

Boletín Fármacos: *Agencias Reguladoras y Políticas*

*Boletín electrónico para fomentar
el acceso y el uso adecuado de medicamentos*
<http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/>

Publicado por
Salud y Fármacos



Volumen 23, número 2, mayo 2020



Boletín Fármacos es un boletín electrónico de la **organización Salud y Fármacos** que se publica cuatro veces al año: el último día de cada uno de los siguientes meses: febrero, mayo, agosto y noviembre.

Editores

Núria Homedes Beguer, EE.UU.
Antonio Ugalde, EE.UU.

Asesor en Regulación

Ricardo Martínez, Argentina

Asesor en Políticas

Marco Barboza, Perú
Eduardo Espinoza, El Salvador
Federico Tobar, Panamá

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América
Steven Orozco Arcila

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

Núria Homedes, EE UU
Enrique Muñoz Soler, España
Antonio Ugalde, EE UU
María Cristina Latorre, Colombia

Editores Asociados

Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil
Albin Chaves, Costa Rica
Hernán Collado, Costa Rica
José Ruben de Alcantara Bonfim, Brasil
Francisco Debesa García, Cuba
Anahí Dresser, México
José Humberto Duque, Colombia
Albert Figueras, España
Sergio Gonorazky, Argentina
Alejandro Goyret, Uruguay
Eduardo Hernández, México
Luis Justo, Argentina
Óscar Lanza, Bolivia
René Leyva, México
Roberto López Linares, Perú
Benito Marchand, Ecuador
Gabriela Minaya, Perú
Bruno Schlemper Junior, Brasil
Xavier Seuba, España
Federico Tobar, Panamá
Francisco Rossi, Colombia

Boletín Fármacos solicita comunicaciones, noticias, y artículos de investigación sobre cualquier tema relacionado con el acceso y uso de medicamentos; incluyendo temas de farmacovigilancia; políticas de medicamentos; ensayos clínicos; ética y medicamentos; dispensación y farmacia; comportamiento de la industria; prácticas recomendables y prácticas cuestionadas de uso y promoción de medicamentos. También publica noticias sobre congresos y talleres que se vayan a celebrar o se hayan celebrado sobre el uso adecuado de medicamentos. *Boletín Fármacos* incluye una sección en la que se presentan síntesis de artículos publicados sobre estos temas y una sección bibliográfica de libros.

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@gmail.com). Para la revisión de libros enviar un ejemplar a Antonio Ugalde, 1808 Gelnciff Dr Austin Tx 78704, EE.UU. Teléfono: (202) 9999076

Índice

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas 2020; 23 (1)

Agencias Reguladoras

Investigaciones	
Revisiones integradas de medicamentos en la FDA: preocupaciones legales y conocimiento perdido Matthew Herder, Christopher J. Morten; Peter Doshi	1
La FDA aprueba el inhalador Primatene Mist para el asma, a pesar de las preocupaciones Worst Pills Best Pills Newsletter, febrero 2020	3
Características y conflictos de interés de los oradores públicos en las reuniones del comité asesor de psicofarmacológica y medicamentos psiquiátricos Will Roberts, Samuel Jellison, Cole Wayant, Matt Vassar	5
Características de los ensayos asociados con medicamentos aprobados por la FDA en 2015 y 2016 Joy C Eckert	5
Entrevistas	
Entrevista con el director de la Oficina de Medicamentos Nuevos de la FDA: estándares de aprobación, transparencia y más	6
¿Qué significa el último revés en la saga Sarepta para el futuro de la FDA? De eso hablamos	8
Regulación Global	
Para los reguladores de medicamentos, la confianza es un imperativo global	9
Funcionarios de la FDA y la MHRA enfatizan la importancia de la integridad de los datos en ensayos clínicos	11
Lanzamiento del programa piloto de cooperación internacional para las inspecciones a los fabricantes de medicamentos estériles para uso humano	12
La aprobación de oncológicos por la EMA y la FDA	12
Europa	
La EMA y las agencias nacionales quieren una base de datos única con información médica	14
Victoria para la transparencia médica: Europa mantiene el acceso a los informes de ensayos clínicos	15
EMA publica recomendaciones sobre el uso compasivo de Remdesivir	15
Dinamarca. El regulador danés contempla sanciones, incluyendo tiempo en prisión, para los patrocinadores de ensayos que no publican resultados	16
España. La Agencia del Medicamento oculta pruebas a Avite desde hace 17 años	17
EE UU y Canadá	
La FDA y sus reformas	19
Permisos de comercialización en base a datos de la práctica clínica	22
Los resultados de los ensayos clínicos, la FDA y los NIH	23
Los plazos de la FDA ¿causan problemas? Un nuevo estudio muestra que el afán por cumplir con los plazos de aprobación de los medicamentos aumenta los efectos adversos	23
Programas de vales de revisión prioritaria de la FDA	25
Un programa de la FDA para garantizar que se aprueben los medicamentos de décadas de antigüedad está costando miles de millones en aumentos de precios	26
El retiro del genérico Zantac de Glenmark se produce cuando la congresista ataca a la FDA por inacción	27
La FDA finaliza la definición de "producto biológico" antes de la transición a BPCIA	28
Los fabricantes de insulina se oponen a la propuesta de la FDA para acelerar la llegada de insulinas biosimilares	28
Después de que un juez determinara que la norma de la FDA es ilegal, los patrocinadores de ensayos tendrán que informar una década de resultados antiguos	30
Un laboratorio desafía los análisis de la FDA de que los carcinógenos en la metformina no exceden los niveles aceptables	30
La FDA en la década de 2020: avance, no se quede quieta	31
La FDA está en problemas. Aquí se explica cómo solucionarlos. Algunas resoluciones de año nuevo para el jefe entrante	34
Instantáneas (o snapshots) de los ensayos clínicos con medicamentos de 2019	35
Nuevas pautas de la FDA para productos de terapia génica	35
La FDA y la FTC prometen atacar las prácticas anticompetitivas que limitan la utilización de biosimilares	36
La FDA sigue luchando con las implicaciones de aprobar los medicamentos de Sarepta	37
Nexletol (ácido bempedoico), un nuevo medicamento para reducir el colesterol ¿un beneficio desconocido?	39

La FDA critica a Alkermes por subestimar los riesgos de Vivitrol, el medicamento para la adicción a los opioides	39
Scott Gottlieb agrega su participación en otra junta directiva de alto perfil a su currículum pos-FDA. Y es otra tarea bien remunerada	40
<hr/>	
Oceanía	
Australia. Mundipharma multado por publicidad engañosa de opioides a profesionales de la salud	41
<hr/>	
Políticas	
<hr/>	
Investigaciones	
COVID-19 y la búsqueda de medicamentos y vacunas: Declaración de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB)	41
Cómo Allergan engañó al sistema para aumentar los precios y vender opioides Zain Rizvi	43
El uso off label de medicamento: ¿buena o mala práctica? José Julián López G.	52
Rentabilidad de las grandes compañías farmacéuticas en comparación con otras grandes empresas que cotizan en bolsa Fred D. Ledley, Sarah Shonka McCoy, Gregory Vaughan, et al	53
Necesidades estimadas de inversión en investigación y desarrollo para sacar un medicamento nuevo al mercado, 2009-2018 Olivier J. Wouters, Martin McKee, Jeroen Luyten	54
Cambios en los precios de lista, precios netos y descuentos para medicamentos de marca en EE UU, 2007-2018 Hernández I, San-Juan-Rodríguez A, Good CB; Gellad ⁵	55
Gastos de la industria farmacéutica y de la salud en cabildeo y contribuciones políticas en EE UU 1999-2018 Olivier J. Wouters	55
<hr/>	
América Latina	
Grupos de pacientes dicen que la propuesta brasileña de cambiar las revisiones de patentes favorecería a la industria farmacéutica	56
<hr/>	
Europa	
España. Los laboratorios darán 121 millones a la Administración porque la factura farmacéutica creció más que el PIB	57
Francia. Escándalo de Novartis: producto de un sistema alentado por la falta de políticas públicas	58
Holanda. Políticas para el acceso a los medicamentos	59
<hr/>	
EE UU y Canadá	
Las compañías farmacéuticas, los canadienses, los farmacéuticos y muchos otros critican el plan de importación de medicamentos de Trump	59
Cómo la industria farmacéutica logró lo que quería con el coronavirus	61
Cómo el Senado allanó el camino para la explotación del coronavirus y cómo el Congreso pudo haberlo evitado	61
Revelación: la épica pelea dentro de la Casa Blanca por la hidroxiclороquina	62
Perspectiva de NEJM: el Congreso debe ayudar a la FDA a combatir los abusos de proceso	63
Los ejecutivos farmacéuticos critican a un fabricante de medicamentos por los precios y afirman que se está utilizando indebidamente la ley de medicamentos huérfanos	64
PhRMA gastó un récord de US\$29 millones en cabildeo en 2019	66
Cómo el lobby de los medicamentos perdió su influencia en Washington	66
Funcionarios estadounidenses critican al gobierno holandés por tomar medidas que "socavan" los derechos de patentes farmacéuticas	69
<hr/>	
Organismos Internacionales	
El MERCOSUR aprobó un Fondo de Emergencia para combatir el COVID- 19	70
Pandemia de Covid-19: El acceso a la Prevención y al tratamiento es un Asunto de seguridad nacional e internacional.	71
COVID-19: Principios para el Acceso, la Innovación y la Cooperación Global	71
Resultados de la Asamblea Mundial de la Salud de 2019	73
La OMS y los biosimilares	75
La OMS publica la versión digital de su Lista Modelo de Medicamentos Esenciales	76

La OMS, preocupaciones por la influencia de la industria farmacéutica, retira la guía sobre opioides	76
La falta de nuevos antibióticos pone en peligro los esfuerzos mundiales por contener las infecciones farmacorresistentes OMS	77
EB146: la OMS propone cambios en las modalidades de participación de los actores no estatales en los órganos rectores de la OMS	78
Se apagan las luces en el Órgano de Apelación de la OMC, a pesar de las concesiones ofrecidas a EE UU	78
Comunicación al Director General de la Organización Mundial de Propiedad Intelectual (OMPI), Francis Gurry para tomar medidas urgentes que orienten a los países frente a las problemáticas emergentes en materia de propiedad intelectual en la actual crisis por COVID-19.	79
Cómo el tramadol, promocionado como un opioide más seguro, se convirtió en un peligro en el tercer mundo	80

Agencias Regulatoras

Investigaciones

Revisiones integradas de medicamentos en la FDA: preocupaciones legales y conocimiento perdido

(*Integrated drug reviews at the US Food and Drug Administration—Legal concerns and knowledge lost*)

Matthew Herder, Christopher J. Morten; Peter Doshi

JAMA Intern Med. 2 de marzo de 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0074

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2762578>

Traducido por Salud y Fármacos

Cuando la FDA aprueba un nuevo medicamento, la ley federal requiere la divulgación pública de los documentos de la revisión preparados por las distintas disciplinas científicas (por ejemplo, clínica, toxicología, estadística) [1]. Estas revisiones científicas se publican en el sitio web de FDA Drugs @ FDA (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>). En muchos casos, los datos y el análisis contenidos en esas revisiones han demostrado ser útiles para la salud pública.

Un ejemplo bien conocido es el del estudio de seguridad a largo plazo del celecoxib en la artritis, denominado (CLASS) por las iniciales del estudio en inglés, que se publicó en 2000 [2]. El artículo informó que después del seguimiento a largo plazo (6 meses), el tratamiento con celecoxib (Celebrex) "se asoció con una menor incidencia de úlceras sintomáticas y/o complicaciones de úlceras" [2: 1247] en comparación con el ibuprofeno y el diclofenaco, ofreciendo así apoyo a la afirmación de que celecoxib era una alternativa más segura que otros antiinflamatorios no esteroideos. El ensayo CLASS fue financiado por el fabricante de celecoxib y creado por sus empleados e investigadores académicos que también fueron consultores del fabricante [2]. Sin embargo, investigadores independientes utilizaron las revisiones científicas de la FDA que estaban disponibles públicamente para cuestionar el reclamo de seguridad para celecoxib [3]. Encontraron que:

La publicación del ensayo CLASS difiere del protocolo original en: resultados primarios, análisis estadístico, duración del ensayo y conclusiones. En particular, los datos no publicados [que figuran en una revisión científica de la FDA] muestran que en la semana 65, el celecoxib se asoció con un número similar de complicaciones de úlceras al que se presentan con diclofenaco e ibuprofeno. [3: 2398]

En junio de 2019, la FDA anunció que las revisiones científicas individuales estaban siendo reemplazadas por revisiones integradas [4]. En lugar de que cada disciplina científica escriba su propia revisión, las disciplinas generarán colectivamente una revisión integrada, un "documento colaborativo con aportes de clínica, farmacología clínica, bioestadística, revisores de toxicología y otras disciplinas según los problemas planteados por la solicitud" [4]. La FDA declaró que la medida tiene la intención de "mejorar la claridad de las evaluaciones [de la FDA] con respecto a los beneficios y riesgos de los nuevos medicamentos, y mejorar ... la comunicación sobre las bases que se utilizan para las aprobaciones de medicamentos nuevos" [4]. Sin embargo, en nuestra opinión, las revisiones integradas probablemente no logren los objetivos establecidos por la agencia y más bien introducirán nuevos problemas. En este Punto de Vista (Viewpoint), elaboramos un documento sobre las preocupaciones expresadas en un comentario público [5] a la

FDA, que fue redactado y organizado por dos de nosotros (M.H. y P.D.) y firmado por 54 académicos e investigadores.

A veces, el gran volumen de información en las revisiones científicas de la FDA ha ocultado información importante de seguridad [6]. Sin embargo, es dudoso que los médicos y otras personas que recetan medicamentos tengan tiempo para examinar estos documentos, por integrados que sean, para obtener información clínicamente relevante. Si el objetivo de la agencia es comunicar mejor los riesgos y los beneficios del uso de un medicamento a los médicos, es probable que otras herramientas sean más efectivas, como el Cuadro de Datos del Medicamento, una propuesta que la agencia habría podido adoptar en múltiples oportunidades [7].

El reemplazo de las revisiones científicas individuales de la FDA por revisiones integradas también tiene implicaciones para la salud pública, porque la información que muchos investigadores consideran esencial puede perderse. Las revisiones individuales de medicamentos generalmente contienen una variedad de información importante que nunca aparece en los artículos publicados, como los detalles de los protocolos de ensayos clínicos y los planes de análisis estadísticos, los conjuntos completos de indicadores de eficacia y eventos adversos, los análisis de los mismos datos realizados por la FDA y por el patrocinador del estudio, detalles sobre los requisitos de estudios pos comercialización y la opinión de cada revisor individual de la FDA sobre si se debe aprobar la solicitud (los revisores pueden estar en desacuerdo). Una enorme cantidad de investigación se ha basado en estas revisiones, como se explica en el comentario público [5]. Los firmantes del comentario argumentaron que la pérdida de información minuciosa y detallada en las revisiones integradas puede afectar negativamente las revisiones sistemáticas, la investigación sobre los procesos para el desarrollo y aprobación de medicamentos y la creación de herramientas de toma de decisiones para consumidores, médicos y otros profesionales de la salud.

Además, el reemplazo de revisiones individuales con revisiones integradas podría exponer a la agencia a desafíos legales. En 2007, después de una serie de fallas regulatorias, como los problemas con rofecoxib (Vioxx) y valdecoxib (Bextra) [8], y reconociendo la importancia de la divulgación pública de los documentos de aprobación de medicamentos de la FDA, el Congreso promulgó una ley que requiere la publicación de los documentos de aprobación de medicamentos [1]. Específicamente, la ley federal requiere que la FDA publique una:

revisión resumida que documente las conclusiones de todas las disciplinas que participan en la revisión del medicamento,

observando cualquier problema crítico y desacuerdos con el solicitante y dentro del equipo de revisión, así como la forma en que se resolvieron, recomendaciones para la acción y una explicación de cualquier falta de acuerdo con las conclusiones de la revisión [1]. La ley también estipula que "una revisión científica de una solicitud se considera responsabilidad del revisor y una vez finalizada no será alterada ni por la administración ni por el revisor" [1]. Por lo tanto, la ley de 2007 asumió la preparación de revisiones científicas individuales y fue explícito sobre la necesidad de que estas revisiones se publiquen de forma inalterada.

Los tribunales aún tienen que determinar si las revisiones integradas son consistentes con la ley federal correspondiente. Una de las razones es que es más probable que se produzca un problema judicial después de que la FDA implemente completamente el uso de revisiones integradas. Sin embargo, si las revisiones integradas incluyeran una única evaluación de un medicamento, se podría decir que no cumplen con el mandato de la ley de revelar las "conclusiones de todas las disciplinas que participan en la revisión" [1]. Además, si los científicos de la FDA ya no generan revisiones científicas individuales, pero en cambio son coautores de una única revisión integrada, esto podría constituir una alteración prohibida del trabajo de cada revisor individual. Si, durante el desarrollo de una revisión integrada, los desacuerdos entre los revisores se minimizan u omiten por completo, eso también podría violar la ley federal. También puede ir en contra de la iniciativa Equal Voice de la FDA [9], que es un conjunto de prácticas que la agencia estableció en 2008 para garantizar que las opiniones discrepantes dentro de los equipos de revisión de medicamentos se tienen en cuenta durante el proceso de aprobación de medicamentos. Entre otras cosas, la iniciativa Equal Voice requiere que las opiniones discrepantes se documenten, conserven y publiquen, y que los supervisores que anulen a los revisores individuales o los documentos de las disciplinas, lo documenten y publiquen sus razones para hacerlo.

La primera vez que la FDA usó el formato integrado de revisión fue para la aprobación en 2019 de un medicamento contra el VIH (dolutegravir / lamivudina [Dovato]), y sirvió para identificar algunos de estos problemas. La agencia no publicó revisiones científicas individuales porque no se escribió ninguna. La ley federal solo requiere la publicación de cualquier "[d] documento generado en relación con la revisión de la solicitud" [1]. Si, para empezar, las revisiones científicas individuales nunca se escriben, no hay nada que publicar, un vacío legal de la ley de 2007 que no fue apreciado en el momento.

En resumen, la práctica de larga data de la FDA de generar y publicar revisiones científicas individuales ha sido de gran ayuda para la salud pública, en gran parte debido a los detalles contenidos en estas revisiones. A pesar de la importancia de las revisiones científicas individuales, la FDA las está eliminando gradualmente. Si bien la implementación del uso de revisiones integradas llevará tiempo, no hay indicios de que la agencia planea revisar su decisión. Si el objetivo de la FDA es eludir su obligación legal de preparar y divulgar públicamente revisiones científicas individuales, puede ser necesaria una acción del Congreso o un litigio. Para que la FDA gane y mantenga la confianza del público, sus procesos de toma de decisiones deben ser transparentes y se debe priorizar la divulgación pública de

información detallada, integral y sin tachaduras. La agencia puede cumplir mejor su objetivo de mejorar la comprensión pública y clínica de su proceso de revisión creando mejores resúmenes de sus revisiones científicas individuales, no reemplazándolas.

Conflictos de Interés: El Sr. Herder informó haber recibido honorarios del Patented Medicine Prices Review Board (el regulador nacional de precios de Canadá). El Dr. Morten ha recibido honorarios de Yale University's Collaboration for Research Integrity and Transparency, que tiene financiación de Arnold Ventures. Dr. Doshi ha recibido becas de Laura and John Arnold Foundation, American Association of Colleges of Pharmacy, Patient-Centered Outcomes Research Institute, Cochrane Methods Innovation Fund, y el UK National Institute for Health Research; ha recibido bolsas de viaje de European Respiratory Society and Uppsala Monitoring Centre; es editor *The BMJ* y miembro no remunerado de Reagan-Udall Foundation para la FDA.

Funding/Support: Beca CIHR PJT 156256 from the Canadian Institutes of Health Research (Mr Herder).

Rol del financiador: Los financiadores no han participado ni en el diseño ni en la implementación, ni análisis del estudio, ni han tenido nada que ver con la publicación de este artículo.

Referencias

1. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007, 21 USC §355(l).
2. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*. 2000;284(10):1247-1255. doi:[10.1001/jama.284.10.1247](https://doi.org/10.1001/jama.284.10.1247)[PubMedGoogle ScholarCrossref](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11441111/)
3. Hrachovec JB, Mora M. Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA*. 2001;286(19):2398. doi:[10.1001/jama.286.19.2398](https://doi.org/10.1001/jama.286.19.2398)[PubMedGoogle Scholar](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11441111/)
4. Regulations.gov. New drugs regulatory program modernization: improving approval package documentation and communication. <https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2019-N-2012-0001>. Accessed September 17, 2019.
5. Doshi P, Herder M, Alexander GC, et al. Re: docket No. FDA-2019-N-2012 ("New Drugs Regulatory Program Modernization: Improving Approval Package Documentation and Communication"). <https://www.regulations.gov/contentStreamer?documentId=FDA-2019-N-2012-0010&attachmentNumber=1&contentType=pdf>. Accessed November 27, 2019.
6. Schwartz LM, Woloshin S. Lost in transmission—FDA drug information that never reaches clinicians. *N Engl J Med*. 2009;361(18):1717-1720. doi:[10.1056/NEJMp0907708](https://doi.org/10.1056/NEJMp0907708)[PubMedGoogle ScholarCrossref](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18111111/)
7. Schwartz LM, Woloshin S. The Drug Facts Box: improving the communication of prescription drug information. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(suppl 3):14069-14074. doi:[10.1073/pnas.1214646110](https://doi.org/10.1073/pnas.1214646110)[PubMedGoogle ScholarCrossref](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24111111/)
8. Kesselheim AS, Mello MM. Confidentiality laws and secrecy in medical research: improving public access to data on drug safety. *Health Aff (Millwood)*. 2007;26(2):483-491. doi:[10.1377/hlthaff.26.2.483](https://doi.org/10.1377/hlthaff.26.2.483)[PubMedGoogle ScholarCrossref](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16111111/)
9. Center for Drug Evaluation and Research. Equal voice: discipline and organizational component collaboration in scientific and/or regulatory decisions. <https://www.fda.gov/media/79353/download>. Accessed December 3, 2019.

