento más flexible de la calidad farmacéutica basado en la gestión de riesgos de las buenas prácticas de fabricación (BPF).

2.2.2 Seguridad (ICH Sx)

ICH ha elaborado un amplio conjunto de directrices para evaluar la seguridad de los medicamentos antes de su investigación en humanos. El objetivo de estos estudios es descubrir riesgos potenciales como la carcinogenicidad (ICH S1A-1C), la genotoxicidad (S2) o la reprotoxicidad (S5). Otra guía relevante de este tipo sería la destinada a ensayos no clínicos para evaluar el riesgo de prolongación del intervalo QT y *torsades de pointes*, por ejemplo, que llegó a ser la causa más importante de retirada de fármacos entre los 90 y 2010. En este caso, la guía ICH S7B se enfoca sobre modelos *in vivo* e *in vitro* tales como ensayos de canales multi-iónicos, modelos *in silico*, ensayos *in vitro* de cardiomiocitos humanos primarios y pluripotentes inducidos.

2.2.3 Eficacia (ICH Ex)

Estas guías se ocupan del diseño, la realización, la seguridad y la notificación de ensayos clínicos. También abarca nuevos tipos de medicamentos derivados de procesos biotecnológicos y el uso de técnicas de farmacogenética /farmacogenómica para producir medicamentos de precisión o terapias dirigidas. Como ejemplo relevante, en enero de 2025 se adoptó la guía ICH E6(R3) -tercera revisión- de Buenas Prácticas Clínicas (BPC). Sus principales novedades se centran en incorporar los nuevos modelos de ensayos clínicos, inclu-

yendo el uso de tecnologías digitales, asegurando un enfoque flexible y de gestión de riesgos proporcionada, pero garantizando la seguridad e integridad de los datos. Esta guía incluye consideraciones para ensayos descentralizados apoyados en el uso de tecnologías de salud digital que permiten favorecer el acceso a los ensayos y mejora la experiencia general del ensayo, lo que lleva a datos más robustos y generalizables.

2.2.4 Multidisciplinares (ICH Mx)

Este cuarto bloque de guías ICH incluye temas transversales que no encajan únicamente en una de las categorías de Calidad, Seguridad y Eficacia. Incluye, por ejemplo, la guía ICH M1, de terminología médica (MedDRA - *Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology* -) que se usa como estándar en todos los sistemas de información a lo largo del ciclo de vida del medicamento. Y además, incluye guías de carácter eminentemente científico como las ICH M6 de terapias génicas, o las ICH M7 de impurezas mutagénicas.

3. DE LAS DIRECTRICES ICH A LAS GUIAS DE BUENAS PRACTICAS

Las guías ICH se actualizan con el ultimo conocimiento científico y en algunos casos sirven de base para las Guías de obligado cumplimiento en el marco regulatorio europeo que cubren el ciclo de vida completo del medicamento, las llamadas Guías de Buena Práctica. Los inspectores de las agencias nacionales realizan inspecciones para verificar su cumplimiento, de manera que un medicamento autorizado en la UE, no importa donde se haya fabricado o realizado los ensayos, habrá sido supervisado por alguna autoridad competente de la UE.

3.1 Fabricación

Tras la aprobación de las ICH Q en ICH, la Comisión Europea, en coordinación con la EMA y las agencias nacionales, evalúa si deben ser adoptadas tal cual o adaptadas al marco normativo de la UE que las hace de obligado cumplimiento. Algunas guías ICH se incorporan directamente o son referenciadas como parte de los anexos o capítulos de las Guías Europeas de Buena Práctica de Fabricación (EU GMP Guide).

3.2 Investigación pre-clínica, seguridad

Los estudios preclínicos tienen como objetivo obtener la máxima información necesaria sobre un medicamento antes de probarse en personas o animales. De estos estudios, se obtiene una confirmación del mecanismo de acción, farmacodinamia y farmacocinética; datos sobre carcinogenidad o genotoxicidad; una orientación sobre las dosis clínicamente eficaces o sobre las dosis tóxicas.

Es obligatorio que los estudios preclínicos que soporten decisiones regulatorias (autorización de ensayos clínicos o de autorización de medicamentos), cumplan las Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP por sus siglas en inglés) elaboradas por la OCDE. Estas normas están legalmente integradas en el ordenamiento jurídico europeo y aseguran que los datos preclínicos son trazables, reproducibles y auditables. Las guías ICH y las GLP de la OCDE se relacionan de forma complementaria: las primeras definen qué estudios deben realizarse y por qué, mientras que las segundas determinan cómo deben realizarse técnicamente los estudios no clínicos para que sean aceptables desde el punto de vista regulatorio.

Las GLP exigen explícitamente que los estudios con animales se realicen de acuerdo con las normas legales nacionales e internacionales sobre protección animal. Debe haber una buena justificación científica del uso de animales, deben de establecerse medidas que minimicen su sufrimiento (analgesia, anestesia…) y deben usarse métodos alternativos cuando sea posible (principio de las 3Rs).

Es interesante la evolución de estos estudios

preclínicos dependientes de la experimentación en animales. Cada vez más, la experimentación preclínica abraza los principios de 3R:

- Reemplazar el uso de animales por métodos sin animales siempre que sea posible; si no es posible:
- Reducir el número de animales al mínimo necesario para obtener resultados científicamente válidos; y además:
- Refinar las prácticas para minimizar el estrés y mejorar el bienestar de los animales de estudio.

La Directiva 2010/63/UE relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos exige a los titulares de autorizaciones de comercialización que integren las 3R y las normas de bienestar para el trato de los animales en todos los aspectos del desarrollo, la fabricación y control y la experimentación de medicamentos.

La Directiva pretende proteger a los animales en la investigación científica con el objetivo final de sustituir toda la investigación con animales por métodos sin animales.

El programa de trabajo para la integración de estos principios en la UE desde 2025 a 2027 incluye, entre otras acciones:

- Apoyar la integración de métodos in sílico (por ejemplo, el uso de *Big Data*).
- Apoyar la integración de herramientas basadas en inteligencia artificial (IA) relacionados con la evaluación no clínica y las 3R.
- Garantizar el seguimiento de la aplicación de las 3R en el control de calidad y las pruebas de liberación de lotes de vacunas y medicamentos biotecnológicos humanos y veterinarios.
- Cooperación internacional sobre la armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos veterinarios.

3.3 Investigación clínica

La regulación también está presente en la investigación clínica, El Reglamento (UE) 536/2014 de ensayos clínicos establece el cumplimiento obligatorio de las Guías de Buena práctica Clínica (GCP por sus siglas en inglés). Vela por la protección de los pacientes alineado con la Declaración de Helsinki: solo podrá llevarse a cabo un ensayo clínico cuando los beneficios esperados para los sujetos de ensayo justifican los riesgos y los inconvenientes previsibles.

La mejor caracterización genómica de las enfermedades en los últimos años ha permitido clasificar mejor las enfermedades en entidades homogéneas, y esto puede suponer un tamaño más limitado de población susceptible de ser reclutada. Esto, entre otras razones, ha promovido la aparición de modelos innovativos de ensayos clínicos. Igualmente, la pandemia por covid ha revelado la necesidad de contar con diseños más flexibles y adaptativos, con necesidad de enfoque metodológicos innovadores. Estos ensayos de modelos innovadores suponen un reto a los reguladores, es necesario asegurar que por complejo que sea su diseño se cumplen los principios generales: la pregunta es pertinente, el diseño debe garantizar la robustez de los datos y resultados obtenidos, y se respetan las consideraciones éticas que velan por los derechos y bienestar de los pacientes. Todo ensayo debe permitir obtener la evidencia necesaria y suficiente para concluir que el beneficio supera los riesgos. Algunos ejemplos de ensayos complejos:

A) Protocolos maestros: se trata de ensayos que incluyen subestudios y subgrupos.