La FDA aprueba el inhalador Primatene Mist para el asma, a pesar de las preocupaciones*(FDA reapproves Primatene Mist inhaler for asthma despite concerns)**Worst Pills Best Pills Newsletter, febrero 2020*https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1316 (\$\$\$)

Traducido por Salud y Fármacos

En noviembre de 2018, la FDA aprobó una nueva versión del inhalador dosificador PRIMATENE MIST, un medicamento de venta libre a base de epinefrina, fármaco broncodilatador, que causa la dilatación de las vías respiratorias para proporcionar un alivio temporal de síntomas leves de asma intermitente en pacientes de 12 años o más [1]. Es de destacar que la epinefrina también está disponible en formas inyectables bajo marcas tales como Adrenaclick, Auvi-Q y EpiPen para el tratamiento de la anafilaxia (reacciones alérgicas graves repentinas).

La decisión de volver a poner Primatene Mist en las estanterías de las tiendas de EE UU- habiendo hecho un cambio al agente propelente que se usa para atomizar el medicamento a las vías respiratorias- se tomó después de que la versión original del medicamento fuera prohibida a fines de 2011 [2] y después de que la FDA rechazara la nueva versión del medicamento en 2014 y 2016 [3]. Los principales grupos médicos profesionales expertos han denunciado la reciente aprobación porque temen que el inhalador de venta libre ponga en peligro a los pacientes con asma [4].

Sobre el asma y su tratamiento estándar

El asma es una enfermedad pulmonar inflamatoria crónica y compleja que se caracteriza por episodios repetidos de sibilancias, dificultad para respirar, opresión en el pecho y tos [5]. La tos a menudo ocurre por la noche o temprano en la mañana. La enfermedad afecta a 25 millones de estadounidenses [6]. Sin tratamiento adecuado, el asma puede resultar en visitas frecuentes a la sala de emergencias, hospitalizaciones y muerte.

Las guías de práctica clínica, incluyendo las desarrolladas por la Iniciativa Global para el Asma, recomiendan controlar el asma evitando los desencadenantes (como el tabaquismo y los alérgenos) que pueden causar un ataque, y tomando solamente los medicamentos para el asma que haya prescrito un profesional de la salud [7]. Para el alivio rápido del empeoramiento agudo (repentino) de los síntomas del asma se recomiendan específicamente los broncodilatadores inhalados agonistas beta2 de acción corta, como el albuterol (Proair HFA, Proventil-HFA, Ventolin HFA y otros).

Hoy en día se recomienda el uso temporal de un corticosteroide antiinflamatorio inhalado, como la budesonida (Pulmicort Flexhaler, Pulmicort Respules) o la fluticasona (Flovent Diskus, Flovent HFA), según sea necesario, al inicio de los síntomas en pacientes con asma leve y como tratamiento de mantenimiento diario a largo plazo para todos los pacientes con formas más graves de asma, para reducir el riesgo de exacerbaciones o brotes graves (episodios de empeoramiento repentino y sostenido de los síntomas respiratorios más allá de las variaciones normales del día a día) [8]. Para los pacientes que permanecen sintomáticos a pesar de la adherencia al tratamiento con corticosteroides inhalados, se recomienda una combinación de corticosteroides inhalados y agonistas beta2 de acción prolongada, tal como budesonida-formoterol (Symbicort) o fluticasona-salmeterol (Advair).

Preocupaciones sobre Primatene Mist

La versión original de Primatene Mist se eliminó del mercado estadounidense porque contenía como propelente clorofluorocarbono, que agota la capa protectora de ozono de la atmósfera y, por lo tanto, fue prohibido en virtud de un tratado internacional [9]. La nueva versión contiene un propelente diferente, el hidrofluoroalcano, que no afecta la capa de ozono y se usa en inhaladores recetados que contienen otros medicamentos, como el albuterol.

La FDA afirma que aprobó la nueva versión de Primatene Mist para que haya un medicamento de inhalación de rescate de venta libre para los pacientes con asma leve que se quedan sin sus inhaladores recetados y para beneficiar a las poblaciones desatendidas que no tienen otra forma de acceder al tratamiento para el asma [10, 11]. Sin embargo, ninguna guía de tratamiento del asma recomienda la epinefrina, el ingrediente activo en el inhalador Primatene Mist [12]. Además, nunca se ha demostrado que el uso de este medicamento disminuya la tasa de resultados clínicamente importantes, como las exacerbaciones del asma que requieren hospitalización [13].

Es importante destacar que, en 2014, antes del primer rechazo de la nueva versión de Primatene Mist por parte de la FDA, los miembros del Comité Asesor de Medicamentos de Venta Libre y Medicamentos para Alergia Pulmonar de la agencia votaron 18 a 6 en contra de la aprobación del medicamento. Los miembros que votaron en contra de su aprobación citaron, entre otras cosas, preocupaciones de seguridad, la incapacidad de los consumidores para evaluar adecuadamente la gravedad de su asma y las pautas nacionales que recomiendan no usar el medicamento [14]. Algo inquietante es que posteriormente la FDA no abrió un período para recibir comentarios públicos, no convocó otra reunión del comité asesor ni solicitó comentarios de organizaciones médicas profesionales antes de tomar su decisión de aprobarlo en noviembre de 2018 [15].

Un grupo de siete organizaciones relacionadas con el asma y las enfermedades del pecho, incluida la Red de Alergia y Asma y la Asociación Americana del Neumología, emitieron una declaración conjunta criticando la aprobación de la FDA de la nueva versión de Primatene Mist [16].

La declaración destacó que el inhalador enmascara los síntomas del asma en lugar de tratar la afección. Advirtió que los pacientes pueden usar el inhalador para reemplazar medicamentos de venta con receta que son más efectivos y seguros para el asma. El enfoque de "hágalo usted mismo" para el control del asma puede provocar un retraso en el tratamiento de las exacerbaciones del asma, lo que puede causar daño pulmonar a largo plazo, o incluso la muerte, agregó el comunicado.

En forma notoria, Primatene Mist puede poner a los pacientes en riesgo de estimular excesivamente el sistema cardiovascular, causando aumento de la presión arterial y de la frecuencia

cardíaca, lo que a su vez aumenta el riesgo de ataque cardíaco y accidente cerebrovascular [17]. Estos riesgos son mayores en pacientes con antecedentes de presión arterial alta o enfermedad cardíaca, y aquellos que toman dosis más altas del inhalador o lo usan con frecuencia. Otros efectos adversos de Primatene Mist incluyen bronquitis, tos, mareos, nerviosismo, sensaciones dolorosas en la boca y garganta y temblor [18].

Las advertencias que la FDA exige que se incluyan en el etiquetado/ficha técnica de Primatene Mist incluyen limitar su uso a pacientes con asma leve y alertar a los usuarios para que consulten a un médico si ciertos signos de asma empeoran después de usarlo. Irónicamente, el etiquetado de Primatene Mist desaconseja el uso del inhalador a menos que los pacientes hayan preguntado primero a sus médicos si tienen asma. Pero dado que el inhalador está disponible sin receta médica, se puede esperar que muchos pacientes se autodiagnostiquen el asma y usen el medicamento. Otras instrucciones indican que los pacientes con ciertas afecciones (como las personas con diabetes, presión arterial alta, glaucoma de ángulo estrecho [aumento de la presión en el ojo] y convulsiones) deben consultar con sus médicos antes de usar el inhalador.

Lo que puede hacer

Si su médico determina que tiene asma, trabaje con él o ella para desarrollar un plan de tratamiento, que incluya la determinación de la medicación correcta para su afección y cuándo usar estos medicamentos. Pídale a su médico que le muestre cómo usar su inhalador para asegurarse de que lo esté usando correctamente y que esté recibiendo la dosis correcta.

Si sus síntomas de asma son leves, moderados o severos, no use Primatene Mist para controlar sus síntomas. Si actualmente está tomando Primatene Mist, hable con su médico acerca de cambiar a una alternativa más segura y efectiva para controlar sus síntomas de asma.

Referencias

1. Armstrong Pharmaceuticals, Inc. Label: epinephrine (PRIMATENE MIST). November 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/205920Orig1s000lbl.pdf. Accessed November 26, 2019.
2. Food and Drug Administration. FDA statement on approval of OTC Primatene Mist to treat mild asthma. November 8, 2018. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-statement-approval-otc-primatene-mist-treat-mild-asthma>. Accessed November 26, 2019.
3. Food and Drug Administration. Center for Drug Regulation and Research. Summary review for application number 205920orig1s000. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/205920Orig1s000SumR.pdf. Accessed November 26, 2019.
4. Allergy & Asthma Network; American Association for Respiratory Care; American College of Allergy, Asthma & Immunology; et al. FDA decision to approve Primatene Mist endangers asthma patients. November 8, 2018. <https://www.asthmaeducators.org/resources/Documents/Letter%20re%20Primatene%20Mist%20AAN%2011-9-18.pdf>. Accessed November 26, 2019.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Asthma. October 18, 2019. <https://www.cdc.gov/asthma/default.htm>. Accessed November 26, 2019.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Most recent national asthma data. May 2019. https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_national_asthma_data.htm. Accessed November 26, 2019.
7. Global Initiative for Asthma. Pocket guide for asthma management and prevention (for adults and children older than 5 years). 2019. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf>. Accessed November 26, 2019.
8. *Ibid.*
9. Food and Drug Administration. FDA statement on approval of OTC Primatene Mist to treat mild asthma. November 8, 2018. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-statement-approval-otc-primatene-mist-treat-mild-asthma>. Accessed November 26, 2019.
10. *Ibid.*
11. Food and Drug Administration. Center for Drug Regulation and Research. Summary review for application number 205920orig1s000. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/205920Orig1s000SumR.pdf. Accessed November 26, 2019.
12. Sadreameli SC, Brigham EP, Patel A. The surprising reintroduction of Primatene Mist in the United States. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(10):1234-1236.
13. Food and Drug Administration. Center for Drug Regulation and Research. Summary review for application number 205920orig1s000. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/205920Orig1s000SumR.pdf. Accessed November 26, 2019.
14. *Ibid.*
15. Sadreameli SC, Brigham EP, Patel A. The surprising reintroduction of Primatene Mist in the United States. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(10):1234-1236.
16. Allergy & Asthma Network; American Association for Respiratory Care; American College of Allergy, Asthma & Immunology; et al. FDA decision to approve Primatene Mist endangers asthma patients. November 8, 2018. <https://www.asthmaeducators.org/resources/Documents/Letter%20re%20Primatene%20Mist%20AAN%2011-9-18.pdf>. Accessed November 26, 2019.
17. Armstrong Pharmaceuticals, Inc. Label: epinephrine (PRIMATENE MIST). November 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/205920Orig1s000lbl.pdf. Accessed November 26, 2019.
18. OTC Primatene Mist returns. *Med Lett Drugs Ther.* 2019;61(1564):9-10.

Características y conflictos de interés de los oradores públicos en las reuniones del comité asesor de psicofarmacológica y medicamentos psiquiátricos (*Characteristics and conflicts of interests of public speakers at the psychopharmacologic drug and advisory committee meetings regarding psychiatric drugs*)

Will Roberts, Samuel Jellison, Cole Wayant, Matt Vassar

BMJ Evidence-Based Medicine, 4 de febrero de 2020. doi: 10.1136/bmjebm-2019-111299 (Online first)

<https://ebm.bmj.com/content/early/2020/01/05/bmjebm-2019-111299>

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

El Comité Asesor de Medicamentos Psicofarmacológicos (PDAC) es uno de los 33 comités asesores de la FDA. Durante las reuniones del comité, hay una audiencia pública abierta para que los asistentes puedan brindar testimonios sobre el medicamento en cuestión y, sin que sea obligatorio se les solicita, que antes de hablar revelen cualquier conflicto de interés. Estos conflictos de interés pueden incluir, entre otros, el reembolso de viajes y alojamiento por parte de la compañía farmacéutica para asistir a la reunión; pagos anteriores o actuales por consultorías con la compañía farmacéutica y compensación como investigador en ensayos clínicos con el medicamento bajo revisión. Nuestro estudio tuvo como objetivo investigar las características y los conflictos de interés de los asistentes que tomaban la palabra durante las reuniones del PDAC de la FDA. Evaluamos a 145 personas del público que hablaron durante las reuniones del comité de la FDA durante un período de 10 años. Descubrimos que un total de 52 oradores habían revelado un conflicto de interés, siendo los viajes y el alojamiento los más destacados. Entre estos oradores, el 82,4% habló a favor del medicamento psiquiátrico en cuestión. Los que sufrían la afección que se estaba discutiendo tenían las mismas probabilidades de proporcionar una declaración positiva que los que no la sufrían. Nuestros resultados mostraron que la divulgación de un COI se asoció con mayores probabilidades de que los oradores públicos presenten un testimonio favorable a la recomendación de medicamentos psiquiátricos. Las implicaciones de estos hallazgos son preocupantes ya que los conflictos de interés pueden sesgar los testimonios de los oradores públicos y, al utilizar tácticas cargadas de emociones,

persuadir a los miembros del comité para que recomienden un medicamento.

Lo mismo sucede con los grupos de asesores para:

Enfermedades del sistema nervioso: Arthur W, Austin J, Wayant C, Vassar M. Association of Conflicts of Interest for Public Speakers for the Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee of the US Food and Drug Administration with their statements. *JAMA Neurol.* 2019;76(3):368–369. doi:10.1001/jamaneurol.2018.3997

<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2718591>

Oncología. Abola MV, Prasad V. Characteristics and Conflicts of Public Speakers at Meetings of the Oncologic Drugs Advisory Committee to the US Food and Drug Administration. *JAMA Intern Med.* 2016;176(3):389–391. doi:10.1001/jamainternmed.2015.7805

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2484904>

Anestesiología y manejo del dolor. McCoy MS, Pagán O, Donohoe G, Kanter GP, Litman RS. Conflicts of Interest of Public Speakers at Meetings of the Anesthetic and Analgesic Drug Products Advisory Committee. *JAMA Intern Med.* 2018;178(7):996–997. doi:10.1001/jamainternmed.2018.1325 <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2678824>

Características de los ensayos asociados con medicamentos aprobados por la FDA en 2015 y 2016

(*Characteristics of trials associated with drugs approved by the Food and Drug Administration in 2015 and 2016*)

Eckert, Joy C.

Medical Care 2020; 58(3):194-198

https://journals.lww.com/1ww-medicalcare/Abstract/2020/03000/Characteristics_of_Trials_Associated_With_Drugs.2.aspx

Traducido por Salud y Fármacos

Introducción: Antes de aprobar el uso de los medicamentos nuevos en la práctica médica, hay que hacer ensayos clínicos para determinar su seguridad y eficacia. Con frecuencia, los datos de los ensayos clínicos se informan incorrectamente o no se informan ni en ClinicalTrials.gov ni en la literatura médica. Hay poca investigación sobre las características de los ensayos clínicos que logran que la FDA apruebe la comercialización de los medicamentos, en particular que examinen las diferencias en los ensayos clínicos que se someten a diferentes vías de aprobación o indicaciones terapéuticas.

Métodos: Se utilizaron datos del Análisis Agregado de ClinicalTrials.gov (AACT) para comparar las características de los ensayos clínicos que se finalizaron y se utilizaron para lograr que la FDA aprobara los medicamentos en 2015 y 2016,

utilizando diferentes vías de aprobación (expedita versus no expedita) y para diferentes indicaciones terapéuticas (oncología vs no oncológicos).

Resultados: En 2015 y 2016, la FDA aprobó 59 medicamentos nuevos. Una búsqueda en la base de datos AACT arrojó 955 estudios que se asociaron con estos 59 medicamentos. La mediana de inscripción en los ensayos de Fase 2 fue menor para los medicamentos con aprobación acelerada en comparación con los medicamentos sin aprobación acelerada (60 frente a 94; $P = 0,0079$) y para los medicamentos oncológicos en comparación con los medicamentos no oncológicos (53 frente a 92; $P < 0,001$). En general, para los medicamentos aprobados por la vía acelerada y para los oncológicos todas las fases de los ensayos tenían menos probabilidades de estar cegadas en comparación

con los medicamentos sin aprobación acelerada y con los medicamentos no oncológicos.

Conclusiones: las características de los ensayos clínicos difieren según la vía de aprobación que se utilice y sus indicaciones

terapéuticas. Se necesita más investigación para determinar si la información sobre los ensayos clínicos de los medicamentos aprobados es suficiente para informar adecuadamente al público sobre sus posibles beneficios y daños.

Entrevistas

Entrevista con el director de la Oficina de Medicamentos Nuevos de la FDA: estándares de aprobación, transparencia y más (*Interview with FDA's OND Director: Approval standards, transparency and more*)

Zachary Brennan

Regulatory Focus, 10 February 2020

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/2/interview-with-fdas-ond-director-approval-standa>

Traducido por salud y Fármacos

Peter Stein, director de la Oficina de Medicamentos Nuevos (OND) de la FDA se sentó con Focus en el campus de White Oak de esa agencia para ofrecer una entrevista exclusiva y discutir algunas de las críticas que la FDA ha recibido en los últimos meses con respecto al ritmo de sus aprobaciones de medicamentos y a la posible reducción de sus estándares de aprobación.

Stein también discutió la aprobación de Vyondys 53 (golodirsen), el inyectable para la distrofia muscular de 'Duchenne', de la compañía Sarepta Therapeutics; si la FDA puede hacer más por exigir la realización de ensayos confirmatorios para las aprobaciones aceleradas, así como otras medidas que pueden adoptar para mejorar la transparencia de la FDA y la reorganización de la Oficina de Medicamentos Nuevos (siglas en inglés OND). A continuación, una versión ligeramente editada de esa conversación de 30 minutos.

Focus: En los últimos meses se ha escrito mucho acerca de cómo la FDA está aprobando cada vez más medicamentos en base a menos evidencia clínica y que ha aumentado el número de ensayos sin grupo control que se aceptan como evidencia para las nuevas aprobaciones, ¿estaría de acuerdo con estas evaluaciones? ¿Ha surgido preocupación dentro de la FDA sobre este aparente cambio?

Dr. Stein: Creo que la respuesta es que Ud debe considerar la forma cómo tomamos decisiones en función de lo que tenemos enfrente y los tipos de medicamentos que estamos regulando y que se presentan para su aprobación. Quiero decir, la respuesta corta es no, no creo que nuestros estándares hayan cambiado, no creo que la evidencia que requerimos ahora, si la comparamos con un tipo similar de solicitud, sea diferente a lo que exigíamos hace décadas. A excepción de que ha habido algunos cambios en las herramientas. Pero cuando se observan los requisitos para cumplir con nuestros estándares, no creo que hayan cambiado. Si nos remontamos a hace 20 años y lo comparamos con los últimos años, veremos que antes gestionábamos medicamentos para enfermedades crónicas comunes, EPOC, asma, diabetes, hipertensión y migraña. Y si nos fijamos en los últimos dos años, todavía vemos algunos medicamentos para enfermedades crónicas, pero incluso allí, se ven subgrupos y poblaciones infratratadas con medicamentos previamente disponibles; lo que

estamos viendo ahora es un aumento dramático en los medicamentos para enfermedades raras.

Lo que realmente ha cambiado, y ha sido un cambio notable, es la cantidad de medicamentos para el cáncer, especialmente para subtipos de cáncer y cánceres raros, para los que hemos identificado modificaciones moleculares y hemos observado respuestas dramáticas. Pero ¿ese tipo de medicamentos se debe considerar de manera diferente? ¿Se están utilizando más ensayos con un solo grupo y controles históricos? Sí, y eso es porque estamos lidiando con enfermedades más raras.

Si Ud observa un mismo tipo de medicamento de hace 20 años, y lo compara con algo similar que estemos evaluando ahora, y se pregunta si el manejo es diferente. Yo diría que la respuesta es no. Estamos aceptando programas más pequeños y más ensayos simples, con un solo grupo, cuando es apropiado para ese tipo de programas. Si compara la manzana con la manzana y no la manzana con la naranja, no creo que Ud vea una diferencia significativa cuando se trata de los paquetes en los que basamos nuestras decisiones de aprobación.