- Tipo cesta (*basket*): una sola terapia dirigida a una diana terapéutica se prueba en pacientes con distintas enfermedades que comparten esa diana terapéutica.
- Tipo paraguas (*umbrella*): múltiples terapias dirigidas se prueban sobre pacientes con la misma enfermedad

(definida como entidad clínica) pero que puede tener varias potenciales dianas moleculares terapéuticas

• Un tipo mixto, plataforma: múltiples brazos y múltiples etapas para evaluar varias intervenciones frente a un grupo de control común. Estos diseños ayudan a aceptar mejor las adiciones o exclusiones de nuevas terapias o poblaciones de pacientes durante el ensayo clínico.

B) Ensayos clínicos descentralizados: es un tipo de ensayo clínico que reduce o elimina la necesidad de que los participantes visiten los centros de ensayo clínico. En su lugar, gran parte del ensayo se realiza a distancia, utilizando tecnología como la telemedicina, aplicaciones móviles de salud, dispositivos portátiles y proveedores de atención sanitaria locales.

C) Ensayos de diseño adaptativos: utilizan los resultados que surgen durante el ensayo para optar por una estrategia u otra previamente definidas. Esto puedo permitir la transición de una fase a otra sin necesidad de diseñar y ejecutar un ensayo para cada fase.

La AEMPS publicó en diciembre de 2024 la Guía sobre elementos descentralizados de los ensayos clínicos: busca una digitalización integradora que ayude a los pacientes a formar parte de ensayos, mejorando sus condiciones de acceso. Algunos ejemplos de descentralización serían las visitas a domicilio y teleconsulta, el Consentimiento electrónico y Consentimiento remoto, el envío de medicamentos al domicilio del participante o la verificación remota de datos fuente.

3.4 Farmacovigilancia

Tras la evaluación de toda la documentación que avale la calidad, eficacia y seguridad de un medicamento, como se ha dicho, si el Comité científico de la EMA (CHMP o CVMP) o la AEMPS en su caso concluyen un beneficio-riesgo favorable, se procede a su autorización de comercialización. Las agencias siguen vigilando que, en las condiciones de uso en la vida real, ese balance siga siendo positivo. Este es el propósito de la Farmacovigilancia, pero en realidad, su labor empieza antes: Durante el proceso de evaluación de autorización, en el caso de medicamentos de uso en humanos, el PRAC (Comité Europeo de Farmacovigilancia integrado en la EMA e integrado por los Estados Miembros, pacientes, profesionales y expertos independientes nominados por la Comisión Europea), emite recomendaciones sobre las acciones para caracterizar y minimizar los riesgos en el Plan de Gestión de Riesgos.

Esta es una práctica de farmacovigilancia proactiva que anticipa las incertidumbres.

Las buenas prácticas de farmacovigilancia (BPFV) en la UE establecen procesos estandarizados para la recolección, el análisis y la notificación de eventos adversos, promoviendo así la calidad y la confiabilidad de los datos. Las BPFV forman parte del marco legal establecido por el Reglamento (CE) N.º 726/2004 y la Directiva 2001/83/CE, modificados por la legislación de farmacovigilancia de 2010 (Reglamento (UE) N.º 1235/2010 y Directiva 2010/84/UE.

En nuestro país, el seguimiento de la vigilancia de la seguridad de los medicamentos corresponde a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) con la participación de Comunidades Autónomas (CCAA) a través de sus Centros Autonómicos de farmacovigilancia (juntos constituyen el Sistema Español de Farmacovigilancia) en colaboración con la red de agencias de los países de la Unión Europea coordinados por la EMA.

Las fuentes de información son:

• Notificaciones de sospechas de reacciones adversas, gestionadas en la base de datos FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas)

• Informes periódicos de seguridad que deben aportar los titulares de autorización; en ellos se debe presentar de forma comprensiva, concisa y crítica el análisis de la relación

beneficio-riesgo considerando, entre otros aspectos, la exposición mundial al medicamento, los casos de notificación de sospechas de reacciones, resultados de estudios y publicaciones científicas.