Ud tiene, por ejemplo, un cáncer raro, para el que se ha identificado un cambio molecular, y un medicamento dirigido a ese cambio molecular con el que hemos visto algunas respuestas notables, dramáticamente diferentes a lo que se identificó en los controles históricos. No se requiere un ensayo aleatorizado para tener información persuasiva y convincente de que ese medicamento aporta un beneficio significativo y es importante para los pacientes.

Es importante darse cuenta de que siempre estamos lidiando con la incertidumbre y con enfermedades raras, que son enfermedades progresivas, graves y en última instancia mortales, y tanto los pacientes como los médicos están dispuestos a aceptar un poco más de incertidumbre. Dentro de ese contexto tenemos que regular ¿Cuánta incertidumbre podemos aceptar frente a los pacientes que requieren y están desesperados por recibir tratamiento? Eso siempre es un acto de equilibrio. No queremos dar falsas esperanzas, pero queremos tratar de obtener una respuesta y aceptar cierta incertidumbre. Y ciertamente, en estos entornos, creo que somos consistentes con nuestras regulaciones y el estatuto.

Focus: Sobre esta idea de incertidumbre, hubo un poco de controversia en relación con la aprobación de golodirsen para la distrofia muscular de Duchenne de Sarepta, y quería ver si estaría dispuesto a abordar algunas de las preguntas planteadas en la carta inicial de aprobación.

Stein: No hablaré de los detalles de las cartas que son de dominio público. Creo que es importante señalar que aceptamos el desacuerdo. Los científicos no están de acuerdo y creemos que

eso ayuda a tomar las mejores decisiones posibles, porque permite fomentar y aceptar las diferencias en la opinión científica, pero en última instancia, se deben tomar decisiones. La división tomó una decisión, el Dr. [Ellis] Unger, por quien tengo un gran respeto como científico, tomó una decisión diferente, la revisé y tomé una decisión diferente.

Todos justificamos las decisiones. Estas bases de datos son desafiantes, cuando Ud esta tratando con enfermedades raras y pacientes necesitados.

Lo que diría es que para mí es importante que la compañía pueda progresar y hacer el estudio, y como indiqué en mi carta, el estudio de Sarepta está muy avanzado y han reclutado a muchos voluntarios. Para mí, parte de todo el paradigma es, vamos a esperar a que, dentro de un tiempo razonable, tan pronto como sea posible, tengamos datos clínicos más sólidos para validar y confirmar que el beneficio que esperábamos ver, de hecho, se constata. Saber que había un ensayo en marcha, que tiene la potencia adecuada para evaluar los temas de interés fue un punto importante para mí. Una cosa es aceptar la incertidumbre y otra muy distinta es permitirla de manera ilimitada. Aceptamos cierta incertidumbre, pero esperamos ver ensayos en curso que nos permitan confirmar que el beneficio está ahí. Es posible que también haya visto que le pedí a Sarepta que confirmara que entendían que el ensayo buscaría un beneficio y que, si no lo encontramos, el medicamento debería salir del mercado.

Esos son puntos importantes, esta no es una determinación ilimitada e interminable. Vamos a obtener más información para tomar decisiones más refinadas a medida que avance el estudio.

Focus: ¿Qué más puede hacer la FDA para garantizar que las empresas que obtienen aprobaciones aceleradas completen sus estudios confirmatorios a tiempo? ¿Cree que alguna vez habrá multas para las empresas que no cumplan con los plazos para finalizar los ensayos confirmatorios?

Stein: Lo estamos viendo ahora, y es muy importante. Fue realmente importante con golodirsén y creo que esa debería ser la regla, deberíamos hacer todo lo posible para asegurarnos de presentar un ensayo factible, que se pueda realizar, en el que obtengamos la información en un período de tiempo razonable. A veces es más desafiante y largo de lo que pensamos.

Diré que hay margen de mejora. Creo que en oncología han publicado su experiencia y en gran medida ha demostrado una elevada tasa de confirmación en un cronograma que generalmente es razonable. ¿Hay más que podamos hacer? Sí, y estamos tratando de hacerlo, estamos optimizando nuestras interacciones con los patrocinadores y los tipos de ensayos que se diseñan, para que sean factibles y se puedan implementar, y estaremos monitoreando esto, porque de nuevo, es muy importante que no comercialicemos un medicamento y posteriormente no logremos tener los datos que sabemos que necesitamos.

No puedo especular sobre las multas, pero analizaremos las herramientas que tenemos y veremos cómo cooperar mejor con las empresas para que sus estudios despeguen. Creo que siempre es mejor comenzar desde una posición en la que se tiene un estudio que realmente puede abordar el problema, que es factible

y en el que hayamos trabajado estrechamente con la compañía para garantizar que su diseño responde a las preguntas que tenemos. Ese es el mejor camino, y que sepan que lo supervisemos cuidadosamente para asegurarnos de que las empresas estén haciendo lo que se han comprometido a hacer.

Focus: ¿De qué manera cree que la FDA podría ser más transparente? Usted habló en la conferencia Covergence organizada por RAPS el otoño pasado acerca de cómo, bajo un nuevo plan, las partes interesadas que quieren recuperar algunos de los datos actualmente disponibles en los paquetes de aprobación de medicamentos de la FDA tendrían que usar la Ley de Libertad de Información (FOIA) para obtener parte de esa información. ¿Cómo avanza ese nuevo plan?

Stein: Creo que en la conferencia entendí mal la pregunta, y la respondí mal, pero todo lo que estaba en los paquetes de acciones anteriores estará disponible en los nuevos paquetes. Todavía hay cosas como suplementos que podrían requerir un FOIA, como lo hacen actualmente, pero los paquetes son más pequeños porque realmente hemos reducido la duplicación, pero todos los elementos del paquete estarán en el paquete de acción y estarán disponibles, así que no habrá ninguna diferencia significativa en lo que está disponible para cualquiera que quiera ver los datos o nuestro análisis y toma de decisiones.

La nueva revisión integrada tiene una segunda sección que incluye una discusión centrada en problemas sobre los temas, y proporciona una evaluación integral, pero hay apéndices con muchas tablas y figuras que no fueron tan críticas en nuestra decisión como lo que pusimos en la sección dos - las cosas que la gente está buscando estarán disponibles y creo que lo comuniqué mal. Sí, son menos páginas porque hemos eliminado cada revisión independiente que repite el diseño del programa, el diseño de los estudios, la revisión de los temas desde cero, presentando la eficacia dos veces. Se elimina la duplicación, pero no la información que la gente buscaba en los anteriores paquetes de acción.

Tenemos equipos que realizan las revisiones integradas y hemos completado algunas, y eso es un trabajo en desarrollo, estamos viendo qué tan bien están logrando nuestro objetivo, que es mayor claridad sobre cuáles son los problemas críticos y una mayor claridad para nosotros y los pacientes y los médicos, para que entiendan como pensamos sobre cada una de las solicitudes. Creo que somos más transparentes en la revisión integrada y los problemas se afrontarán directamente, estarán identificados y habrá secciones para discutir si es un problema de eficacia o de seguridad. Creo que será más claro. El nuevo proceso incluye muchas más interacciones de equipo y discusiones con la gerencia y los grupos de trabajo que se ocupan de los problemas. Creo que las personas descubrirán que lo que están viendo les aporta una mayor comprensión de nuestro pensamiento y análisis que las revisiones individuales.

Una cosa que enfatizamos es que aceptamos la disidencia. Creo que es realmente importante en nuestros procesos que tengamos desacuerdos científicos sólidos. Y este nuevo modelo de ninguna manera evita eso. Tenemos personas que no están de acuerdo con las conclusiones y dicen que no están de acuerdo, y luego nos aseguramos de que el equipo aborde ese desacuerdo. Debemos

tomar una decisión y hacer una evaluación, pero queremos aceptar las diferencias de opinión.

Focus: ¿Puede hablar sobre cómo la reorganización de la OND es útil para la OND?

Stein: Quiero dar un paso atrás y decir que esta modernización es realmente más que solo la reestructuración, estamos viendo muchos procesos, como hacer la revisión de las solicitudes de NDA (solicitud de aprobación para un nuevo medicamento) y BLA (solicitud de aprobación para un nuevo biológico) de forma integrada, que es un proceso en evolución; estamos viendo cómo revisamos los IND (aprobación de la investigación de un nuevo medicamento) en 30 días, estamos viendo los flujos de trabajo posteriores a la comercialización, poniendo más énfasis en el sistema de TI (sistema de información) y flujos de trabajo en desarrollo para promover el talento y el desarrollo profesional.

La reestructuración fue realmente para lograr que la OND esté más alineada terapéuticamente y hacer que las divisiones tengan el tamaño correcto. Cuando llegué, había algunas divisiones que eran realmente enormes con amplios rangos de responsabilidad, a menudo llegando a tener un director y un subdirector, pero realmente este enorme rango se traducía en poco liderazgo, lo cual era un desafío. Así que tratamos de ajustar el tamaño de las divisiones, pero creo que lo más importante es que queríamos unir las divisiones en torno a la enfermedad. La DGIEP [División de Gastroenterología y Productos para Errores congénitos] es el mejor ejemplo: esa era una concatenación que no tenía mucho sentido, así que ahora tendremos una nueva división de enfermedades raras y genética médica, que contará con los equipos de error congénito, y nuestro grupo de enfermedades raras tendrá una división de gastroenterología y una división de hepatología.

Para las grandes divisiones, como la división de productos neurológicos, la dividimos a la mitad para que la relación de liderazgo con respecto a la carga de trabajo reguladora sea más racional y el objetivo es permitir que nuestro liderazgo sea más estratégico, centrado externamente para liderar y contribuya a las necesidades más amplias en su área terapéutica. Muchos otros ofrecen excelentes ejemplos, mira lo que hemos hecho en oncología [con el Centro de Excelencia en Oncología].

El concepto es juntar las oficinas que están terapéuticamente más alineadas. Tenemos la oficina de inflamación e inmunología donde hay toda una gama de medicamentos que cruza divisiones. Tenemos medicamentos para afecciones dermatológicas, pulmonares y reumatológicas, y esas tres divisiones en la misma oficina mejoran la colaboración e interacciones entre el personal médico y el personal de gestión del programa regulador, de forma que espero generen más conversaciones para mejorar aún más el desarrollo de medicamentos, y nuestras habilidades y cómo regulamos los medicamentos.

Las divisiones de pharm / tox de cada una de las oficinas fomentarán el movimiento para obtener experiencias más amplias para mejorar su comprensión y amplitud de perspectivas al analizar un IND.

Son los primeros días, pero creo que las colaboraciones e interacciones mejoradas nos permitirán hacer nuestro trabajo

mejor y me emociona ver cómo se desarrollará en los próximos años.

¿Qué significa el último revés en la saga Sarepta para el futuro de la FDA? De eso hablamos (*What does the latest twist in the Sarepta saga mean for the future of the FDA? We discuss*)
Matthew Herper, Adam Feuerstein, Damian Garde
Statnews, 24 de enero de 2020
<https://www.statnews.com/2020/01/24/what-does-the-latest-twist-in-the-sarepta-saga-mean-for-the-future-of-the-fda-we-discuss/>

Traducido por Salud y Fármacos

A principios de esta semana, la FDA publicó documentos que revelan el cisma entre los funcionarios de la agencia por la aprobación de Vyondys 53, un medicamento para tratar a los niños con distrofia muscular de Duchenne que fabrica Sarepta Therapeutics (<https://www.statnews.com/2020/01/22/the-fda-continues-to-struggle-with-the-implications-of-approving-sareptas-drugs/>).

La aprobación, en 2016, del primer medicamento de la compañía, Exondys 51, también para la distrofia muscular de Duchenne, fue igualmente controvertida porque se aprobó con datos muy incipientes. En la FDA hubo un debate voluble sobre si el tratamiento realmente funcionaba. Ahora, parece que esta saga se repite con un nuevo medicamento.

Los reporteros de STAT Matthew Herper, Adam Feuerstein y Damian Garde discuten lo que esta semana salió a la luz en un podcast de biotecnología de STAT, "The Readout LOUD". Reproducimos una versión ligeramente editada de la conversación:

Herper: Entonces, ya sabíamos que el nuevo medicamento de Sarepta, Vyondys, que es una modificación de Exondys, había sido rechazado en agosto y tras la apelación de Sarepta, se aprobó en diciembre. Lo que ahora tenemos es la carta de rechazo y la carta de aprobación, y los argumentos internos de la FDA sobre si este medicamento debe ser o no aprobado.

Feuerstein: Al igual que el fármaco más antiguo, Exondys, este nuevo fármaco, Vyondys, generó opiniones encontradas en la FDA. Dentro de la FDA hay ciertas personas que querían rechazar la aprobación de Vyondys, y lo hicieron. Y luego otras personas de la misma FDA anularon esta decisión porque sintieron que el beneficio del medicamento superaba sus riesgos, y debería aprobarse. Entonces, Matt, tu fuiste el primero en escribir sobre el intercambio de cartas entre los funcionarios de la FDA ¿Qué crees que esto nos dice sobre las aprobaciones de medicamentos y la FDA en general?

Herper: Bueno, creo que, desde el principio, esta aprobación fue un caso marginal. En el caso de los tratamientos para pacientes que están realmente enfermos, como los pacientes con distrofia muscular de Duchenne, hay un debate sobre la importancia de comercializar un medicamento lo más rápidamente posible versus hasta qué punto hay que insistir en tener resultados de ensayos aleatorios controlados que muestren un beneficio físico real. En 2016, Ellis Unger, director de la Oficina de Evaluación de Medicamentos, fue una de las personas que opinó que el

primer medicamento, Sarepta, era un placebo. Y el argumento es que estos medicamentos se aprueban en base a la cantidad de distrofina, la proteína que falta en la distrofia muscular, que producen y es una cantidad muy pequeña. Y entonces el argumento es, ¿es eso suficiente para aprobarlos? Durante los últimos 20 años ha habido presión para bajar el listón para aprobar la comercialización de medicamentos para las enfermedades raras. Y en este caso hay algunas personas que dicen, oye, espera, esto es demasiado.

Feuerstein: Lo que más me llamó la atención sobre las revelaciones de esta semana fue que, por primera vez, obtuvimos información, desde el interior de la FDA, que hay enojo y hay frustración por la incapacidad de Sarepta o simplemente por la demora en realizar los ensayos clínicos confirmatorios para estos medicamentos. Entonces, Matt, como usted señaló, estos medicamentos fueron esencialmente aprobados en base a datos de biomarcadores sin ninguna prueba definitiva de que aportaran buenos resultados o beneficios para los pacientes. Y sabes que Sarepta tiene eso. El primer medicamento fue aprobado en 2016. Ahora estamos en 2020, y todavía no sabemos si estos medicamentos realmente funcionan o no. Y creo que lo que hemos encontrado, al menos en la carta de Ellis Unger de esta semana, es que el hecho de que la compañía se haya demorado en estos ensayos confirmatorios molesta a algunas personas de la FDA.

Garde: Una cosa que me pareció especialmente fascinante sobre esta divulgación más reciente, es que a menudo pensamos o nos dice la FDA que pensemos que la agencia analiza cada medicamento en base a sus propios méritos. Pero lo que ha ido apareciendo en los documentos de la saga Sarepta, indica que también tienen en cuenta la reputación. La experiencia previa con Sarepta fue negativa, porque si bien los dos medicamentos en cuestión tratan la distrofia muscular de Duchenne, son para pacientes diferentes. Entonces, en teoría, la FDA debería evaluar este nuevo medicamento únicamente en función de los datos que se proporcionan. Pero ahora entendemos muy bien que ese no es el caso.

Feuerstein: Y creo que el caso de Sarepta minimiza el problema y sus consecuencias. Cuando la FDA rechaza el permiso de comercialización de Vyondys en agosto, naturalmente, la gente les preguntó: ¿El hecho de que no hayan confirmado el beneficio de tu primer medicamento, Exondys, tiene algo que ver con eso? Y creo que intentaron minimizar ese hecho y dijeron que realmente no tuvo ningún impacto. Pero bueno, como hemos sabido esta semana, ciertamente lo hizo, al menos para Ellis Unger el que se hubieran estado demorando en el estudio confirmatorio fue un factor en decidir rechazar el medicamento.

Y el otro punto es que la distrofia muscular de Duchenne es una enfermedad rara, pero representa mucho dinero. Sarepta, este año, alcanzará ventas de alrededor de US\$400 millones. LA estimación de ingresos se duplica en dos años. Por lo tanto, para el año 2021, se estima que generarán aproximadamente US\$900 millones por la venta de medicamentos que no sabemos si realmente funcionan o no. Eso es mucho dinero.

Herper: Y una cosa que distingue a este caso de otros son los detalles que hay que tener en cuenta para tomar este tipo de decisión. Lo que es verdaderamente incierto es qué cantidad de distrofina hay que alcanzar para determinar que el medicamento es efectivo. Entonces, a diferencia de lo que ocurre con algo como el cáncer, donde sabemos lo que significa la reducción del tumor, tenemos estándares de cuánto debe encoger un tumor antes de aprobar un medicamento, en el caso de la distrofia hay cierta incertidumbre acerca de cómo medir el beneficio. Estamos frente a un caso en que hay incertidumbre tras incertidumbre. Y esto significa que a medida que avanzas sin responder a esa primera pregunta, de alguna manera vas perdiendo seguridad, estás un poco menos seguro con el segundo medicamento de lo que lo estabas para el primero. Como si la confusión se fuera agrandando con el tiempo.

Garde: Entonces, creo que la base de este debate alrededor de Sarepta se remonta a 2016, incluso a 2015, y tiene que ver con si estos medicamentos funcionan y a qué tiene derecho Sarepta. Pero también, al macro-fenómeno, ¿esto cambia la cultura de la FDA? ¿cambia la forma en que se demuestra si los medicamentos son efectivos en EE UU? mi pregunta para el panel es: ¿esto tiene trascendencia? ¿la tiene? ¿creen que lo de Sarepta fue un momento decisivo y esta última decisión podría verse como su continuación?

Herper: Esto es realmente de lo que se trata, creo, desde la perspectiva de la FDA. Ambas cartas, tanto la de rechazo como la de aprobación, tratan de explicar las cosas para que este sea un incidente aislado, que no genere precedente, que no se asuma que por el hecho de que hay un biomarcador ese medicamento aporta beneficios y, por lo tanto, tenemos que aprobarlo y, también tenemos que aprobar el siguiente. Y muy pronto has bajado el listón de forma sistémica. Creo que ambas cartas fueron sorprendentes por la forma en que parecían estar tratando de salvaguardar los estándares de eficacia para los nuevos medicamentos.

Feuerstein: Solo agregaría que, si crees que esta saga de Sarepta es una locura, espera a que la FDA tome una decisión sobre el aducanumab, el medicamento contra el Alzheimer.

Regulación Global

Para los reguladores de medicamentos, la confianza es un imperativo global. (*For medicine regulators, reliance is a global imperative*)

Katherine C. Bond, Gavin Huntley-Fenner, Lembit Räägo
Statnews, 27 de febrero de 2020

<https://www.statnews.com/2020/02/27/medicine-regulators-reliance-global-imperative/>

Traducido por Salud y Fármacos

El asegurar que los medicamentos cumplen con los estándares de calidad, seguridad y efectividad, nunca ha sido más difícil. La rápida evolución de las tecnologías, los avances en las terapias médicas y las cadenas de suministro cada vez más complejas están estresando a los reguladores de medicamentos de todo el mundo.

Los reguladores de medicamentos de diferentes países pueden aportar grandes beneficios si trabajan juntos y comparten recursos para garantizar que sus ciudadanos tienen acceso oportuno a medicamentos de alta calidad, seguros y eficaces, que es una responsabilidad importante del gobierno y una función esencial de salud pública.

Las agencias reguladoras que comparten información o que confían en el trabajo de las demás han acelerado la aprobación de vacunas y medicamentos esenciales, impedido la distribución de medicamentos falsos y de inferior calidad y, cuando ha habido escasez de medicamentos o emergencias de salud pública, han logrado movilizar recursos rápidamente.

Aun así, los reguladores de medicamentos de algunos países no colaboran con sus contrapartes de otros países en la medida en que podrían o deberían hacerlo. Eso aumenta su carga de trabajo, limita su acceso a datos esenciales para la toma de decisiones y provoca que haya redundancia y duplicidad en el trabajo, cuando podrían emplear mejor su tiempo abordando prioridades de salud pública más urgentes.

Entrar en un acuerdo de reconocimiento o confianza, el proceso por el cual una agencia reconoce o utiliza el trabajo de otra como equivalente al suyo, permite a los reguladores de medicamentos hacer uso de la información compartida y a la vez conservar su poder de decisión. Al confiar en el trabajo de otros reguladores, los reguladores nacionales son responsables de interpretar la información y tomar decisiones adecuadas al contexto de su sistema de atención médica, su población y los objetivos de salud pública de su propio país. Por ejemplo, los reguladores que trabajan en países con luz solar intensa y altas tasas de cáncer de piel, como Australia y Nueva Zelanda, podrían tomar decisiones diferentes con respecto a la aprobación de ciertos medicamentos dermatológicos que aquellos que trabajan en climas más templados. Esto enfatiza que, en última instancia, la decisión de aprobar un medicamento es una decisión nacional.