- Toda la literatura científica y datos de redes de FV mundiales.

Las notificaciones de sospechas por profesionales sanitarios o pacientes, incluyendo sus cuidadores, tienen el objetivo de identificar nuevos riesgos no conocidos, a través de lo que llamamos "Generación de señales". Estas notificaciones, ni siquiera cuando generan una señal, indican de ningún modo causalidad. Una señal sugiere una posible nueva asociación causal que se juzga suficientemente verosímil como para justificar acciones encaminadas a su verificación. Con el fin de determinar la causalidad, las señales deben confirmarse en primer lugar y evaluarse en el PRAC en último término. En caso de que haya información suficiente, se modificará la información de la ficha técnica y el prospecto incluyendo dicha información y en algunos casos incluso puede haber medidas adicionales para minimizar el riesgo.

El conocimiento sobre las posibles reacciones adversas que se obtiene de los ensayos clínicos antes de la autorización es, por naturaleza, limitado: las reacciones que aparecen con incidencia muy baja pueden no ser detectadas entre los participantes (menos de 1.000 en la mayoría de los casos, salvo la excepción de los ensayos de vacunas contra el SARS-COV-2 que se estudiaron en hasta 30.000 voluntarios), el tiempo de seguimiento es limitado, y los participantes son una población seleccionada que pueden no representar a los pacientes en vida real (pacientes de edad avanzada, medicaciones concomitantes, enfermedades subyacentes…). En ocasiones, la autorización de medicamentos, especialmente frente a necesidades médicas graves no cubiertas, asume un grado de incertidumbre mayor para acelerar la llegada del medicamento al paciente, como ocurre con las autorizaciones condicionales. Por ello, la vigilancia en vida real es esencial y resulta fundamental reforzar los sistemas de farmacovigilancia en ciertos casos.

La potencia de cálculo de los sistemas informáticos y el acceso a datos masivos electrónicos de salud permite realizar estudios en vida real que son de enorme valor para asegurar el beneficio-riesgo de los medicamentos durante todo su ciclo de vida.

La AEMPS gestiona la base de datos BIFAP (Base de datos para la investigación farmacoepidemiológica en el ámbito público) con la participación de 12 CCAA en la que existen 22,5 millones de historias clínicas de atención primara pseudonimizadas disponibles para realizar investigación independiente. Además, BIFAP está disponible en el modelo de datos común OMOP con terminología estandarizada (SNOMED). Esto permite que la información de BIFAP sea interoperable con otras bases de datos permitiendo su participación en DARWIN EU (Data Analysis and Real World Interrogation Network) gestionada por la EMA. DARWIN EU se creó para usar los datos de vida real para generar evidencia (Real World Evidence, en inglés) que sirva de base a decisiones reguladoras.

3.4.1 Farmacovigilancia de las vacunas COVID

Veamos el caso de la vigilancia de la seguridad de las vacunas frente a la COVID-19 como paradigma de la farmacovigilancia más avanzada.

Fue la primera vez en la historia que se puso freno a una pandemia con vacunas sin esperar a su agotamiento natural que hubiera supuesto decenas de millones de muertes más. En España, durante la pandemia, se administraron 105.872.140 dosis, más de 40 millones de personas recibieron una pauta completa, un 89,6% de la población mayor de 5 años. Según un estudio publicado en The Lancet Infectious Diseases (Watson, y otros, 2022), se estima que la vacunación había salvado 14,4 millones de muertes en 2021, y si se considera el exceso de mortalidad por

otras causas, esta cifra asciende a 19,8 millones de vidas salvadas. Pero esto también supuso que por primera se administró un medicamento a millones de personas a la vez, de manera que, de surgir un problema de seguridad, el alcance sería masivo y eventualmente catastrófico. Por otra parte, se vacunaría a población de todo tipo: sanos y enfermos, con factores de riesgo o sin ellos. Es decir, la vida seguiría su curso, y el resto de problemas de salud seguirían surgiendo. Por eso era esencial tener incidencias reales previas que pudieran ser comparadas con los acontecimientos notificados durante la vacunación. La AEMPS participó en el proyecto europeo ACCESS coordinado por la EMA. Se buscaba conocer las incidencias basales de una amplia lista de eventos adversos de especial interés (AESI por sus siglas en inglés) utilizando un grupo de bases de datos de más de 80 millones de pacientes. Estos análisis de las incidencias basales permitieron realizar análisis específicos con FEDRA para determinar los AESI notificados respecto de la población vacunada exceden a los esperados obtenidos de la población BIFAP.