Las evaluaciones clínicas, las inspecciones de las plantas de manufactura y los datos de seguridad poscomercialización son solo algunos ejemplos de la información que los reguladores pueden compartir entre sí, a lo largo del ciclo de vida de los medicamentos. Si bien la información que se puede considerar "secreto comercial" que aparece en los informes de inspección podría ser una barrera para el intercambio de información, existen estrategias para superarla, incluyendo los acuerdos de confidencialidad. Los informes completos de inspección y evaluación, sin datos personales privados, deben ponerse a disposición de otros reguladores de medicamentos, especialmente aquellos que tienen menos recursos, para promover la transparencia y proporcionar una imagen clara de los riesgos y beneficios de un medicamento.

Participamos en un comité que organizaron las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina de EE UU para explorar cómo los países trabajan juntos para supervisar la regulación de los medicamentos. Nuestro informe, "Regulación de medicamentos en un mundo globalizado" (<http://nationalacademies.org/hmd/Reports/2019/regulating-medicines-in-a-globalized-world.aspx>) muestra cómo las autoridades reguladoras pueden trabajar juntas y evitar duplicaciones mediante el diseño y la implementación de

acuerdos de confianza. La evaluación estratégica de tales arreglos debe ir más allá de las motivaciones económicas y comerciales, y centrarse en los beneficios de salud pública para los pacientes y consumidores.

La confianza, el componente esencial de estos acuerdos, puede ser principalmente de dos tipos: recíproca y unidireccional.

La confianza recíproca generalmente se da entre autoridades que tienen suficientes recursos y más o menos el mismo nivel de estándares técnicos. Puede consistir en trabajo compartido, como en el caso del Consorcio de Australia, Canadá, Suiza y Singapur (<https://www.tga.gov.au/australia-canada-singapore-switzerland-acss-consortium>). Este consorcio está explorando oportunidades para compartir el trabajo en áreas tales como el registro de medicamentos genéricos, la evaluación de los medicamentos nuevos de venta con receta, y las investigaciones poscomercialización sobre la seguridad de los medicamentos. Otros acuerdos de confianza recíproca incluyen los estudios piloto, que pueden proporcionar un espacio seguro en el que los reguladores pueden aprender unos de otros y establecer confianza antes de firmar un acuerdo más formal.

La confianza unidireccional generalmente involucra a una autoridad de bajos recursos que confía en el trabajo de una autoridad que tiene recursos suficientes. En los acuerdos de confianza unidireccional, las autoridades involucradas no necesitan tener el mismo nivel de personal, estándares y capacidades técnicas, o autoridad legal. La autoridad reguladora de México, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), por ejemplo, se ha basado en las decisiones de otras agencias reguladoras, incluyendo la FDA, Health Canada, la Agencia Europea de Medicamentos y Swissmedic, para acelerar la aprobación y la comercialización de los medicamentos nuevos en México. En este caso, reconocer las decisiones de autoridades confiables ayudó a COFEPRIS a aliviar la escasez de medicamentos, y le permitió dedicar más tiempo a otras actividades que no se pueden ejecutar a través de relaciones de confianza.

Los países con menos recursos para regular medicamentos enfrentan múltiples desafíos que incluyen escasez de personal, falta de capacidad técnica, acceso limitado a la información y otros. Esto puede provocar que se acumulen los productos que requieren revisión. Los acuerdos de confianza unidireccional pueden ayudar a estos países a mejorar el acceso a medicamentos seguros y efectivos, y a evitar el uso de recursos limitados en inspecciones y evaluaciones redundantes.

Los acuerdos unidireccionales conllevan responsabilidades adicionales para los reguladores de medicamentos en la nación con mejores recursos. Debe tener en cuenta las ramificaciones que sus decisiones podrían tener para el sistema de salud global.

Los acuerdos concretos y de cooperación técnica ayudan a los reguladores a cumplir su misión de salud pública. La confianza, aunque intangible, es fundamental para el éxito duradero de estos acuerdos. No sorprende que la confianza para las inspecciones y las evaluaciones sea más alta entre las agencias que tienen estándares, culturas e idiomas similares, y comparten la comprensión del contexto ambiental, de salud y social de sus jurisdicciones. La confianza se fortalece al participar en la

elaboración e implementación de los estándares internacionales, como los del Consejo Internacional para la Armonización Regulatora de los Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos para Uso Humano.

A medida que el desarrollo de nuevas terapias, y la fabricación y venta de medicamentos son cada vez más globales y complejas, también es más difícil que los países implementen regulaciones efectivas sin socios internacionales. Los formuladores de políticas, las agencias reguladoras y otras partes interesadas tienen roles que desempeñar en la promoción de actividades de reconocimiento y confianza. La industria necesita trabajar con los reguladores para lograr más transparencia en los procesos regulatorios. Los encargados de formular políticas deben involucrar a grupos de pacientes y consumidores para que los acuerdos de confianza se establezcan y evalúen teniendo en cuenta sus necesidades.

Los gobiernos y las autoridades reguladoras no deben ver la producción y el intercambio de información reguladora como una carga, sino como la provisión de un bien público.

Nota de Salud y Fármacos. En este proceso de integración, que puede tener aspectos positivos, nos parece importante resaltar que las agencias reguladoras no pueden renunciar a su espíritu crítico cuando confían en la información que les provee otra agencia. Una cosa es confiar y otra es imitar. Esto nos parece importante porque, tal como hemos mencionado varias veces en este boletín, hay agencias reguladoras con muchos recursos, incluyendo la FDA y la EMA, que tienen conflictos de interés y algunas veces toman decisiones politizadas. En definitiva, las agencias reguladoras de cada país son las últimas responsables de lo que sucede dentro de sus fronteras.

Funcionarios de la FDA y la MHRA enfatizan la importancia de la integridad de los datos en ensayos clínicos (*FDA, MHRA officials stress the criticality of data integrity in clinical trials*)
Zachary Brennan

Endpoints, 23 de enero de 2020

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/1/fda-mhra-officials-stress-the-criticality-of-dat>

Traducido por Salud y Fármacos

Una de las tareas principales de las agencias reguladoras, a medida que se implementan las nuevas tecnologías y metodologías de ensayos clínicos, es asegurar la integridad de los datos y la seguridad de los participantes, escribieron los funcionarios de la FDA y la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA) en un artículo publicado esta semana en *Clinical Pharmacology & Therapeutics* [1].

Debido al creciente número de sitios que participan en un mismo ensayo clínico, a que sus ubicaciones pueden estar fuera de las regiones en donde operan las agencias reguladoras y éstas tienen recursos limitados, y a que se han reducido los plazos que tienen los reguladores para revisar las solicitudes de comercialización, es cada día más importante que las agencias reguladoras colaboren entre ellas para asegurar la supervisión adecuada del cumplimiento de las buenas prácticas clínicas (BPC) y la integridad de los datos.

En octubre de 2018, la FDA y la MHRA celebraron su primer taller conjunto de BPC para discutir estos fundamentos, y los autores señalaron: "A partir de estas discusiones, queda claro que es extremadamente importante asegurar la integridad de los datos en los ensayos clínicos".

La integridad de los datos ha sido un problema incluso para algunas de las compañías biofarmacéuticas más grandes, como Novartis (<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/8/novartis-makes-new-data-integrity-commitment>), y por eso la Organización Mundial de la Salud (OMS) acaba de publicar una guía (<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/11/who-drafts-guideline-on-data-integrity-for-pharmac>). Los problemas con la integridad de los datos también se mencionan con frecuencia en las cartas de advertencia de la FDA (como <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/2/fda-warns-spanish-firm-over-gmp-data-integrity-is> o <https://www.raps.org/news-articles/news-articles/2017/3/fda-warns-megafine-over-data-integrity-violations-at-second-facility>).

Un artículo reciente discute el problema del seguimiento a las auditorías, el cegamiento y la gestión de datos, además de la supervisión que hace el patrocinador de los sistemas electrónicos y las historias clínicas electrónicas que se utilizan en los centros de investigación, los datos de origen electrónico, las desviaciones al protocolo y la gestión de estas desviaciones, los nuevos diseños de ensayos clínicos y los desafíos para garantizar la calidad y la fiabilidad de los datos del estudio. Este año, la FDA y la MHRA realizarán otro taller conjunto de BPC para discutir más a fondo estos temas.

Como ejemplo de deficiencias en el seguimiento de las auditorías, los reguladores explicaron cómo la inspección a un investigador clínico que estaba haciendo un estudio farmacocinético (PK) pivotal, aleatorizado, doble ciego, mostró que el regulador, al comparar los datos del informe del estudio clínico (en inglés clinical study report o CSR) con los documentos fuente, descubrió que durante el estudio varios participantes parecían haber recibido tratamientos opuestos (por ejemplo, fármaco activo en lugar de placebo), tratamientos mixtos (es decir, fármaco activo y placebo) o condiciones dietéticas opuestas (por ejemplo, recibió las dosis habiendo comido en lugar de en ayunas o viceversa).

"La agencia, preocupada por la confiabilidad de los datos del estudio, comunicó estas inquietudes al solicitante", escribieron los funcionarios de la FDA y la MHRA, aunque la revisión de los registros de auditoría luego verificó que durante el estudio se asignó correctamente el tratamiento, y la administración de la dosis se hizo bajo condiciones dietéticas correctas.

En términos de cegamiento, los autores utilizaron el ejemplo de inspectores que identificaron un sistema mal diseñado de tecnología de respuesta interactiva (IRT) que provocó el desenmascaramiento del ciego.

"El diseño IRT produjo informes cegados y no cegados, y aunque los controles de acceso para los dos informes se habían asignado y estaban restringidos al personal del estudio cegado o no cegado, según correspondiera, ambos informes contenían los

números de lote IMP [medicamento en investigación] que podían utilizarse para romper el cegamiento del tratamiento asignado. Una revisión de los registros de acceso al sistema también reveló que el personal del estudio cegado había podido acceder y ver los informes IRT no cegados”, dice el artículo.

Los inspectores también han observado regularmente que con frecuencia el desenmascaramiento es inapropiado, debido al manejo inadecuado de los datos, explican los autores.

Y aunque la colaboración internacional es clave para garantizar la seguridad de los ensayos clínicos, los autores también explican que hay algunas diferencias entre los reguladores.

“Por ejemplo, una diferencia clave es que las inspecciones de EMA se centran en los sistemas y procesos de BPC en los ensayos clínicos, y también califican cada hallazgo y para el incumplimiento de BPC citan ICH E6 (R2). Las inspecciones de la FDA, por otro lado, usan un acercamiento basado en los resultados, centrándose en listas de líneas de datos para verificar que coinciden con los datos que se incluyen en las solicitudes de comercialización y citan el Código de Reglamentos Federales (CFR) 21. Además, la FDA tiene un solo grupo de revisores de BPC y biodisponibilidad / bioequivalencia (BA / BE), que evalúan la confiabilidad de los datos, basada en los hallazgos de la inspección desde el registro de los ensayos y transmiten los hallazgos relevantes a los evaluadores o revisores en las divisiones de revisión”.

Referencia

1. Khin NA, Francis G, Mulinde J, Grandinetti C, Skeete R, Yu B, Ayalew K, Cho S.-J, Fisher A, Kleppinger C, Ayala R, Bonapace C, Dasgupta A, Kronstein PD and Vinter S. (2020), Data Integrity in Global Clinical Trials: Discussions From Joint US Food and Drug Administration and UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency Good Clinical Practice Workshop. Clin. Pharmacol. Ther. doi:[10.1002/cpt.1794](https://doi.org/10.1002/cpt.1794) disponible en inglés <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.1794>

Lanzamiento del programa piloto de cooperación internacional para las inspecciones a los fabricantes de medicamentos estériles para uso humano. (*Launch of pilot programme for international cooperation in GMP inspections of manufacturers of sterile medicinal products for human use*) OMS, 16 de enero de 2020 <https://extranet.who.int/prequal/news/launch-pilot-programme-international-cooperation-gmp-inspection-manufacturers-sterile-medicinal>

Traducido por Salud y Fármacos

Durante los últimos años, la colaboración internacional en la inspección de los fabricantes de ingredientes farmacéuticos activos ha dado buenos resultados [1]. Ha permitido que se haga un uso más eficiente de los recursos de las autoridades participantes para las inspecciones, y ha facilitado que se pudieran inspeccionar más sitios y que se planificaran las inspecciones según el riesgo. Al centrarse en los sitios de mayor riesgo ha beneficiado a la salud pública y a los pacientes.

En base a los éxitos y las experiencias que surgieron de esta colaboración, la OMS participa en el lanzamiento de un programa piloto junto con la Administración de Productos

Terapéuticos de Australia (TGA), Health Canada (HC), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la Agencia Nacional de Seguridad de Francia du Médicament et des produits de Santé (ANSM), la Agencia Japonesa de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos (PMDA), la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA) y la FDA, para ampliar la cooperación a la inspección de fabricantes de medicamentos estériles para uso humano.

Los términos de referencia para esta iniciativa están disponibles a través de lo siguiente enlace: Pilot Programme for international cooperation in GMP inspection of manufacturers of sterile medicinal products for human use https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/PilotProg_GMP-Cooperation.pdf

Nota: Se incluyen los productos farmacéuticos estériles que se comercializan para uso humano, los de origen químico y ciertos productos biológicos comercializados que se derivan de biotecnología terapéutica (como anticuerpos monoclonales y proteínas recombinantes). Los productos actualmente fuera del alcance de este piloto son las vacunas, las terapias celulares y genéticas y los productos farmacéuticos derivados del plasma.

Referencias

1 Report on International Active Pharmaceutical Ingredient Inspection Programme 2011 – 2016 <https://extranet.who.int/prequal/key-resources/documents/report-international-active-pharmaceutical-ingredient-inspection-programme>

La aprobación de oncológicos por la EMA y la FDA

Salud y Fármacos, 9 de abril de 2020

Entre 2012 y 2016, la EMA aprobó la mitad de los productos en base a los resultados de un solo ensayo clínico pivotal. Durante los últimos años, entre los productos que ha aprobado la EMA, ha aumentado la proporción de oncológicos, cuyo valor terapéutico y económico ha sido motivo de grandes debates. La mayoría de los productos oncológicos aprobados por EMA no han demostrado mejoras en la supervivencia general o en la calidad de vida; y la proporción de productos que se aprueban solo con medidas indirectas de impacto va en aumento, a pesar de haberse comprobado que no se correlacionan bien con la supervivencia general [1].

Naci et al [1] han analizado las características, el riesgo de sesgo y la divulgación de resultados de los ensayos clínicos pivotales que entre 2014 y 2016 utilizó la EMA para aprobar la comercialización de oncológicos. Estos autores quisieron evaluar tres cosas: (1) el diseño del estudio, principalmente si demuestran impacto en supervivencia general o en calidad de vida; (2) la probabilidad de sesgo (según la herramienta Cochrane que mide déficits en el diseño, la recopilación de datos, el análisis o la presentación de resultados); y (3) la adecuación, integridad y consistencia de los informes en diferentes fuentes. El artículo es de libre acceso e incluye muchos cuadros y gráficos con los detalles de los diferentes ensayos clínicos. A continuación, resumimos la información más importante.

Durante el periodo del estudio, la EMA aprobó 32 oncológicos en base a los resultados de 54 ensayos clínicos. De esos 41 (76%) eran ensayos clínicos aleatorios, y 13 eran ensayos no aleatorios

o ensayos de un solo brazo. Se habían publicado 39 de los 41 ensayos aleatorios, y esas publicaciones también fueron incluidas en el análisis de Naci et al.

Solo 10 (26%) de los ensayos clínicos aleatorios utilizaron la supervivencia general como medida primaria de impacto, y el resto usaron medidas indirectas como supervivencia libre de progresión o tasas de respuesta. En general, se consideró que había un elevado riesgo de sesgo en las medidas de impacto de 19 ensayos clínicos aleatorizados (49%), generalmente por la forma en que se manejaron los datos perdidos (*missing data* n=10) o por la forma de medir el impacto (n=7). Los ensayos que utilizaron la supervivencia general como medida de impacto tuvieron menor riesgo de sesgo que los que utilizaron otras medidas (2/10 [20%] vs 16/29 [55%], respectivamente).

Al analizar separadamente la información que se había entregado a los reguladores y las publicaciones, se encontraron discrepancias en la valoración del riesgo de sesgo para 8 de los ensayos clínicos controlados, reflejando imprecisiones en ambas bases de datos.

Los reguladores identificaron déficits adicionales que no se habían incluido en el análisis de sesgo de los autores de este estudio para 10 medicamentos (31%). Estos déficits, que no se mencionaron como limitaciones en las publicaciones se relacionaron con: la magnitud del beneficio clínico, el uso de comparadores inapropiados y de medidas de impacto que no eran ideales.

Al hacer el análisis por cada producto comercializado, se encontró que 27 de los 32 productos se habían evaluado en por lo menos en un ensayo clínico aleatorizado, pero solo siete se evaluaron en base a su impacto en la supervivencia general. Además, solo la mitad de los productos se habían testado en por lo menos en un ensayo clínico con bajo riesgo de sesgo. Los reguladores europeos identificaron otros problemas con al menos 7 de los 16 medicamentos que se habían testado en un ensayo clínico aleatorizado con bajo riesgo de sesgo.

Si bien la mayoría de los ensayos pivotaes eran ensayos clínicos aleatorizados, casi la mitad tenían un riesgo elevado de sesgo, ya fuera por su diseño, proceso de implementación o análisis de los datos. Dada la complejidad de los ensayos oncológicos, algunos de estos problemas pueden ser difíciles de superar, pero los reguladores deberían exigir que todos los productos se evalúen en ensayos clínicos aleatorizados y utilizando medidas de impacto adecuadas (supervivencia general y calidad de vida). Tanto los documentos regulatorios como las publicaciones tenían lagunas de información; y las publicaciones no incluyeron las limitaciones de los estudios.

En EE UU, la aprobación de productos oncológicos también ha ido evolucionando, y al igual que en Europa la proporción de oncológicos que se aprueban en base a los resultados de ensayos clínicos aleatorizados ha ido disminuyendo. Es más, la FDA ha instaurado varios procedimientos de revisión acelerada que no exigen demostrar mejoras en la supervivencia general. Los editores de Nature preguntaron a dos oncólogos líderes en el desarrollo de ensayos clínicos, a un experto en regulación y políticas de medicamentos, y a un defensor de los pacientes

cómo los cambios que ha hecho la FDA afectan el cuidado de los pacientes [2].

A la pregunta de si durante los últimos tres años, la FDA ha encontrado el balance adecuado entre el acceso, la seguridad y la eficacia de los medicamentos, uno de los oncólogos Razelle Kurzrock respondió que sí. Desde su punto de vista si se espera a tener ensayos clínicos aleatorios fase III se podría privar a algunos pacientes de recibir beneficios (como en el caso del trastuzumab), aunque también ha habido casos en que los beneficios observados durante las fases tempranas no fueron confirmados, como los trasplantes autólogos de medula ósea en mujeres con cáncer de mama metastásico. Señala que de los 31 medicamentos que la FDA aprobó entre 1976 y 2006 sin evidencia procedente de un ensayo clínico aleatorizado, 30 seguían en el mercado, es decir que han demostrado ser eficaces y seguros.

Otro oncólogo Hagop M. Kantarjian dijo que el proceso de aprobación ha mejorado, pero se aplica de forma inconsistente, probablemente porque cada medicamento es evaluado por un equipo de la FDA distinto. En general, considera que la investigación más interesante se hace después de la comercialización de los medicamentos, y son estudios que la industria no tiene interés en patrocinar.

Aaron S. Kesselheim, experto en regulación y políticas farmacéuticas dijo que la mayoría de los pacientes no quieren tener acceso a productos que no son seguros y efectivos. Entre los 58 oncológicos aprobados por la FDA entre 2012 y 2017, la mayoría (n=55) calificaron para el programa de desarrollo y aprobación rápida: 46 (79%) para revisión prioritaria, 26 (45%) para aprobación acelerada, 28 (48%) para aprobación por la vía rápida (Fast Track) y 25 (43%) como terapia verdaderamente innovadora (breakthrough). Esto acorta notablemente su periodo de desarrollo. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que los medicamentos que se aprueban a través de estas vías tienen mayores probabilidades de llevar advertencias graves de seguridad.

Según la defensora de los pacientes Ellen V Sigal, la FDA tiene en mente el interés de los pacientes y ha ido incorporando sus voces en el proceso regulatorio, sin comprometer los estándares de eficacia y seguridad que tiene la agencia.

A la pregunta sobre las situaciones en que se pueden aceptar resultados de ensayos clínicos de no inferioridad o los que solo utilizan medidas de impacto indirectas, Kurzrock respondió que cuando el producto puede aportar beneficios que no se pueden cuantificar en un ensayo clínico aleatorio, y añadió que tener más de un producto con el mismo nivel de efectividad puede ser útil para promover la competencia y lograr que se reduzcan los precios. Kantarjian dijo que la respuesta depende del contexto, y que los estudios de no-inferioridad pueden ser útiles si se demuestra que uno de ellos es más seguro que el otro. Añadió, sin embargo, que los productos personalizados deberían mostrar mayor eficacia que los quimioterápicos disponibles en la actualidad, por su costo y por la incerteza por su toxicidad. Defiende que la supervivencia general no debe ser la única medida aceptable de impacto, y que demostrar mejoras en varias medidas indirectas puede ser suficiente para lograr la aprobación rápida. A Kesselheim le preocupa que se aprueben los

medicamentos en base a medidas indirectas de impacto y estudios que no son ensayos clínicos controlados. Al igual que Kantarjian, considera que los estudios de no inferioridad son aceptables cuando hay diferencias en la seguridad de los productos.

En cuanto a los estudios poscomercialización, Rurzrock dijo que son importantes para conocer mejor la seguridad de los medicamentos, especialmente en las poblaciones que difieren de aquellas en las que se realizaron los ensayos clínicos. Para Kantarjian, los ensayos para nuevas indicaciones son muy importantes, y no deben tener diseños tan rigurosos (por ejemplo, aleatorios y de gran tamaño) como los que se utilizaron para obtener el permiso de comercialización, siempre y cuando los realicen expertos reconocidos y se sometan a revisión por pares. Kesselheim considera que cuando los medicamentos se aprueban rápidamente, siempre se tienen que hacer ensayos confirmatorios, aunque ahora solo se exige a los productos aprobados por la vía acelerada. Como incentivo propone que mientras no se hayan completado los estudios confirmatorios, el medicamento se venda a un precio más bajo.

En cuanto a propuestas para el futuro se lanzaron las siguientes ideas: (1) ampliar el espectro de participantes en ensayos clínicos oncológicos; (2) disminuir la burocracia y los requisitos regulatorios que encarecen la investigación sin que por ello mejore la calidad de la misma; (3) eliminar a las CROs, excepto para la realización de los ensayos clínicos de Fase III; (4) confiar la investigación a expertos o a alianzas entre los expertos y la industria; el acercamiento de la industria es lento, extremadamente caro, y las tasas de éxito son muy bajas; (5) aprobar legislación que exija la realización de estudios confirmatorios, dentro de un periodo razonable de tiempo.

Referencia

1. Naci Huseyin, Davis Courtney, Savović Jelena, Higgins Julian P T, Sterne Jonathan A C, Gyawali Bishal et al. Design characteristics, risk of bias, and reporting of randomised controlled trials supporting approvals of cancer drugs by European Medicines Agency, 2014-16: cross sectional analysis BMJ 2019; 366 :l5221
2. Kurzrock, R., Kantarjian, H.M., Kesselheim, A.S. et al. New drug approvals in oncology. Nat Rev Clin Oncol 17, 140–146 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0313-2>

Europa

La EMA y las agencias nacionales quieren una base de datos única con información médica

Infectoforum, 20 de enero de 2020

<https://www.infectoforum.net/la-ema-y-las-agencias-nacionales-quieren-una-base-de-datos-unica-con-informacion-medica/>

El objetivo de esta plataforma, que se llamaría 'Darwin', es que el regulador pueda apoyar sus decisiones con información veraz procedente de práctica clínica real.

El Grupo de Trabajo conjunto de Big Data [grandes colecciones de datos] de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) y la Red de Jefes de Agencias de Medicamentos (HMA) han elaborado un decálogo de acciones prioritarias para que los reguladores europeos evolucionen en su abordaje en el uso de datos y la generación de evidencias y hagan un mejor aprovechamiento del big data. Sus propuestas aparecen desarrolladas en un informe de 60 páginas publicado hoy lunes.

La EMA recuerda que el término big data en salud abarca un volumen ingente de información sanitaria capturada bajo múltiples configuraciones y dispositivos, de desde wearables, como pulseras inteligentes, registros médicos electrónicos, los procedentes de ensayos clínicos y notificaciones espontáneas de reacciones. Esta información puede complementar la evidencia generada en los ensayos clínicos y llenar las lagunas de conocimiento respecto a un medicamento, la caracterización de una enfermedad, los tratamientos y los resultados de los medicamentos en condiciones de práctica clínica real.

El informe hace varias recomendaciones, de las que diez se consideran prioridades. La más ambiciosa es el establecimiento de una plataforma comunitaria de acceso y análisis de los datos

de atención médica de toda la Unión Europea, que se llamaría Red de Análisis de Datos e Interrogación del Mundo Real, o Darwin.

La plataforma Darwin consistiría en una red europea de bases de datos de calidad y contenido verificado con los más altos niveles de seguridad. Serviría de apoyo a la toma de decisiones regulatorias basada en evidencia sólidas procedentes de la práctica clínica real.

En diálogo con los pacientes

El informe también enfatiza la necesidad de garantizar que los datos se gestionen y analicen dentro de un marco ético y seguro, y en un diálogo activo con las principales partes interesadas de la UE, incluidos pacientes, profesionales sanitarios, industria, organismos de evaluación de tecnología sanitaria, pagadores, reguladores de dispositivos y empresas tecnológicas. Además, todas estas actividades deben realizarse en colaboración con iniciativas internacionales sobre big data.

“Espero con interés trabajar con la Comisión Europea y las autoridades nacionales competentes para ver cómo se pueden implementar estas propuestas concretas para aprovechar mejor el potencial del big data. Esto ayudará a fortalecer aún más la solidez y la calidad de la evidencia sobre la cual tomamos decisiones sobre medicamentos”, señala el director ejecutivo de la EMA, Guido Rasi.

“Los cambios propuestos requerirán inversiones en el plano nacional y de la UE para desarrollar capacidades. Será necesario si queremos establecer la red de la UE como referencia para la toma de decisiones basada en datos”, afirma Thomas Senderovitz, presidente del Grupo de Gestión de la HMA.

Victoria para la transparencia médica: Europa mantiene el acceso a los informes de ensayos clínicos (*Victory for medical transparency: Europe upholds access to Clinical Study Reports*)

Till Bruckner

Transparimed, 22 de enero de 2020

<https://www.transparimed.org/single-post/2020/01/22/Court-of-Justice-Clinical-Study-Reports>

Traducido por Salud y Fármacos

Hoy, en una decisión histórica sobre el acceso a la información de medicamentos, se confirmó el acceso de los científicos independientes a la información detallada sobre los efectos y daños de los medicamentos que consumen los pacientes en toda Europa.

Los documentos en cuestión son los Informes de Estudios Clínicos (IECs) en inglés Clinical Study Reports (CSRs), que proporcionan información muy detallada sobre el diseño, la realización, el análisis y los resultados de los ensayos clínicos, incluyendo la información sobre los efectos positivos y negativos experimentados por los pacientes. Por lo tanto, los IECs permiten tener una visión mucho más profunda de la metodología y los resultados de un ensayo que otras fuentes de información.

En el pasado reciente, se podrían haber evitado un gran número varios incidentes de daños a pacientes si, en ese momento, los datos de los informes de los ensayos clínicos hubieran estado disponibles (Ver ejemplos en inglés en este enlace https://media.wix.com/ugd/01f35d_0f2955eb88e34c02b82d886c528efeb4.pdf).

Una compañía farmacéutica llevó a la Agencia Europea de Medicamentos a los tribunales para evitar la publicación de los documentos, citando problemas de confidencialidad comercial, a pesar de que la información comercialmente sensible se tacha (redacta) antes de que se publiquen los IECs (<https://haiweb.org/wp-content/uploads/2019/06/Clinical-Trials-in-the-EU-A-Roadmap-to-Greater-Transparency.pdf>).

Al fallar el juicio, el Tribunal de Justicia de la Unión Europea rechazó inequívocamente los argumentos a favor del secretismo.

El tribunal determinó que los IECs no están cubiertos por una "presunción general de confidencialidad" y que los CSR redactados no contienen información comercial confidencial.

La decisión también puede afectar el acceso a los IECs más allá de Europa, porque los IECs siguen un formato estandarizado a nivel mundial.

En todo el mundo, las compañías que quieren comercializar un nuevo medicamento deben presentar los IECs a los reguladores de medicamentos para su revisión, pero tradicionalmente esos reguladores han mantenido los IECs bajo llave.

La Agencia Europea de Medicamentos, al convertirse en el primer regulador mundial en otorgar acceso a los IECs, obtuvo el reconocimiento de los grupos de pacientes y de los grupos a favor de la transparencia. Recientemente, Canadá también ha comenzado a divulgar los CSRs. La FDA aún se niega a proporcionar acceso a estos informes.

En 2017, Cochrane, Transparencia Internacional y TranspariMED, recomendaron que los reguladores de todo el mundo permitieran acceder a todos los informes de ensayos clínicos que tienen. Más recientemente, 43 grupos de pacientes y de salud pública han pedido que se mantenga el acceso a los IECs en Europa.

En los siguientes enlaces hay más información sobre los informes de los ensayos clínicos y por qué son importantes. (<https://www.transparimed.org/single-post/2019/10/09/Access-to-information-on-medicines-sold-in-Europe-under-threat>), (<https://www.transparimed.org/single-post/2019/12/19/EMA-policy-clinical-study-reports>) (https://docs.wixstatic.com/ugd/01f35d_def0082121a648529220e1d56df4b50a.pdf). El texto completo de la decisión de la corte está disponible en este enlace (<https://curia.europa.eu/jcms/upload/docs/application/pdf/2020-01/cp200006en.pdf>).

EMA publica recomendaciones sobre el uso compasivo de Remdesivir

Sandra Pulido

El Global, 6 de abril de 2020

<https://elglobal.es/industria/la-ema-publica-recomendaciones-sobre-el-uso-compasivo-de-remdesivir/>

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha ofrecido recomendaciones sobre el uso compasivo de remdesivir (Gilead) en el tratamiento del Covid-19 (Ver https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead_en.pdf).

Los estudios in-vitro han demostrado que el antiviral es eficaz en el SARS-CoV-2, así como en los otros coronavirus; SARS-CoV y MERS-CoV. Actualmente, varios países de Europa, incluido España, han comenzado los ensayos clínicos con remdesivir en pacientes con Covid-19. El objetivo es estudiar el beneficio de esta terapia en aquellos que han desarrollado enfermedad respiratoria grave o moderada.

En este caso, Estonia, Grecia, los Países Bajos y Rumanía solicitaron la opinión del CHMP sobre las condiciones bajo las cuales se puede administrar remdesivir a través de un uso compasivo.

Restringido al uso hospitalario

La EMA expone que la administración de este fármaco debe estar restringido exclusivamente al uso hospitalario. Asimismo, toda nueva información que tenga un impacto directo en el uso del remdesivir debe ser comunicada inmediatamente al CHMP. De la misma forma, la compañía farmacéutica deberá presentar cada 6 meses un informe de actualización periódica de seguridad de la terapia.

Pacientes con ventilación mecánica

Remdesivir está indicado para el tratamiento de adultos con enfermedad por Covid-19 que requieran ventilación mecánica invasiva. Los pacientes deben tener más de 12 años y presentar una función renal adecuada. Serán excluidos aquellos pacientes que presenten hipersensibilidad a algunos de los principios

activos descritos en el fármaco, con evidencia de fallo multiorgánico o que formen parte de un ensayo clínico para Covid-19.

Riesgo/beneficio

Los pacientes positivos que desarrollan insuficiencia respiratoria grave presentan un riesgo de fallecimiento del 50%. La suposición de que remdesivir puede ser eficaz se basa principalmente en las pruebas llevadas a cabo en modelos animales con SARS-Cov y MERS-Cov. La administración antes o un día después de la infección experimental demostró una mayor eficacia clínica y virológica que la terapia con lopinavir / ritonavir con o sin interferón beta.

Estos resultados se unen a los datos de laboratorio in vitro que indican que los tres coronavirus son susceptibles a remdesivir con valores de CE50 inferiores a 1 µM (= aproximadamente 0.6 ug / mL).

Sin embargo, actualmente no hay datos de eficacia clínica para respaldar el uso de remdesivir. Por su parte, las investigaciones sí han detectado la hepatotoxicidad como un riesgo clínicamente identificado y el cual debe ser monitoreado.

Finalmente, la EMA destaca que, debido a la situación epidemiológica actual, las estimaciones apuntan a la generación rápida de nuevos datos en el contexto de los ensayos clínicos en curso y planificados.

El presidente del CHMO, Harald Enzmann, ha señalado que “los ensayos clínicos siguen siendo el estándar de oro para la recopilación de datos sólidos sobre la seguridad y la eficacia de los medicamentos en investigación, pero el CHMP reconoce la necesidad de un enfoque armonizado para el uso compasivo en la UE de remdesivir en pacientes que no son elegibles para su inclusión en ensayos clínicos”.

Dinamarca. El regulador danés contempla sanciones, incluyendo tiempo en prisión, para los patrocinadores de ensayos que no publican resultados (*Danish regulator eyes sanctions — including prison time — against trial sponsors that fail to post results*)

Ed Silverman

Statnews, 11 de marzo de 2020

<https://www.statnews.com/pharmalot/2020/03/11/denmark-clinical-trials-transparency-sanctions/>

Traducido por Salud y Fármacos

En su último esfuerzo por lograr una mayor transparencia en los ensayos clínicos, la Agencia Danesa de Medicamentos amenaza con aplicar sanciones, incluyendo multas y penas de prisión, contra las compañías farmacéuticas y universidades que no publiquen los resultados de sus estudios en una base de datos europea, como se les exige.

En Dinamarca, según la ley vigente, los patrocinadores de ensayos clínicos que no informen los resultados a tiempo pueden recibir multas o penas de prisión de hasta cuatro meses. Si bien algunos fabricantes de medicamentos y universidades respondieron a una advertencia recordatoria emitida el otoño pasado, la mayoría de los resultados de los ensayos aún no se han

publicado de la forma requerida, por lo que la agencia se acercará al fiscal para pedir sanciones.

En noviembre pasado, la agencia observó que solo el 24% de los patrocinadores no comerciales, como las universidades, habían publicado los resultados de los ensayos. Esto fue después de que la Agencia Europea de Medicamentos y los Jefes de las Agencias de Medicamentos, que representan a 40 países de la Unión Europea, emitieran una carta en julio pasado recordando a los patrocinadores de los ensayos que debían publicar los resultados. En ese momento, el cumplimiento entre la industria era mucho mayor, un 77%.

Durante los últimos meses, ha habido algunas mejoras. A fines del año pasado, se debían informar un total de 90 ensayos a la agencia danesa, pero faltaban algunos resultados. Ahora, sin embargo, los patrocinadores han publicado los resultados de 30 de esos ensayos. No obstante, la agencia se ha impacientado con el ritmo de las universidades y las empresas para cumplir con este requisito.

“Ya estamos planeando el proceso. Ya hemos enviado un recordatorio a los patrocinadores y si no cumplen, investigaremos su caso y actuaremos de acuerdo con nuestro plan”, escribió Lene Grejs Petersen, asesora principal de ensayos clínicos en la agencia, en una publicación de blog para TranspariMED, un grupo de defensa de la investigación sin fines de lucro que trabaja por lograr una mayor transparencia en los ensayos clínicos.

“Esperamos que las acciones que hemos tomado dentro del marco legal existente, y que tomaremos en el futuro, conduzcan a una mejora significativa en los informes de los ensayos. Sin embargo, creemos que no resolverán completamente el problema. Por lo tanto, hemos formado un grupo de trabajo para explorar otras posibilidades. Una vez que hayamos decidido cómo proceder, publicaremos los detalles en nuestro sitio web”.

"El enfoque de la Agencia Danesa de Medicamentos de combinar el apoyo y la orientación a los patrocinadores de ensayos con sanciones para aquellos que rompen las reglas es fantástico. En Europa hay algunos reguladores nacionales que brindan poco apoyo a los patrocinadores, y se niegan a pedir cuentas a las instituciones que traicionan la confianza de los participantes en el ensayo, dañan a los pacientes y socavan la salud pública”, nos escribió Till Bruckner, quien dirige TranspariMed.

"Afortunadamente, el ejemplo positivo de la Agencia Danesa de Medicamentos servirá como llamada de atención, no solo para los patrocinadores de ensayos en Dinamarca, sino también para los reguladores de todo el mundo. La era de la impunidad en la investigación médica está llegando rápidamente a su fin". Señaló que el cumplimiento sigue siendo deficiente en Alemania, Austria, Finlandia, Noruega, Suecia y el Reino Unido, donde un miembro del Parlamento también ha pedido sanciones.

De hecho, la última advertencia se produce en medio de una controversia sobre la transparencia en los ensayos clínicos.

Los investigadores sostienen que, sin acceso a datos específicos, los resultados de los ensayos no se pueden duplicar fácilmente, lo que impide tener una mejor comprensión de cómo podrían

funcionar los medicamentos. Y explican que esto, a su vez, puede afectar negativamente las decisiones de tratamiento y los costos de la atención médica. Sin embargo, los patrocinadores han dicho que divulgar ciertos datos comprometería la privacidad del paciente y podría perjudicar su posición competitiva.

El problema se ha repetido a lo largo de los años en ambos lados del Atlántico.

El mes pasado, por ejemplo, un juez de un tribunal de EE UU dictaminó que las universidades y los fabricantes de medicamentos y dispositivos deben cerrar una brecha de 10 años, y hacer que la información esté disponible públicamente. Un abogado estimó que los datos de hasta 1.000 ensayos tendrían que publicarse en ClinicalTrials.gov.

Una investigación de STAT de 2015 informó que las agencias gubernamentales de investigación habían malinterpretado una ley que les exigía recopilar y publicar datos de ensayos clínicos y, consecuentemente hay cientos de inconsistencias en la forma en que las principales universidades informan los datos de los ensayos. Los Institutos Nacionales de Salud sostuvieron que las regulaciones de 2017, que todavía no estaban disponibles, ofrecen "una base más firme para tomar medidas de cumplimiento" contra las instituciones que no informen, pero nunca han amenazado o retenido los fondos de las becas. Y la FDA nunca ha impuesto una multa por no informar un resumen de los resultados y los datos de efectos secundarios.

Hace un año, un análisis encontró que, durante los últimos dos años, varias de las universidades más prestigiosas de EE UU no han dado a conocer los resultados de casi un tercio de cientos de ensayos clínicos, a pesar de ser un requisito de la ley federal. Según Universities Allied for Essential Medicines, una organización dirigida por estudiantes que se preocupa por el acceso a los medicamentos y TranspariMED no se habían publicado los resultados del 31%, o 140, de 450 ensayos cuyos resultados debían haberse divulgado en registros públicos, de acuerdo a los requisitos de transparencia en la Ley de Enmiendas de la FDA.

Mientras tanto, hace dos meses, el Tribunal de Justicia de Europea se puso del lado de la Agencia Europea de Medicamentos en su intento de proporcionar acceso a los datos de los ensayos. El tribunal estaba revisando las apelaciones presentadas por dos fabricantes de medicamentos que afirmaban que una mayor transparencia socavaría sus secretos comerciales. Se consideraba que estos casos eran un reto a las reglas de EMA, así como a la política que permite que la agencia publique ciertos datos de ensayos clínicos, mientras negocia con las empresas la información que se debe ocultar (redactar).

En el Reino Unido, el verano pasado, el presidente del Comité de Ciencia y Tecnología del Parlamento, renovó un llamado a sancionar a las compañías y a las universidades que no den a conocer los resultados. El año anterior, el mismo legislador emitió un informe abrumador criticando la falta de transparencia e instó a la Autoridad de Investigación Sanitaria del Reino Unido a hacer cumplir las normas e imponer sanciones a los patrocinadores e investigadores. Posteriormente, la Autoridad de Investigación Sanitaria realizó "consultas" para diseñar una estrategia de transparencia, pero no ha publicado nada.

Sin embargo, Bruckner nos escribió que se espera que el Reino Unido anuncie su estrategia de transparencia en las próximas semanas y controlará considerablemente la supervisión del gobierno sobre el registro de ensayos y la presentación de informes de resultados. La Autoridad de Investigación Sanitaria no pudo ser contactada para hacer comentarios.

España. La Agencia del Medicamento oculta pruebas a Avite desde hace 17 años

José Riquelme
AVITE Asociación Española de Víctimas de Talidomida, 25 de febrero de 2020
<https://www.avite.org/la-agencia-del-medicamento-oculta-pruebas-a-avite-desde-hace-17-anos/>

Desde hace 17 años, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS, viene sistemáticamente ocultando datos, información y documentos a AVITE.

Parte de esa documentación que se nos niega y que nos llegó tarde y a través de un investigador alemán, que a su vez se la había proporcionado la AEMPS en tan solo un mes, podía haber sido trascendental en nuestro proceso judicial contra la farmacéutica alemana Grünenthal.

¿Qué pruebas y documentos oculta la Agencia del Medicamento a AVITE desde hace 17 años y por qué?

La Asociación desde hace 17 años, le viene requiriendo por escrito una serie de documentos, datos y expedientes trascendentales para el conocimiento del pasado de la historia de la talidomida en España, y esta, por sistema, o no contesta, o cuando contesta lo hace sesgadamente, aportando datos incompletos, o diciendo que los documentos tienen carácter o catalogación de confidencialidad o de Protección de Datos, a pesar de que la mayoría de ellos, tienen 70 u 80 años o más.