Las notificaciones recogidas en España se compartieron con el resto de agencias europeas y con la OMS. La AEMPS a su vez tuvo acceso a los casos recogidos por otros países, a través de la base de datos europea (EudraVigilance) y de la OMS (Vigibase). De este modo se amplificó la capacidad y la agilidad para detectar posibles nuevos riesgos. Las compañías farmacéuticas, adicionalmente a los informes periódicos de seguridad, tuvieron que presentar informes mensuales que eran revisados por el PRAC.

Se dispuso además del habitual sistema de intercambio de información urgente (*rapid alert system*) entre los países.

Se identificaron nuevos riesgos gracias a los sistemas de notificación. Algunos ejemplos significativos fueron:

- Síndrome de trombosis con trombocitopenia asociada a vacunas basadas en vectores virales de AdChx, habitualmente en localización atípica: senos venosos cerebrales (TSVC), en abdomen (trombosis de venas esplácnicas) y trombosis arterial. Algunos casos tuvieron un desenlace fatal. La mayoría de estos casos se produjeron en las tres primeras semanas tras la vacunación. La incidencia se estimó por rango de edad y sexo, siendo mayor en mujeres entre 30-49 años, con 4.11 casos por cada 100.000 personas vacunadas. En general, el PRAC estimó un riesgo de 1.28 casos por cada 100.000 personas vacunadas, 0.46 casos en varones y 2.16 casos en mujeres de cualquier edad por cada 100.000 personas vacunadas.
- Endocarditis en varones jóvenes asociada a vacunas basadas en mRNA: se identificaron los primeros casos en mayo-junio de 2021. En julio se concluyó la primera evaluación del riesgo y se incluyó la información en la ficha técnica y prospecto de Comirnaty y Spikevax: mayor riesgo en varones jóvenes tras la segunda dosis, generalmente de buena evolución y similar a los cuadros de miocarditis y pericarditis por otras causas. Continuaron los estudios que llevaron al PRAC a concluir que la frecuencia global de estas afecciones era hasta 10 casos por 100.000 personas vacunadas.

La actividad de la FV fue inédita, extraordinaria. Se registraron en FEDRA 95.329 casos, se analizaron las señales, se evaluaron los riesgos, no se retiró ninguna vacuna porque el balance beneficio-riesgo continuaba siendo favorable, pero se adaptó la información para que las autoridades de salud pública ajustaran las campañas de vacunación con las vacunas de mejor perfil para cada grupo poblacional.

4. REGULACION E INNOVACIÓN

Las ciencias regulatorias deben de ir alineadas con los avances científicos-tecnológicos de todos los ámbitos, esto supone que las

agencias tienen que anticiparse e identificar las necesidades formativas, dotarse del conocimiento necesario, contactar con investigadores y tomar el pulso a la innovación, así como emitir guías o recomendaciones para los desarrolladores de las nuevas tecnologías.

Hemos visto como las ciencias regulatorias permiten aprovechar los avances científicos y tecnológicos de distintos ámbitos en productos al servicio de la salud pública. Como toda la regulación, tiene el reto de poner las condiciones que ofrezcan garantías a los usuarios sin que retrase la incorporación de avances innovadores. La red reguladora europea define en su planificación estratégica los principales retos y acciones para responder a ellos satisfactoriamente. La actual Estrategia de la red de agencias de medicamentos europea 2025-2028 (EMANS 2028) se despliega a través de 6 áreas estratégicas y cuenta con un enfoque integrador, de "una única salud" (*One health*), que reconoce que la salud humana y animal y el medioambiente están estrechamente interrelacionados. Una de las áreas, codirigida por la AEMPS, es Ciencia regulatoria, innovación y competitividad. Entre otros objetivos, busca adaptar el ecosistema regulatorio al futuro mediante la integración de los avances científicos y tecnológicos en el desarrollo y la fabricación de medicamentos. Para ello, es esencial disponer de un modelo de prospección del horizonte (*horizon scanning*) para identificar las áreas en las que se necesitan conocimientos especializados adicionales.