Sin embargo, el investigador alemán y afectado de talidomida el señor Ludger Wimmelbürker en 2016 solicitó una serie de documentos a la Agencia, y en pocas semanas se los proporcionaron.

Los ciudadanos que deberíamos poder disponer de la ayuda incondicional de las Instituciones que mantenemos más que generosamente, nos vemos condenados a conocer solo y exclusivamente aquellas cosas que la administración considera que es para lo que estamos cualificados.

La información vital, la que de verdad demuestra muchas cosas, muchas intrigas, muchas infracciones, nos es negada argumentando cualquier tecnicismo más que cuestionable, o en su defecto, se nos dilata su entrega en el tiempo de manera deliberada y pernicioso.

Todos los datos que la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) atesora en materia de medicamentos de uso humano son, o deberían ser de uso público, toda vez que público debería ser el proceso que coloca cualquier medicamento en el mercado. Y además por ellos supervisado y "supuestamente" bendecido, sin efectos nocivos graves para sus consumidores finales.

La Asociación de Víctimas de Talidomida de España (AVITE) lleva 17 años nada menos, tratando de obtener el dossier completo de los medicamentos con Talidomida vendidos en España, su proceso de control, su registro, su retirada...

La Asociación de Víctimas de Talidomida de España (AVITE) lleva 17 años, nada menos, tratando de obtener el dossier completo de los medicamentos con Talidomida vendidos en España, su proceso de control, su registro, su retirada, etc. etc.

En 17 años de constantes cruces de cartas, los datos nos son revelados como si de limosna se tratara, y para más vergüenza nacional, se los entregan rápidamente y perfectamente inventariados en solo una semana a un investigador alemán. Solo una semana.

El último ejemplo de deliberada ineficacia viene desde febrero de 2,019, hace un año, en que AVITE solicitó a la AEMPS por escrito los expedientes de solicitud de registro de los medicamentos con Talidomida en España. La legislación vigente en aquella época exigía a la Dirección General de Sanidad lo siguiente:

“Para obtener el registro de una especialidad extranjera, se solicitará de la Dirección General de Sanidad, acompañando al impreso tres ejemplares del producto y los mismos modelos, pruebas y fórmulas a que se refiere el artículo anterior para los nacionales.

La instancia deberá ir firmada por el autor extranjero, el preparador nacional, si se elabora en España, o el farmacéutico que la garantice, certificando al dorso la cualidad profesional del solicitante, la autoridad sanitaria competente para ello en el país de procedencia...”

Y AVITE desea conocer, -y así se lo ha pedido a la AEMPS- los nombres de las personas que avalan esos productos, tanto de la autoridad alemana, cómo de la española, así como del farmacéutico que la garantizaba.

En una palabra, el Documento 1º que iniciaba cualquier solicitud de registro sanitario de la época para un producto farmacéutico.

En octubre de 2,019 la AEMPS nos dijo que nunca habían recibido nuestra carta escrita, error por nuestra parte por mandarla a un organismo público sin el oportuno registro (pero casual ¿Verdad?)

En octubre de 2,019 por registro electrónico y con la firma digital de AVITE se volvió a presentar ante la AEMPS la misma carta con la misma solicitud.

En enero de 2,020 ante nuestra reclamación telefónica, nos dicen que nadie nos atiende personalmente ni por teléfono, y que solo se pueden presentar reclamaciones y peticiones por vía mail, acto que realizamos de inmediato. A día de hoy, AVITE no ha recibido ninguna respuesta por parte de dicha Agencia. Más de un año y nadie sabe, ni quiere saber nada.

El 19 de noviembre de 2,015 el investigador alemán y afectado de talidomida Ludger Wimmelbücker solicita a la AEMPS en nombre del Instituto de Historia de Medicina de Berlín, un

dossier completo de los medicamentos con Talidomida que obran en el archivo de la Agencia.

El 25 de enero de 2,016, en apenas solo 1 mes, la AEMPS le envía al investigador alemán Wimmelbücker un dossier completo, (jamás conocido por AVITE) donde hay información que podría haber sido vital para el desarrollo de nuestro proceso judicial contra Grünenthal en España, pero no pudo ser, porque a AVITE nunca se le proporcionó.

Tomen muy buena nota

El 25 de enero de 2,016, apenas un mes más tarde (y con las navidades de por medio) la AEMPS le envía al investigador alemán Wimmelbücker un dossier (jamás conocido por AVITE) donde hay información que podría haber sido vital para el desarrollo de nuestro proceso judicial en España, pero no pudo ser, porque a AVITE nunca se le proporcionó. Tomen muy buena nota.

El 11 de abril de 2,016 nuestro buen amigo Wimmelbücker (gracias a Dios conocido de AVITE) solicita ampliar aún más la información recibida, y 10 días más tarde, solo 10 días más tarde la AEMPS le envía al investigador, el dossier que le había enviado a AVITE tras años de constantes cartas de solicitud de la Asociación (AÑOS).

Ambas cartas son firmadas de puño y letra por la directora de la AEMPS del momento, léase Doña Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga.

¿Un dossier 15 días y el impreso de solicitud más de 1 año?
¿Prioriza la AEMPS su trabajo para Alemania que para España?
Sea cual fuere la realidad de los hechos, AVITE continúa sin tener la información solicitada y a la que considera tiene derecho.

AVITE entiende que no se vulnera ninguna legislación de protección de datos ni de confidencialidad, toda vez que hablamos de documentos de finales de los años 50, donde ni se había soñado aún con la Ley de Protección de Datos.

Ante esta penosa situación, AVITE ha decidido enviar una carta semanal a la AEMPS dirigida a su Directora Dña. Mª Jesús Lamas Díaz, así como a su lugarteniente y fiel lacayo Jefe de la Sección de Medicamentos de Uso Humano, D. Cesar Hernández García para ver si el tesón del que reclama su derecho les sonroja ligeramente.

O si por el contrario la Agencia y las personas y “profesionales” que están a los mandos de esta, mantienen su dolosa actitud de estos últimos 17 años, donde los directores han variado, pero nunca el fiel arlequín que protege la información para soltarla, o no, según las instrucciones del Señor Feudal que NO paga su salario.

13 meses para aportar un papel de archivo sonrojarían a cualquiera, y no encaja en la recurrente Ley de Transparencia de la que tanto hacen gala sus diseñadores, pero esta es la verdad, y como tal se la hemos contado, y se la vamos a seguir contando en el futuro.

La carta saldrá semanalmente hasta recibir lo solicitado, aunque la papelera sea su destino final designado por los responsables de

la AEMPS, a los que no desearemos que Dios les hubiera regalado un hijo, padre o hermano afectado por Talidomida, hecho que seguramente les hiciese un poco más eficaces, solo un poco.

Otro director de la Agencia del Medicamento que ninguneó a AVITE años atrás fue Carlos Lens Cabrera (Secretario General de la Agencia en 2004).

Por último, un dato a destacar: el presidente de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, es D. Faustino Blanco, que casualidades del destino, es igualmente y en el recae el cargo de Secretario General de Sanidad. Tomen también muy buena nota de ello.

Salud y Fármacos escribió a Dña. M^a Jesús Lamas Diaz directora de la AEMPS por si quería hacer algún comentario, pero seis semanas más tarde no hemos recibido respuesta.

EE UU y Canadá

La FDA y sus reformas

Salud y Fármacos, 10 de abril de 2020

Se acaba de publicar un artículo que resume todas las reformas a la FDA, desde su creación, y sus repercusiones en la regulación de los medicamentos. Tanto el artículo [1] como la editorial que lo acompaña [2] son de acceso libre y de lectura obligada para los interesados en estos temas.

Los autores del artículo analizaron toda legislación y regulaciones de la FDA (1962-2018); las bases de medicamentos aprobados por la FDA, incluyendo la de los medicamentos nuevos (1984-2018), la de los genéricos (1970-2018), los biológicos (1984-2018) y las vacunas (1998-2018); los programas especiales de aprobación y desarrollo de medicamentos (Orphan drug [1984-2018]; Fast-Track [1988-2018]; revisión prioritaria y sus predecesores [1984-2018]; aprobación acelerada [1992-2018]; innovadores o breakthrough [2012-2018], acceso ampliado [2020-2017] and Risk Evaluation and Mitigation Strategies [2008-2018]; y los pagos a la FDA realizados por la industria. A continuación, resumimos los hallazgos más destacados.

La FDA y las reformas legislativas

1906 – La Ley Pure Food and Drug Act. Esta ley se aprobó para acabar con el uso inadecuado de los medicamentos de venta libre que podían incluir ingredientes peligrosos, no revelados, como opio, alcohol o cocaína. Sólo exigía que las etiquetas incluyeran todos los ingredientes.

1932 – La Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (Food Drug and Cosmetic Act). Se exige que los medicamentos demuestren no ser tóxicos, no hay que demostrar eficacia, y se pueden comercializar si la FDA no se pronuncia en contra en un periodo de 60 días.

1962 – La Enmienda a los Medicamentos de Kefauver-Harris (Kefauver-Harris Drug Amendments). En respuesta a la crisis de la talidomida, el Congreso exige formalmente que antes de comercializar un medicamento se compruebe su eficacia.

1983 – La Ley de Medicamentos Huérfanos (Orphan Drug Act) Crea incentivos para el desarrollo de medicamentos para enfermedades huérfanas (aquellas que afectan a menos de 200.000 personas en EE UU).

1984 – La Ley de Solicitud Abreviada de Medicamentos Nuevos de Hatch-Waxman (Hatch Waxman Abbreviated New Drug Application Act). Establece la vía abreviada para la aprobación

de productos genéricos. Ha facilitado el desarrollo de la industria de genéricos.

1987 – Expanded Access, o acceso ampliado.

1988 – Fast Track. Un programa para acelerar el desarrollo, la evaluación y comercialización de terapias nuevas para problemas graves de salud que ponen en peligro la vida, entre otras cosas elimina la necesidad de hacer ensayos clínicos Fase III.

1992 – Las cuotas de recuperación para los medicamentos de venta con receta (Prescription Drug User Fee Act o PDUFA). El Congreso autoriza a la FDA a cobrar cuotas a la industria para financiar la revisión de los medicamentos. Posteriormente se amplía y se exige el pago de cuotas por la revisión de dispositivos médicos (2002), biosimilares (2012) y genéricos (2012).

1992 – Accelerated approval o aprobación acelerada. Un programa para acelerar el desarrollo y la comercialización de terapias nuevas para combatir enfermedades graves que ponen en peligro la vida. Permite que las solicitudes de comercialización incluyan únicamente medidas indirectas de impacto que puedan razonablemente predecir que aportan ventajas clínicas.

1992 – Revisión Prioritaria (Priority Review) –Como parte de PDUFA, la FDA se compromete a completar el primer ciclo de revisión de productos convencionales en 12 meses (en 2002 se reduce a 10) y los productos prioritarios en 6 meses.

2002 – La Ley de cuotas de recuperación para los dispositivos médicos (Medical Device User Fee Act o MDUFA)

2003 – La Ley de investigación en pediatría (Pediatric Research Equity Act o PREA). Exige que las nuevas solicitudes de comercialización incluyan datos pediátricos, a no ser que la FDA los exima.

2007 – Estrategias de evaluación y mitigación de riesgos Evaluacion (Risk Mitigation and Evaluation Strategies REMS). Autoriza a la FDA a restringir la distribución de medicamentos nuevos de alto riesgo en ciertos establecimientos o por ciertos médicos, o a tomar otras medidas para asegurar que los beneficios de los medicamentos compensan sus riesgos.

2010 – Competencia entre los precios de biológicos e innovación (Biologics Price Competition and Innovation). Crea una vía parecida al Hatch-Waxman Abbreviated New Drug Application para los productos biológico.

2012 – La Ley para generar ahora incentivos para los antibióticos (Generating Antibiotic Incentives Now conocida como GAIN Act), La Ley de cuotas de recuperación para los medicamentos genéricos (Generic Drug User Fee Act GDUFA), La Ley de cuotas de recuperación para los biosimilares (Biosimilar User Fee Act o BsUFA). La ley GAIN autoriza 5 años de extensión a los 3, 5, y 7 años de exclusividad no relacionada con las patentes que ya tenían ciertos antibacterianos y antifúngicos.

2012 – La Ley de seguridad e innovación y la designación de producto innovador (Safety and Innovation Act – Breakthrough Therapy Designation). Se puede otorgar esta designación a los medicamentos nuevos que en estudios preliminares demuestran que, comparado con los otros productos comercializados, aportan beneficios significativos. La FDA tiene que revisar estos productos en plazos más cortos que los productos convencionales.

2016 – La Ley de Curas del Siglo 21 (21st Century Cures Act). Autoriza fondos para Prescription Medicine Initiative y para Cancer Moonshot; estimula el uso de las opiniones de los pacientes sobre el desempeño de los medicamentos, el uso de medidas indirectas de impacto, la aprobación de medicamentos en base a evidencia de la práctica clínica (real world evidence o RWE), y crea una vía para la aprobación de antibióticos testados en poblaciones reducidas, entre otras cosas.

Las cuotas de recuperación

En 1962 se exigió que la FDA aprobara la comercialización de los medicamentos, pero no tenía los suficientes recursos y a principios de 1980s estaban tardando 30 meses en otorgar los permisos de comercialización. La epidemia de VIH/Sida logró que los activistas se movilizaran y en 1992 se aprobó la ley que exige a la industria que pague cuotas e impone plazos (originalmente 12 meses que en 2002 se redujeron a 10) para que la FDA revise las solicitudes de comercialización de los nuevos medicamentos. A la vez, los medicamentos que la FDA considerara que podrían representar un avance importante tenían que revisarse en un periodo de 6 meses (accelerated approval). Este programa se ha ido renovando y ampliando cada 5 años. En 2002 se amplió para incluir a los dispositivos, y en 2012 se incluyeron los genéricos y biosimilares. El monto de las cuotas también ha ido en aumento.

En 2017, los gastos de la FDA en la regulación de medicamentos y biológicos para uso humano alcanzaron los US\$1.550 millones y el 79% procedieron de los pagos de las industrias.

Períodos para la aprobación

La mediana del tiempo que la FDA invierte en revisar los medicamentos estándar y las solicitudes prioritarias ha ido disminuyendo: de 2,8 años en 1986-1992, a 1,5 años en 1993-2005, y 1,2 años 2006-2017. En 2018 la mediana fue de 10,1 meses para las solicitudes estándar (n=79) y 7,6 meses para las revisiones prioritarias (n=43).

La proporción de medicamentos que se someten a revisión prioritaria ha ido aumentando desde 1992. Cuando la FDA rechazaba la aprobación de un medicamento durante el primer ciclo de revisión tenía que escribir una carta de respuesta explicando detalladamente todas las deficiencias que el fabricante debía solventar antes de volver a presentar su

solicitud. Entre 2011 y 2014, la FDA aprobó en 77% de un total de 137 medicamentos durante el primer ciclo de revisión, entre 2015 y 2018 aprobó el 90% de 172 solicitudes durante el primer ciclo.

Requisitos de evidencia

La ley exige, desde 1962, que la industria demuestre la eficacia del medicamento en ensayos apropiados y bien controlados, pero este requisito se ha ido flexibilizando. En 1962 se solía exigir la presentación de datos de dos investigaciones “apropiadas y bien controladas”, porque se asumía que un solo ensayo podía incluir sesgos sistemáticos no detectados.

En 1997 el Congreso legitimó lo que la FDA había estado haciendo informalmente, en algunas circunstancias exigir resultados de un solo ensayo clínico, por ejemplo, cuando había datos favorables de la práctica clínica (en poblaciones no relacionadas con el ensayo), o cuando un estudio multicéntrico muy bien diseñado y realizado aportaba datos muy convincentes y estadísticamente significativos.

La proporción de medicamentos nuevos aprobados en base a evidencia de dos ensayos clínicos se ha ido reduciendo de 80,6% entre 1995-1997 a 52,8% en 2015-2017, para un total de 124 y 106 aprobaciones, respectivamente, sin grandes cambios en el número total de pacientes inscritos (774 vs 816). Durante los mismos periodos, la proporción de medicamentos aprobados en base a como mínimo un ensayo clínico con un comparador activo (en lugar de datos históricos o placebo) se redujo de 44% (177/401) a 29% (74/253); y la proporción de aprobados sin haber presentado estudios aleatorios, es decir, en base a intervenciones con un solo brazo, sin grupo control, aumentó de 4% (5/124) a 17% (18/106).

El acceso ampliado

En los 1990s, con la epidemia del VIH/Sida se empezó a permitir, bajo ciertas condiciones, el acceso de pacientes muy enfermos a medicamentos experimentales. Es lo que se conoce como uso compasivo. La FDA aprueba la mayoría de estas solicitudes, pero los fabricantes pueden negar el acceso de los pacientes, porque tienen que venderlos a un costo marginal e informar a la FDA sobre los eventos adversos. Desde 2014, tanto el gobierno federal como los estatales han aprobado leyes que facilitan “el derecho a intentar (right to try)” con el objetivo de ampliar el acceso sin necesidad de involucrar a la FDA, pero hasta el momento no han surgido el efecto que se esperaba.

Las solicitudes de medicamentos para uso compasivo que ha recibido la FDA han ido en aumento, de una media anual de 1165 en 2010-2013, se ha pasado a una media anual de 1745 en 2014-2017. La FDA aprobó el 98% y el 99% de estas solicitudes en unos pocos días. Sin embargo, un análisis de los medicamentos para uso compasivo solicitados entre 2010 y 2014 demostró que solo el 40% de los 408 medicamentos habían recibido el permiso de comercialización el 30 de septiembre de 2015.

Desarrollo y aprobación rápida

La industria y los grupos de defensa de los pacientes se han estado quejando de que los requisitos impuestos por la FDA desde 1962 atrasan y encarecen el proceso de desarrollo de medicamentos. Consecuentemente, la FDA y el Congreso han

ido reduciendo los requisitos. Por ejemplo, la ley de medicamentos huérfanos de 1983 reconoce que los medicamentos para enfermedades huérfanas (las que afectan a menos de 200.000 personas en EE UU) no se pueden testar de la misma forma que los medicamentos convencionales. Esta ley permite aprobar medicamentos sin hacer ensayos aleatorizados y además otorga a los fabricantes becas, ventajas fiscales y 7 años de exclusividad en el mercado – no vinculados a la patente.

Además, hay otros tres programas de aprobación rápida. La vía de aprobación rápida o Fast Track de 1987, que permite comercializar medicamentos en base a resultados de ensayos Fase II. La aprobación acelerada de 1992 permite aprobar medicamentos solo con datos de impacto en medidas indirectas, aunque exige estudios de poscomercialización. El programa de medicamentos “innovadores” o breakthrough de 2012 es parecido al programa de aprobación rápida y permite aprobar medicamentos en base ensayos clínicos más pequeños que se completen más rápidamente. La ley de Curas del Siglo 21, dice que hay que maximizar el uso de estas vías rápidas.

La proporción de medicamentos aprobados a través del programa de medicamentos huérfanos ha pasado de 18% (55/304) en 1984-1995, a 22% (83/379) en 1996-2007, a 41% (154/380) en 2010-2018. Estos ensayos han sido de menor tamaño que los de los medicamentos convencionales (mediana de 96 vs 290 participantes), con menos probabilidades de ser aleatorizados (30% vs 80%) y de doble ciego (4% vs 33%); y era más probable que utilizaran como medida de impacto la respuesta de la enfermedad (68% vs 27%) en lugar de la supervivencia (8% vs 27%).

Los medicamentos aprobados por la vía acelerada (Fast Track) han ido el aumento, constituían el 11% en 1989-1998, el 18% en 1999-2008, y el 34% en 2009-2018. Los medicamentos autorizados por el programa de aprobación acelerada fueron el 9% entre 1992-2001, y pasaron a ser 11% en 2002-2010, y 13% de 2011-2018. El 27% de los medicamentos aprobados entre 2014 y 2018 habían recibido la designación de medicamentos “innovadores”. Este último programa redujo considerablemente el periodo de desarrollo, de 8 a 4,8 años; sin embargo, el 52% de estos medicamentos aprobados entre 2013 y 2016 solo presentaron datos de estudios de Fase II, el 45% solo incluyeron resultados de un ensayo, y el 42% no utilizaron un control (ni producto activo ni placebo).

En conjunto, entre 1986-1996, el 42% de los medicamentos calificaron para algún tipo de aprobación rápida; entre 1997-2007 lo hicieron el 51%, y entre 2008-2018 el 64%.

Los genéricos y biosimilares

Los cambios regulatorios han permitido que el número de productos genéricos aprobados anualmente haya ido aumentando: en el periodo 1970-1984 se aprobó una mediana de 136 productos genéricos, en el 1985-2012 la mediana fue de 284 y en 203-2018 de 588. La proporción de recetas que se surten con genéricos ha pasado de ser 9% en 1970, a 43% en 1996 y 90% en 2017. El uso de genéricos durante los últimos 10 años se estima que ha ahorrado al sistema de salud de EE UU 1 billón de dólares.

El 29% de los medicamentos aprobados en 2028 eran biológicos. La ley de Innovación y Competencia de Precios para los Biológicos (2010) permite que la FDA utilice una vía simplificada o abreviada para la aprobación de los biosimilares. El primer biosimilar se aprobó en 2015, y hasta junio de 2019 la FDA había aprobado 20 para 9 medicamentos diferentes.

Periodos de exclusividad en el mercado

La ley de Hatch-Waxman, que favorece la aprobación de genéricos, compensó a la industria innovadora con “patent term restoration” es decir, la posibilidad de extender la patente de un medicamento por hasta cinco años siempre y cuando el tiempo transcurrido entre recibir la aprobación de la FDA y la caducidad de la patente no superara los 14 años, para subsanar el tiempo de protección de la patente perdido en los ensayos clínicos y en el proceso regulatorio. Además, esta ley, estableció otros mecanismos para otorgar exclusividad en el mercado, por ejemplo, impide que un competidor registre un genérico hasta que hayan transcurrido al menos cuatro años desde la aprobación del producto original.

La ley de medicamentos huérfanos otorga siete años más de exclusividad en el mercado. En 1997, el Congreso decidió otorgar 6 meses adicionales de patente a las compañías que hicieran ensayos clínicos en población pediátrica. La ley de Innovación y Competencia de Precios para los Biológicos otorgó 12 años de exclusividad para los biológicos. La ley que incentiva la investigación de antibióticos otorga cinco años adicionales de exclusividad. Como todas estas extensiones, menos los 6 meses por investigar en niños, se aplican de forma concurrente al periodo de protección de patentes, el periodo medio de exclusividad en el mercado de los medicamentos ha sido de unos 13,5 años desde 1990.

Una revisión de los 170 medicamentos más vendidos cuya exclusividad en el mercado caducó en 2010-2012 documentó que el 49% se habían beneficiado de “patent term restoration”, extendiendo su exclusividad en el mercado por 2,75 años. Entre 2012 y 2017, la FDA otorgó 5 años de exclusividad a 12 productos a través del programa de incentivos para investigar antibióticos. Entre 1998 y 2018, 248 medicamentos recibieron 6 meses adicionales de exclusividad por haber incluido a pacientes pediátricos.

Poscomercialización

Los patrocinadores de los medicamentos que reciben una aprobación acelerada tienen que realizar ensayos poscomercialización para confirmar los beneficios de esos productos; la ley de 2003 que incentiva la investigación en pediatría también permite que se exijan estudios poscomercialización. Además, la industria se puede comprometer a hacer estudios poscomercialización. En general, la industria ha sido lenta en cumplir con los requisitos y con sus propias promesas.

Estrategias de evaluación y mitigación de riesgos

En 2007, El Congreso autorizó a la FDA a exigir la presentación de un plan de evaluación y mitigación de riesgos cuando solicitan la comercialización de medicamentos de alto riesgo que bien utilizados pueden aportar beneficios. La FDA también puede exigir la presentación de estos planes para medicamentos que ya están comercializados, y pueden aplicarse tanto a los

medicamentos de marca como a los genéricos. Estos planes pueden incluir: (1) la distribución de una guía para los consumidores; (2) un plan de comunicación con los prescriptores y el personal de salud; y (3) diversos elementos para asegurar que se van a utilizar apropiadamente (por ejemplo, que el paciente se inscriba en un registro que mantenga un médico o un farmacéutico).

Estos planes han servido para limitar la prescripción de medicamentos de alto riesgo y la prescripción fuera de indicación.

La editorial de Sharfstein [2] afirma que el artículo describe una FDA que gestiona muchos programas superpuestos, que ha flexibilizado los criterios de revisión, y que ofrece incentivos muy generosos. Propone cuatro reformas:

1. El Congreso y la FDA deberían revisar los programas de revisión rápida y tratar de racionalizarlos. Por ejemplo, se ha abusado del programa de medicamentos huérfanos, para eludir la competencia. También deberían revisar los requisitos para que las nuevas moléculas califiquen para el programa de revisión acelerada o de medicamento innovador, para asegurar que los nuevos productos ofrecen nuevas alternativas a los pacientes.
2. La FDA debe fortalecer su vigilancia del cumplimiento de los requisitos y compromisos poscomercialización. También debe mejorar el manejo de los programas de evaluación y mitigación de riesgos.
3. El Congreso debería recalibrar los programas que amplían el periodo de exclusividad en el mercado de ciertos medicamentos. Por ejemplo, los beneficios para las empresas que hacen estudios en población pediátrica representan un costo adicional para el sistema de salud de US\$6 por cada US\$1 que invierte la industria. También deben favorecer el acceso a los biosimilares.
4. El Congreso debería ofrecer incentivos de patentes y precios para acelerar la génesis de evidencia definitiva sobre la eficacia de los medicamentos. Por ejemplo, los precios de los medicamentos que no han demostrado eficacia clínica deberían mantenerse más bajos hasta que la demuestren.

Estas sugerencias mejorarían la eficacia y la eficiencia de la agencia, mejoraría el acceso a productos de calidad y protegería mejor a los pacientes.

Referencias

1. Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS. FDA Approval and Regulation of Pharmaceuticals, 1983-2018. *JAMA*. 2020;323(2):164-176. doi:10.1001/jama.2019.20288
2. Sharfstein JM. Reform at the FDA—In Need of Reform. *JAMA*. 2020;323(2):123-124. doi:10.1001/jama.2019.20538

Permisos de comercialización en base a datos de la práctica clínica

Salud y Fármacos, 9 de abril de 2020

La FDA ha manifestado interés en aprobar medicamentos nuevos en base a datos de la práctica clínica. Tradicionalmente, para

otorgar los permisos de comercialización se exigían datos de eficacia procedentes ensayos clínicos aleatorizados, y la información de la práctica clínica se utilizaba en los estudios de seguridad poscomercialización.

Raphael et al [1] analizan el caso de tres medicamentos que la FDA aprobó recientemente en base a datos de la práctica clínica: el blinatumomab para tratar a los adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de los linfocitos B (PLB) sin cromosoma Filadelfia (Ph) recurrente o refractaria; avelumab para el tratamiento del carcinoma de células de Merkel metastásico en mayores de 11 años; y el palbociclib para el carcinoma de mama, HER-2 negativo, positivo para el receptor de estrógenos.

El blinatumomab se aprobó en 2014, en base a los resultados de un ensayo clínico de Fase II, de un solo brazo, en el que participaron 189 pacientes, obteniendo una tasa de remisión completa o parcial con recuperación hematológica de 43%. Para apoyar la solicitud se presentaron datos históricos de 694 pacientes tratados entre 1990-2013 que tuvieron una tasa de remisión completa de 24%. Un ensayo clínico aleatorizado de fase III que se realizó tras esta aprobación acelerada demostró que los pacientes tratados con blinatumomab tenían una mayor tasa de supervivencia que los que recibieron el tratamiento estándar.

En este caso, el ensayo clínico confirmatorio se realizó adecuadamente y corroboró la eficacia del tratamiento. Pero pudiera no haber sido así. Esto preocupa porque muchos de los ensayos clínicos confirmatorios que solicita la FDA no se hacen, o pueden tardar años en completarse, y es posible que haya muchos medicamentos nuevos que aparenten ser efectivos porque se han comparado a controles históricos de calidad dudosa. En base a este ejemplo, los autores concluyen que la evidencia de la práctica clínica puede utilizarse para apoyar la aprobación condicional de un medicamento, pero se requieren ensayos clínicos aleatorios que confirmen su eficacia, y como precondition para la aprobación de estos medicamentos se debería exigir que el patrocinador hubiera iniciado estos ensayos.

La FDA aprobó el avelumab por la vía acelerada en 2017, a partir de datos de historias clínicas electrónicas. La solicitud de comercialización incluía resultados de un ensayo Fase II, de un solo brazo, en el que participaron 88 pacientes procedentes de 35 centros oncológicos. En ese ensayo se obtuvo una tasa de respuesta de 33%, y una duración igual o superior a 6 meses en el 86% de ellos. La solicitud incluyó datos comparativos de una base histórica de expedientes médicos de un grupo de oncólogos de EE UU. Esta base histórica constaba de 14 pacientes con cáncer metastásico de células de Merkel en los que había seguido avanzando la enfermedad tras la primera quimioterapia y cuya respuesta a la segunda quimioterapia había sido de 29%, y en ninguno de ellos persistió un mínimo de seis meses. Llama la atención que la FDA considerara que estos 14 pacientes constituyen un grupo control apropiado.

En el caso del avelumab, la FDA exigió otro estudio de un solo brazo, con control histórico, con pacientes con cáncer metastásico de células de Merkel que no hubieran recibido ningún tipo de quimioterapia. Según los autores este ejemplo revela como la gran confianza que se ha depositado con la

inmunoterapia se utiliza para justificar la invalidez de la *equipoise*. Los autores dudan de que la FDA hubiera aprobado otro tipo de quimioterapia, menos tóxica para tratar el cáncer metastásico de células de Merkel con evidencia similar a la utilizada para aprobar el avelumab. El estudio confirmatorio no debería tener los mismos problemas metodológicos que el original. Los estándares para aprobar inmunoterápicos deberían ser los mismos que se utilizan para otras quimioterapias.

En abril 2019, la FDA aprobó una solicitud para ampliar el uso de palbociclib a los hombres, en base a datos procedentes de tres bases comerciales de datos: IQVIA insurance database, the Flatiron Health Breast Cancer Center Database, y Pfizer Global Safety Database. Los datos de IQVIA mostraban que 37 pacientes habían recibido tratamiento de primera línea con palbociclib y letrozole durante 8,5 meses comparado con 214 hombres que recibieron tratamiento con letrozole durante 4,3 meses. Además, 10 pacientes habían recibido tratamiento de segunda línea durante 2,7 meses con palbociclib y fulvestat y 24 solo un mes de tratamiento con fulvestat [2]. Hasta ahora se desconoce la supervivencia general o la supervivencia libre de progresión de estos dos grupos. Los datos de seguridad se obtuvieron de la base de datos de Pfizer y de una búsqueda en la base de datos de la FDA. Como estos informes no incluyen muchos detalles, se utilizaron datos generales de seguridad para calcular el riesgo de palbociclib en los hombres.

Se justifica el uso de datos de la práctica clínica diciendo que hay pocos casos de cáncer de mama en hombres, pero en realidad se han hecho ensayos clínicos aleatorizados para probar tratamientos de cánceres con incidencias similares a las del cáncer de mama en hombres (que es de 1,06 por 100.000 al año), por ejemplo, FIRM-ACT (para el adenocarcinoma avanzado, son incidencia anual de 0,7 por millón) o ALLIANCE para cáncer desmoide (2-4 por millón al año).

Los autores concluyen diciendo que los datos de la práctica clínica pueden contribuir a acelerar la aprobación de medicamentos nuevos o para nuevas indicaciones, pero es una apuesta riesgosa, pues pueden generar inseguridad sobre la certeza de los beneficios que estos productos ofrecen a los pacientes. Preocupa que la FDA apruebe medicamentos en base a series de casos con 14 y 24 pacientes. Los pacientes necesitan acceder oportunamente a los tratamientos que hayan demostrado que pueden mejorar su calidad y/o cantidad de vida.

Referencia

1. Raphael, M.J., Gyawali, B. & Booth, C.M. Real-world evidence and regulatory drug approval. *Nat Rev Clin Oncol* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0345-7>
2. Suparna Wedam, Lola Fashoyin-Aje, Erik Bloomquist, Shenghui Tang, Rajeshwari Sridhara, Kirsten B. Goldberg, Marc R. Theoret, Laleh Amiri-Kordestani, Richard Pazdur and Julia A Beaver FDA Approval Summary: Palbociclib for Male Patients with Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* October 24 2019 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2580

Los resultados de los ensayos clínicos, la FDA y los NIH *Salud y Fármacos*, 10 de abril de 2020

Hace 20 años que el gobierno de EE UU solicitó a la industria y a las universidades que publiquen los resultados de los ensayos

clínicos en una base federal para que los médicos y los pacientes puedan comprobar que son seguros y eficaces. En el 2007, se aprobó una ley que obliga a informar los resultados y en el 2017, la FDA y los NIH aprobaron “la norma final (final rule)” que clarifica las expectativas de la ley y el monto de las multas para los que la violen. Esta norma final entró en vigor el 18 de enero de 2018 [1].

Science [1], analizó 4.768 ensayos, y descubrió que los patrocinadores habían incumplido la ley el 55% de las veces, y ni la FDA ni los NIH han hecho nada para corregir la situación. Ahora la FDA dice que no impondrá sus multas, que pueden alcanzar los US\$12.103 diarios, hasta que emita guías más detalladas. Los NIH dijeron que no otorgarían becas a los violadores, pero hasta ahora no lo han hecho.

Según el artículo de Science, muchos investigadores y patrocinadores han restado importancia al problema diciendo que la información está disponible en publicaciones académicas, y no hace falta incluir los resultados en *clinicaltrials.gov*, pero se sabe que miles de ensayos clínicos nunca se publican, sobre todo si los tratamientos son inefectivos. Además, el formato de *clinicaltrials.gov* es uniforme y permite comparar los resultados de diferentes ensayos.

Los NIH y la FDA podrían poner presión para hacer cumplir la normativa, pero la falta de recursos se los impide y hasta ahora se han limitado a educar sobre la importancia de incluir los resultados en la base de datos. Sin embargo, si la FDA hubiera multado a los que no han cumplido la regulación, habría recabado más de US\$6.000 millones [1]. El NIH, por su parte, también ha seguido otorgando becas a los violadores.

Cuando se informan resultados, a veces se hace de forma incompleta y son rechazados. Science encontró que los auditores, al hacer la revisión de calidad de la información impedían la publicación de uno de cada siete ensayos clínicos (por ejemplo, inconsistencias en las medidas, mostrar datos sobre un número de pacientes superior al de los inscritos en el estudio). Hay veces que tienen que revisar la información 6 o 7 veces hasta lograr que cumpla con los requisitos para que se pueda hacer pública [1].

Referencia

1. Piller C. FDA and NIH let clinical trial sponsors keep results secret and break the law. *Science*, 13 de enero de 2020 <https://www.sciencemag.org/news/2020/01/fda-and-nih-let-clinical-trial-sponsors-keep-results-secret-and-break-law>

Los plazos de la FDA ¿causan problemas? Un nuevo estudio muestra que el afán por cumplir con los plazos de aprobación de los medicamentos aumenta los efectos adversos (FDA’s deadline problem? Rush to meet end-of-year drug-approval deadlines leads to more adverse effects, new study shows)

Jo Craven McGinty

The Wall Street Journal, 3 de enero de 2020

<https://www.wsj.com/articles/fdas-deadline-problem-11578047402>

Traducido por Salud y Fármacos

En diciembre se aprueban más medicamentos que en cualquier otra época del año, pero según un nuevo estudio, este aumento de actividad tiene un efecto secundario no deseado: las aprobaciones

de fin de año se asocian posteriormente con más hospitalizaciones, eventos potencialmente mortales y muertes.

"Vemos aproximadamente el doble de efectos adversos", dijo Lauren Cohen, profesora de finanzas y gestión empresarial de la Harvard Business School, quién con sus colegas de la MIT y la Universidad de Texas en Dallas, documentó el patrón.

Encontraron incrementos similares al final de cada mes, con las mismas implicaciones de seguridad.

Estos aumentos repentinos no se deben a plazos explícitos, lo que induce a los investigadores a sospechar que están motivados por metas de referencia autoimpuestas para "limpiar escritorios".

La FDA reconoció el incremento en diciembre, pero dijo que el patrón ha disminuido en los últimos años.

"En los años ochenta y noventa, casi el 40% de las aprobaciones se otorgaban en diciembre", dijo Nathan Arnold, un portavoz de la FDA. "Si solo te fijas en la distribución de aprobaciones desde que se aprobó PDUFA en 1992, verás que es mucho más uniforme".

La Ley de Cuotas de Usuarios de Medicamentos de Venta con Receta (The Prescription Drug User Fee Act o PDUFA), exige que a cada solicitud de comercialización de medicamentos se le asigne una "fecha objetivo" o fecha límite para que la FDA complete su revisión, dijo el Sr. Arnold. Las solicitudes de comercialización estándar para los nuevos medicamentos deben finalizarse en un plazo de 10 meses; para los medicamentos prioritarios este plazo se reduce a seis meses.

El Sr. Arnold no descartó los resultados del estudio relacionados con los eventos adversos, pero dijo que la FDA no ha habido detectado que estuvieran relacionados con el momento de su aprobación.

"Si bien no podemos hacer ningún comentario en relación con las consecuencias que los plazos informales que se mencionan en este estudio, la FDA ha investigado, en múltiples ocasiones, un tema estrechamente relacionado, que es la relación entre los plazos formales de PDUFA y la seguridad poscomercialización de los medicamentos", dijo Arnold. "No hemos encontrado evidencia de que haya una relación".

Otros investigadores sí han hecho esa conexión.

Hace una década, Daniel Carpenter, profesor de ciencias políticas de la Universidad de Harvard y autor de "Reputación y Poder: Imagen de la Organización y Regulación Farmacéutica en la FDA" (*Reputation and Power: Organizational Image and Pharmaceutical Regulation at the FDA*), demostró que los medicamentos que se aprobaban justo antes de cumplirse el plazo de la FDA tenían de tres o cinco veces más probabilidades de presentar problemas medibles de seguridad una vez comercializados.

"En comparación con las autorizaciones que no están próximas a la fecha límite, es mucho más probable que los medicamentos aprobados cerca de la fecha límite se retiren del mercado, lleven

una advertencia de recuadro negro o se suspendan las dosis sin decir nada", dijo el Dr. Carpenter.

Las advertencias de recuadro negro son las más estrictas que aparecen en los prospectos de los medicamentos de venta con receta.

En estudios posteriores, el Dr. Carpenter y sus colegas de investigación descubrieron que las aprobaciones que se producían más cerca de la fecha límite también se asociaron con más alertas de seguridad y niveles más altos de eventos adversos, que la FDA define como cualquier evento médico inadecuado relacionado con el uso de un medicamento. El Dr. Carpenter también observó lo que llamó el "efecto de diciembre", una ola de aprobaciones en el último mes del año.

Ahora, según la FDA, solo el 12% de las aprobaciones de las "nuevas entidades moleculares", medicamentos que nunca se habían aprobado, en ninguna forma, se producen en diciembre. Estos medicamentos son un subconjunto de los que examinaron el Dr. Cohen y sus socios de investigación y descubrieron que el 15% de todos los medicamentos nuevos se aprueban en diciembre, un aumento de alrededor del 80% en relación con el mes promedio.

Para llegar a sus conclusiones, analizaron todas las solicitudes de comercialización de medicamentos nuevos aprobadas por la FDA entre 1980 y 2016, un total de 3.312 medicamentos. Para las comparaciones internacionales, utilizaron las aprobaciones de medicamentos que obtuvieron de la firma de análisis de datos Clarivate Analytics Cortellis.

El análisis se basa en recuentos absolutos de aprobaciones y efectos adversos. Los investigadores no saben cuántas personas usaron cada medicamento, pero controlan según la enfermedad a tratar, el tamaño del mercado y el estado de revisión prioritaria.

Para ayudar a probar su teoría de limpieza del escritorio, verificaron si las aprobaciones de medicamentos también aumentaron justo antes de las vacaciones.

En EE UU, el número de aprobaciones aumentó antes del Día de Acción de Gracias. En China y Japón, las aprobaciones aumentaron antes del Año Nuevo Lunar.

"Esa es una forma interesante de verificarlo", dijo el Dr. Carpenter, quién ha leído el artículo sobre la prueba de vacaciones. "El Día de Acción de Gracias es importante en EE UU, es lógico que suceda en ese país, pero ¿es importante en otros países? No en Japón. No esperarías que importara allí".

Los investigadores fueron cuidadosos al decir que sus hallazgos no implican que los medicamentos aprobados justo antes de una fecha límite no deberían ser comercializados, ya que no tienen en cuenta cuántas personas se han beneficiado de tener acceso a los medicamentos.

Pero concluyeron que los medicamentos aprobados durante los picos que aparecen a fin de mes o de fin de año deberían recibir un escrutinio adicional. En particular, sugirieron que las decisiones de diciembre se revisarían el siguiente año, antes de otorgarles la aprobación final.

Esa receta podría ser difícil de aceptar.

Ralentizaría las cosas, cuando uno de los objetivos del proceso de aprobación de medicamentos de la FDA es acelerarlas.

Programas de vales de revisión prioritaria de la FDA (*FDA's Priority Review Voucher programs*)

GAO-20-251, 31 de enero de 2020.

<https://www.gao.gov/products/gao-20-251>

Traducido por Salud y Fármacos

Los medicamentos que tratan ciertas enfermedades tropicales, enfermedades pediátricas raras y enfermedades relacionadas con emergencias de salud pública son esenciales, pero podrían no ser los más rentables.

La FDA puede otorgar "vales de revisión prioritaria" a las empresas que producen este tipo de medicamentos.

Posteriormente, estas empresas pueden canjear el vale o cupón para que en el futuro la FDA acelere la revisión de otro medicamento [en seis meses], potencialmente más rentable [en realidad es una forma de incrementar el tiempo de exclusividad de la venta en el mercado y millones adicionales de ingresos].