4.1 Terapias avanzadas y cláusula de exclusión hospitalaria

Un ámbito de extraordinario interés y un ejemplo de adaptación de la regulación a la innovación es el de las terapias avanzadas. El reglamento europeo 1394/2007 regula los medicamentos de terapia avanzada (células somáticas, terapia génica, ingeniería de tejidos o medicamentos de TA combinados) destinados a ser comercializados en los Estados miembros y preparados industrialmente o fabricados mediante un método que implique un proceso industrial, pero excluye de su alcance las terapias avanzadas preparadas ocasionalmente en el ámbito hospitalario. Para cubrir este ámbito, se aprobó en España el RD 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial, que resulta de aplicación a los medicamentos de terapia avanzada de uso humano que son preparados ocasionalmente, de acuerdo con normas de calidad específicas, y empleados en España, en una institución hospitalaria y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado, con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un producto hecho a medida destinado a un solo paciente.

La autorización de uso bajo esta llamada cláusula de exclusión hospitalaria tiene una validez inicial de tres años y podrá ser renovada periódicamente.

Un caso particular de éxito en el acompañamiento a los innovadores y en la aplicación de las ciencias regulatorias es el desarrollo de terapias avanzadas en España por parte de hospitales bajo dicha cláusula de exclusión hospitalaria. Se requiere que el centro solicitante justifique datos preclínicos, clínicos y de calidad y fabricación, que cumplan normas GMP. Con la autorización de uso concedida por la AEMPS, se garantiza la calidad, eficacia, seguridad y correcta información del medicamento. El modelo español, único e inspirador para el resto de la UE, y sirve de base para un cambio de paradigma.

En este momento, en España existen 5 autorizaciones de uso:

1. NC1: células mesenquimales troncales adultas autólogas de médula ósea expandidas en suspensión en plasma autólogo. La indicación es el tratamiento de secuelas de lesión medular traumática

crónica, que presenten lesiones medulares incompletas. Autorizado para su uso en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda
2. Piel: láminas de piel humana obtenida por ingeniería genética compuesta por fibroblastos y queratinocitos diferenciados adultos autólogos. Autorizado para su uso en Hospital Universitario Virgen del Rocio – Sevilla.
3. Centromcell: Condrocitos diferenciados adultos autólogos, para uso en la reparación de lesiones sintomáticas del cartílago de la rodilla (grado III o IV de la Sociedad Internacional de Reparación de Cartílago). Autorizado para su uso en Clínica Cemtro S.A., Madrid.
4. ARI 001: linfocitos T transducidos con CAR ANTI-CD19 indicado en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B CD19+ en recaída o refractaria tras un mínimo de dos líneas de tratamiento o en recaída post- trasplante en pacientes adultos mayores de 25 años. Autorizado en Hospital Clinic de Barcelona.
5. ARI 002: linfocitos T transducidos con CAR ANTI-BCMA, indicado en mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos dos líneas previas de tratamiento. Autorizado en Hospital Clinic de Barcelona.

En el caso del ARI 001, el acompañamiento regulatorio, asesorías incluidas, ha contribuido a que una idea nacida en el laboratorio de un hospital como un medicamento en investigación que recibe una autorización de uso para seguir tratando a pacientes, acabe concurriendo en la ruta regulatoria europea, camino a ser evaluado para su autorización de comercialización. Ha sido aceptado en el programa PRIME (PRIority MEdicines) de la EMA. Este programa busca potenciar el apoyo al desarrollo de medicamentos que, basándose en pruebas preliminares, se considera probable que respondan a una necesidad médica no satisfecha y se consideran prometedoras aún en una fase temprana de desarrollo. Ofrece una mayor interacción y diálogo temprano con los promotores de medicamentos a fin de optimizar los planes de desarrollo y acelerar la evaluación para que estos medicamentos puedan llegar antes a los pacientes.

4.2 Edición génica

En el marco de la Estrategia anterior, EMANS 2025, se publicó en 2021, entre otros ejercicios de *Horizon scanning*, el informe de Edición génica. En él se identifican las áreas terapéuticas en que se están desarrollando (cáncer, terapias raras, trastornos del neurodesarrollo…); los modelos de edición en ensayo, *ex vivo* e *in vivo* (transducción, CrispR/Cas-9, TALEN -transcription activator-like effector nuclease-…); los retos a lo largo de todo el ciclo de vida, desde la fabricación, estudios pre-clínicos, estudios destinados a evaluar su seguridad y eficacia, consideraciones éticas… En aquel momento ya existían varios medicamentos considerados terapias avanzadas como los llamados CART, donde, a través de la transducción con vectores virales, se introduce ex vivo información genética nueva en los linfocitos T del paciente. Estos medicamentos han provocado un cambio de paradigma en el tratamiento de enfermedades oncohematológicas refractarias al conseguir en algunos casos resultados inéditos como remisiones en casos de linfomas en más del 50% de los pacientes 5 años después. Desde entonces, se ha autorizado la primera terapia de edición génica usando la tecnología CRISPR/Cas9, Casgevy, indicado para el tratamiento de la betatalasemia dependiente de transfusión y la drepanocitosis grave.

Actualmente, existen ensayos con medicamentos editados genéticamente por esta tecnología, CRISPR/Cas9 y también por el sistema TALEN. Corregir específicamente el error en una base o par de bases que causan enfermedades devastadoras sin ninguna alternativa, es como un sueño hecho realidad, pero

aún queda camino que recorrer para mejorar la eficacia y asegurar su calidad y seguridad. La tecnología precisa y correctiva CRISPR-Cas9, la edición de bases, puede abordar potencialmente más del 90% de las variantes patógenas en enfermedades genéticas que, aunque raras individualmente, afectan colectivamente a cientos de millones de personas en todo el mundo.

Hace solo un mes, investigadores del Hospital de niños de Philadelphia publicaron un caso de edición génica *in vivo* a un neonato (Musunuru, y otros, 2025). El paciente se diagnosticó al nacer de deficiencia de carbamoilfosfato sintetasa 1 (CPS1), un error congénito ultrarraro del metabolismo que afecta al ciclo de la urea. La deficiencia de CPS1 afecta a 1 de cada 1.300.000 personas y tiene una mortalidad estimada del 50% en la primera infancia. Desarrollaron un editor genético específico para el paciente que se administró en nanopartículas lipídicas, K-ABE. El paciente recibió dos infusiones de la terapia K-ABE a los 7 y 8 meses de edad. Después de la primera infusión, el paciente pudo aumentar la ingesta de proteínas y reducir la medicación sin eventos adversos graves. Se observó una reducción en los niveles de amoníaco en sangre y glutamina tras el tratamiento. La terapia fue aprobada por la FDA bajo un protocolo de acceso expandido para un solo paciente. Se habían realizado estudios preclínicos en modelos de ratón y primates no humanos para evaluar su seguridad y eficacia.

Este hito es ilusionante y fascinante. Sin embargo, no ciega a la razón que guía el desarrollo de las ciencias regulatorias. Ya hemos visto que lo que es activo no es necesariamente eficaz; que no todos los medicamentos eficaces son seguros; que la calidad de la fabricación condiciona la eficacia y seguridad del medicamento; por tanto, queda un camino por recorrer para que este hito no sea un hecho aislado, y los medicamentos de edición génica *in vivo* estén disponibles con todas las garantías de calidad, seguridad y eficacia.

Acercarse a las fronteras del conocimiento es emocionante; convertirlo en medicamentos o productos sanitarios eficaces y seguros, una enorme responsabilidad.

5. CONCLUSIONES

Nos da seguridad saber que afrontamos los desafíos de una manera colectiva, aprovechando el talento y compromiso de una comunidad reguladora bien integrada en el ecosistema innovador, con la certeza de que el conocimiento se expande cuando se comparte y que no hay mayor honor que poner remedio al sufrimiento que causan las enfermedades con nuestro saber y dedicación.

Agradecimientos
En esta vocación de servicio público nos vemos acompañados por nuestros compañeros en el Ministerio de Sanidad y por nuestros colegas de Farmacia de la Defensa; hemos pasado por momentos difíciles que resultaron abordables porque trabajamos unidos y porque contamos siempre con la implicación de los Secretarios de Estado de Sanidad, los doctores Silvia Calzón y Javier Padilla, y la confianza y respaldo de los sucesivos Ministro y Ministras de Sanidad hasta la actual, la doctora Mónica Garcia. A todos ellos quiero mostrar mi agradecimiento. También quiero agradecer a quienes me han enseñado e iniciado en el conocimiento de las ciencias farmacéuticas, señalando particularmente a mis profesores que fueron o son académicos de esta casa: los profesores José Luis Vila Jato, José Miñones Trillo, Enrique Raviña y María José Alonso, referente por muchos motivos; así como los profesores Mabel Loza y Angel Concheiro. Tengo muy presente a mi director de tesis, guía y mentor de quien me gustaría considerarme discípula, el profesor Angel Carracedo. Siento que toda mi vida ha sido un aprendizaje y me siento deudora de muchos docentes involuntarios, como mis compañeros del servicio de farmacia, del servicio de oncología médica y oncología radioterápica del hospital de Santiago, con quienes

he aprendido el sentido de nuestra profesión. En esta última etapa de mi vida profesional al frente de la AEMPS, la más trascendente en cuanto al servicio prestado, me siento profundamente agradecida por haberla compartido al lado de personas tan sabias y admirables como los doctores Antonio Blázquez, César Hernández, Gloria Hernández, Manuel Ibarra, Antonio López, Carmen Ruiz- Villar y Consuelo Rubio. Extiendo mi reconocimiento a todos los profesionales de la AEMPS por su extraordinaria valía, a los científicos y a los gestores que comparten rigor y compromiso; querría señalar a los que hoy me acompañan: los doctores Sol Ruiz, Agustín Portela, Edurne Lázaro, Ana López de la Rica y Maria Luisa Suárez; así como Sandra Bentolila y Santiago Vélez.

Excelentísimos e ilustrísimas académicas y académicos, queridos asistentes: estamos en buenas manos.

Quiero finalizar con una reflexión personal; no se puede ser una buena profesional sin unos buenos pilares: la pasión por lo que haces, la humildad para seguir aprendiendo y el apoyo de quienes te rodean. He tenido el privilegio de que mis compañeros se hayan convertido en amigos y la suerte de contar con una familia que me ha inspirado, estimulado y cuidado. Cualquier reconocimiento que reciba les pertenece a ellos también, a mis padres, mis hermanos, mi marido Javier y mis hijos Alejandro y Beatriz. Sois mi faro.

6. REFERENCIAS

1. Briseno, B. S., Berry, A. M., Ahrens-Nicklas R, C. (2025). Patient-specific *in vivo* gene editing to treat a rare generic disease. The New England Journal of Medicine, 2235-2243.
2. Watson, O., G, B., J, T., Hogan, P, W., & AC, G. (2022). Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. The Lancet Infectious Diseases, 1293-302.

Si desea citar nuestro artículo:
Las ciencias regulatorias al servicio de la salud pública
María Jesús Lamas
An Real Acad Farm (Internet).
An. Real Acad. Farm. Vol. 91. nº 2 (2025) · pp. 137-150
DOI:http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2025.91.02.01