Los cupones también se pueden vender a otras empresas farmacéuticas que desarrollen medicamentos.

Algunos estudios han encontrado que estos cupones tienen poco o ningún efecto en el desarrollo de fármacos, pero las 7 empresas de fármacos con las que hablamos indicaron que al tomar sus decisiones habían tenido en cuenta los cupones.

Hallazgos de la GAO (Oficina General de Transparencia de EE UU)

La FDA otorga cupones de revisión prioritaria (PRV) a las empresas que desarrollan medicamentos para enfermedades tropicales o enfermedades pediátricas raras o para usar para necesidades médicas. El PRV, que puede venderse a otro patrocinador de medicamentos, que lo puede usar más tarde para que la FDA priorice la revisión de otro producto en un plazo específico no superior a 6 meses, en lugar del plazo de revisión estándar de 10 meses. El titular del PRV elige el medicamento que va a someter a revisión prioritaria. La posibilidad de obtener ingresos adicionales por comercializar un medicamento unos cuatro meses antes o por vender el PRV podría ser un incentivo para que los patrocinadores desarrollen medicamentos para estas enfermedades o afecciones. Desde el año fiscal 2009, cuando se otorgó el primer PRV, hasta el año fiscal 2019, la FDA ha otorgado 31 PRV, principalmente para medicamentos que tratan enfermedades pediátricas raras. Según la información disponible, de los 31 PRV que ha otorgado la FDA, 17 se vendieron a otro productor de medicamentos a precios que oscilan entre US\$67 millones y US\$350 millones. Al 30 de septiembre de 2019, los datos disponibles muestran que los patrocinadores habían canjeado 16 de los 31 PRV para que la FDA revisara más rápidamente los medicamentos para tratar afecciones y enfermedades como el virus de inmunodeficiencia humana

(VIH), la diabetes tipo 2 y diferentes formas de artritis. Es posible que estas solicitudes, en otras circunstancias, no hubieran calificado para la revisión prioritaria.

GAO encontró pocos estudios que analizaran los programas de PRV, y aquellos que lo hicieron encontraron que los programas tuvieron poco o ningún efecto en el desarrollo de fármacos. Sin embargo, los siete patrocinadores de medicamentos con los que habló la GAO declararon que los PRV eran un factor en las decisiones de desarrollo de medicamentos: seis patrocinadores dijeron que eran uno de varios factores, mientras que un patrocinador dijo que fueron fundamentales para el desarrollo del medicamento. Algunos investigadores académicos y partes interesadas expresaron su preocupación por el uso de los PRV como incentivos para el desarrollo de medicamentos, incluyendo la posibilidad de que los ingresos esperados por la venta de un PRV disminuyan a medida que se otorgan más y aumenta la oferta.

¿Por qué la GAO hizo este estudio?

Hay pocos medicamentos disponibles para tratar ciertas enfermedades pediátricas tropicales y raras, y para usar como contramedidas médicas, dado que su mercado es pequeño y su posible rentabilidad es limitada. Para ayudar a proporcionar incentivos para el desarrollo de dichos medicamentos, el Congreso creó tres programas de PRV que entregan los PRVs a las empresas que desarrollan medicamentos para enfermedades tropicales, enfermedades pediátricas raras y alternativas médicas (p. ej., medicamentos para mitigar el daño biológico, químico, radiológico, o agentes nucleares). La FDA, una agencia del Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS), administra estos programas.

La Ley de Curas del Siglo 21 incluía una disposición para que la GAO estudiara los programas de PRV. La GAO examinó el número de PRV adjudicados y canjeados, y los medicamentos por los cuales fueron otorgados o canjeados, y lo que se sabe sobre la medida en que los PRV proporcionan incentivos para desarrollar medicamentos para satisfacer necesidades terapéuticas no satisfechas. La GAO analizó datos de la FDA sobre los PRV adjudicados y canjeados para los años fiscales 2009 a 2019, y otra información disponible públicamente sobre sus transferencias y ventas. GAO realizó una revisión de la literatura de los artículos revisados por pares publicados entre enero de 2009 y mayo de 2019, que analizaron los programas de PRV, y entrevistó a funcionarios de la FDA. La GAO también entrevistó a siete grupos con interés en este tema, siete investigadores académicos y siete patrocinadores de medicamentos seleccionados en función de factores como la familiaridad con los programas de PRV o el desarrollo de medicamentos.

El Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) de EE UU proporcionó comentarios técnicos sobre un borrador de este informe, que se incorporaron donde correspondían.

El documento completo en inglés está disponible en:

<https://www.gao.gov/assets/710/704207.pdf>

Un programa de la FDA para garantizar que se aprueben los medicamentos de décadas de antigüedad está costando miles de millones en aumentos de precios (*An FDA program to ensure decades-old drugs finally get approved is costing billions in price hikes*)

Ed Silverman

Statnews, 26 de febrero de 2020

<https://www.statnews.com/pharmalot/2020/02/26/fda-drug-prices-hospitals/>

Traducido por Salud y Fármacos

En 2006, la FDA lanzó una iniciativa para obligar a las compañías farmacéuticas a obtener la aprobación regulatoria de medicamentos que ya están comercializados, y que no se habían aprobado nunca. Hay muchos tratamientos que habían estado disponibles durante años que estaban comercializados antes de que la FDA estableciera requisitos más estrictos.

Pero si bien el programa de la FDA, llamado Iniciativa de Medicamentos no Aprobados (*Unapproved Drugs Initiative*), ha logrado garantizar que muchos medicamentos más antiguos ahora sean seguros y efectivos, ha tenido un costo. Algunas compañías decidieron dejar de vender sus medicamentos, dejando a otros con el monopolio, lo que les permitió cobrar precios altísimos. Y un nuevo análisis afirma que cuatro ejemplos de estos medicamentos podrían estar agregando un total de US\$20.300 millones al gasto de la atención médica en EE UU.

Entre 2013 y 2019, cuatro compañías recibieron el permiso de comercialización de la FDA para los medicamentos más antiguos y descubrieron que no tenían competencia porque otros fabricantes no solicitaron el permiso de la agencia para comercializar sus propias versiones. Y en tres de esos casos, también se otorgó a las empresas diferentes tipos de exclusividad en el mercado. Mientras tanto, comparado con sus precios antes de recibir la autorización de la FDA, los precios de esos cuatro medicamentos aumentaron entre el 525% y 1.644%.

Los aumentos de precios han creado serios problemas a los presupuestos y generado frustración con el programa porque se trata esencialmente de medicamentos con décadas de antigüedad, que no han requerido la realización de ensayos clínicos, lo que genera quejas porque los aumentos no estaban justificados. En los cuatro casos citados, según la compañía que realizó el estudio, las empresas no realizaron ensayos clínicos costosos para obtener la aprobación de la agencia.

"Hay una consecuencia involuntaria de este programa", dijo Daniel Kistner, vicepresidente senior de soluciones de farmacia de Vizient, una organización de compras conjuntas que adquiere medicamentos para unos 3.000 hospitales de EE UU. "Los precios responsables deberían equivaler a la inversión necesaria para obtener la comercialización de un producto, pero descubrimos que muchos no requieren ensayos clínicos".

Como parte de su análisis, Vizient también identificó otros 19 medicamentos no aprobados que están en el mercado y, en teoría, podrían experimentar aumentos de precio similares que podrían llegar a representar US\$8.750 millones de gastos adicionales para el sistema de atención médica durante cinco años, si los fabricantes siguen el mismo patrón durante sus períodos de

exclusividad de mercado. Kistner señaló que estos medicamentos suelen ser más baratos y se utilizan menos que los cuatro ejemplos específicos analizados, por lo que las estimaciones de costo son más bajas.

Esta no es la primera vez que el programa de la FDA ha generado quejas.

Un estudio de 2017 [1] encontró que entre 2006 y 2015, 34 medicamentos no aprobados previamente obtuvieron la aprobación a través del programa. Casi el 90% fueron respaldados por revisiones de la literatura o estudios de bioequivalencia, no por nuevos ensayos clínicos. Entre los 26 medicamentos para los que había información de precios disponible, los precios promedio al por mayor aumentaron en una mediana del 37% durante los dos años anteriores y posteriores a que una compañía obtuviera la aprobación o tuviera que retirar su medicamento.

El problema ha sido motivo de preocupación gracias a la creciente angustia nacional por el aumento de los precios de los medicamentos. Las encuestas han encontrado que un número cada vez mayor de estadounidenses cita los precios de los medicamentos de venta con receta como algo importante para sus presupuestos, pero la administración Trump no ha logrado encontrar una solución y el Congreso no ha superado las diferencias bipartidistas para aprobar la legislación.

Por su parte, la FDA ha reconocido el problema desde hace mucho tiempo. Una declaración en su sitio web (<https://www.fda.gov/drugs/enforcement-activities-fda/unapproved-drugs>) indica que la agencia es "muy consciente de las fluctuaciones de precios que pueden ocurrir inmediatamente después de sus acciones regulatorias y, dentro de lo que le permite la regulación, toma medidas para minimizar la duración, si no el aumento, de esos precios. Aunque seguir el proceso de aprobación de la FDA puede generar aumentos de precios de los medicamentos a corto plazo, los riesgos para el paciente individual se reducen sustancialmente y los beneficios a largo plazo están asegurados".

Mientras tanto, algunos hospitales han tratado, ellos mismos, de resolver el problema.

Hace dos años, una organización sin fines de lucro llamada Civica Rx, con el respaldo de US\$100 millones de tres organizaciones filantrópicas, contrató a diferentes fabricantes de genéricos para que les suministraran principalmente los inyectables que escasean y que, en algunos casos, han experimentado aumentos de precios. Hasta ahora, Civica Rx cuenta con cinco proveedores y 18 medicamentos disponibles. Según el último recuento, casi 50 miembros del sistema de salud que representan a más de 1.200 hospitales se han unido para comprar medicamentos más baratos.

Entre los ejemplos citados por Vizient: Belcher Pharmaceuticals obtuvo la aprobación de la FDA [2] para vender su versión de alcohol deshidratado que se utiliza en un procedimiento cardíaco específico, y el costo de un paquete de 10 viales aumentó de aproximadamente US\$1.300 a casi US\$10.000. Los rivales no solicitaron la aprobación de la FDA, mientras que Belcher también ganó siete años de exclusividad en el mercado porque

<https://www.statnews.com/pharmalot/2020/02/12/dehydrated-alcohol-orphan-drugs-prices/>

recibió el estatus de medicamento huérfano. Esto impide la competencia, a menos que una compañía obtenga la aprobación de la FDA para un uso diferente o demuestre que su producto es clínicamente superior al medicamento de Belcher para la misma indicación. Si no surgen otros fabricantes, este aumento de precio agregará US\$1.100 millones al gasto de EE UU, según Vizient.

El año pasado, American Regent comenzó a vender Selenious Acid Injection, que se utiliza para proporcionar nutrientes a los pacientes que no pueden ingerir alimentos. Después de obtener la aprobación de la FDA, la compañía suspendió las ventas de su producto anterior y cobró 1.300% más por el nuevo medicamento. American Regent también obtuvo cinco años de exclusividad en el mercado hasta 2024, porque su nuevo tratamiento se consideraba una nueva entidad química. Consecuentemente, el sistema de atención médica de EE UU gastará US\$503 millones adicionales, estimó Vizient.

En 2014, Par Pharmaceutical obtuvo la aprobación de Vasostriect, que se utiliza para tratar la presión arterial críticamente baja, y aumentó el precio de un paquete de 25 viales de US\$283,25 a US\$4.939, un aumento de 1.644%. La versión original del medicamento apareció en 1928, pero la compañía, que forma parte de Endo Pharmaceuticals, ganó una patente que impide la competencia hasta 2035. Vizient estimó que el gasto adicional total, hasta que caduque la patente, alcanzará los US\$18.500 millones.

Y una compañía llamada Eclat obtuvo la aprobación de la FDA para el metilsulfato de neostigmina, que se usa para revertir la anestesia, y aumentó el precio en un 525%, a US\$987,50, aunque más tarde aparecieron versiones rivales y el precio finalmente cayó a US\$173,40. Vizient estimó que el gasto total en atención médica en EE UU por ese medicamento aumentó en US\$871 millones entre 2014 y 2019. Posteriormente Avadel Pharmaceuticals compró Eclat.

“Estas empresas de medicamentos depredadoras han encontrado una forma de ganar US\$20.000 millones con cuatro medicamentos, incluyendo el alcohol básico, y cada uno de ellos tiene más de 80 años. No hicieron ningún estudio clínico, por lo que no pueden justificar los precios en los “costos de investigación y desarrollo”, dijo Scott Knoer, director de farmacia de Cleveland Clinic. “Todo lo que están haciendo es agregar US\$20.000 millones a los costos de la atención médica en EE UU, por productos que ya estaban disponibles.

“Espero que sufran el mismo destino que Valeant Pharmaceuticals, cuyas prácticas poco éticas les hicieron perder miles de millones de dólares en el valor de sus acciones y los obligaron a cambiar su nombre tóxico a Bausch”. También espero que se conviertan en compañeros de celda de Martin Shkreli, de Turing, después de lo que hizo con Daraprim”.

Referencias

1. Gupta R et al. The FDA Unapproved Drugs Initiative: An Observational Study of the Consequences for Drug Prices and Shortages in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*, 2017 Oct;23(10):1066-1076. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.10.1066>
2. Silverman E. After a new version of a decades-old drug gets orphan status, the price suddenly skyrockets. *Statnews*, 12 de febrero de 2020

El retiro del genérico Zantac de Glenmark se produce cuando la congresista ataca a la FDA por inacción (*Glenmark Zantac generic recall comes as Congresswoman assails FDA for inaction*)

Eric Palmer |

Fiercepharma, 19 de diciembre de 2019

<https://www.fiercepharma.com/manufacturing/glenmark-zantac-generic-recall-comes-as-congresswoman-assails-fda-for-inaction>

Traducido por Salud y Fármacos

Las preocupaciones sobre la seguridad del suministro de medicamentos en EE UU aumentaron cuando Glenmark Pharmaceuticals inició el retiro de casi 2.000 lotes de sus genéricos de Zantac del mercado de EE UU porque pueden contener niveles elevados de una posible impureza que causa cáncer.

El retiro voluntario se produjo cuando la congresista de Connecticut, Rosa DeLaura, envió una carta mordaz a los jefes del Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) y de la FDA pidiéndoles que retiraran todos los medicamentos con ranitidina de EE UU.

"La percepción histórica es que la ranitidina es muy segura, y por eso se ha prescrito mucho a adultos y bebés y se vende sin receta... el fracaso de la FDA en evitar que las compañías vendan ranitidina convierte al gobierno de EE UU en cómplice de exponer a bebés y adultos al riesgo de cáncer", se lee en la carta dirigida al director de la FDA Stephen Hahn y, a su jefe Alex Azar, secretario de Salud y Servicios Humanos.

Glenmark está retirando, a nivel del consumidor, 1.840 lotes de tabletas de ranitidina de 150 mg y 300 mg que no han caducado. Dijo que ambas presentaciones se fabricaron en plantas de manufactura aprobadas por la FDA en India, aproximadamente la mitad en su propia planta en Goa y el resto en la planta de Strides Pharma Science en Puducherry. También dejó de distribuir el medicamento en EE UU.

Glenmark dijo que está comprometido con la seguridad del producto y del consumidor, y que está trabajando con la FDA para formular guías que establezcan los niveles aceptables de NDMA en los productos de ranitidina.

Pero el retiro de Glenmark se produce meses después de que muchos otros fabricantes de medicamentos, incluyendo Sanofi, el fabricante de Zantac, retiraran sus productos del mercado. Novartis fue el primero en actuar, retirando sus productos tan pronto como la FDA advirtió sobre el riesgo de NDMA que conllevan.

La congresista DeLaura representa el distrito de Connecticut donde se encuentra la farmacia en línea Valisure, que hace análisis de calidad. Fue Valisure el que alertó a la FDA sobre la presencia de NDMA en los medicamentos para la acidez estomacal después de que sus pruebas encontraron altos niveles en "cada lote analizado, procedentes de múltiples fabricantes y presentaciones". La compañía también presentó una petición

ciudadana contra la FDA diciendo que tenía que actuar porque el riesgo de NDMA en los medicamentos con ranitidina estaba muy generalizado.

Inicialmente, la FDA le quitó importancia al riesgo y dijo que no era mayor que el de comer carnes a la parrilla, que también pueden contener NDMA, pero luego dijo que las primeras pruebas encontraron "niveles inaceptables" de NDMA en muestras de ranitidina. Aun así, aunque ha alertado a los fabricantes de medicamentos de que tienen que hacer pruebas para detectar el NDMA en sus medicamentos, no ha insistido en que los retiren del mercado.

El miércoles, el CEO de Valisure, David Light, hizo una declaración apoyando la solicitud de DeLauro de que la FDA exigiera el retiro universal de la ranitidina del mercado, señalando que hay antiácidos alternativos que no contienen NDMA.

"La evidencia científica sugiere fuertemente que la ranitidina es fundamentalmente inestable, es capaz de formar directamente el carcinógeno NDMA y todos los productos que contienen ranitidina acarrean riesgo de cáncer ... Valisure reconoce que esta es un área en estudio, pero cree que la evidencia actual es más que suficiente para merecer el retiro completo de todos los productos que contienen ranitidina, algo que han hecho muchos países de diversas partes del mundo", dice la declaración de la compañía

La FDA finaliza la definición de "producto biológico" antes de la transición a BPCIA (*FDA Finalizes 'Biological Product' definition ahead of BPCIA transition*)

Michael Mezher

Regulatory Focus, 20 de febrero de 2020

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/2/fda-finalizes-biological-product-definition-ahead>

Traducido por Salud y Fármacos

Un mes antes de que se realice la muy esperada transición de las solicitudes de ciertos productos biológicos, incluyendo la insulina y la hormona del crecimiento humano, cuya licencia dirá que son productos biológicos, la FDA emitió el jueves una regla final que modifica su definición de "Producto biológico".

La regla final es uno de los últimos pasos en esta década de transición que se inició con la Ley de Innovación y Competencia de Precios de Productos Biológicos de 2009 (BPCIA) para que las solicitudes de productos biológicos aprobados bajo la sección 505 de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos se puedan considerar como si hubieran obtenido la licencia bajo la sección 351 de la Ley del Servicio de Salud Pública.

Efectivamente, el 23 de marzo de 2020, unos 100 productos aprobados en virtud de nuevas solicitudes de medicamentos pasarán a considerarse solicitudes de licencias de productos biológicos. "Esta transición abrirá nuevas vías para que los fabricantes comercialicen versiones biosimilares e intercambiables de insulina y otros productos en transición, lo que facilitará una mayor competencia en el mercado", dijo el comisionado de la FDA Stephen Hahn.

Según la norma, la FDA modifica su definición de "producto biológico" de acuerdo con la definición legal establecida por la ley BPCIA, de acuerdo con la enmienda posterior de la Ley de Asignaciones Consolidadas Adicionales, 2020 (FCA). Inicialmente, la BPCIA modificó la definición de "producto biológico" para incluir "proteína (excepto cualquier polipéptido sintetizado químicamente)". En diciembre de 2019, la FDA quitó el paréntesis "excluyendo los polipéptidos sintetizados químicamente" de la definición.

Como tal, la FDA ahora interpreta el término "proteína" para significar "cualquier polímero de aminoácidos alfa con una secuencia definida específica que tenga más de 40 aminoácidos".

La FDA dice que esta interpretación es consistente con lo que propuso en 2018 y con el uso del término en su guía de preguntas y respuestas sobre biosimilares de 2015. Dentro de la regla final, la FDA también defendió su decisión de limitar su interpretación de proteínas a aquellas con más de 40 aminoácidos.

"Dado que no hay un consenso científico que la FDA pueda adoptar, la agencia está utilizando su experiencia científica para interpretar el término legal 'proteína' de manera que establezca una regla científicamente razonable y clara, que brinde claridad reguladora y facilite la implementación de [la ley BPCIA]", escribe la FDA.

La FDA también señala que decidió no incluir atributos estructurales o funcionales, como el plegamiento, en su interpretación del término "proteína", ya que hacerlo plantearía cuestionamientos y "generaría incertidumbre e ineficiencia regulatoria".

Además de la regla final, la FDA también publicó dos documentos de preguntas frecuentes (FAQ) para pacientes y proveedores de atención médica que explican la transición y cómo los afectará.

La definición final de producto Biológico se puede leer en FDA, Final Rule <https://s3.amazonaws.com/public-inspection.federalregister.gov/2020-03505.pdf>

Los fabricantes de insulina se oponen a la propuesta de la FDA para acelerar la llegada de insulinas biosimilares (*Insulin makers object to FDA proposal for speeding arrival of biosimilar insulins*)

Ed Silverman

Statnews, 12 de febrero de 2020

<https://www.statnews.com/pharmalot/2020/02/12/insulin-fda-biosimilars-lilly-novo-nordisk/>

Traducido por Salud y Fármacos

En medio del creciente rencor por el costo de la insulina, dos de los principales fabricantes se oponen a una propuesta de la FDA diseñada para facilitar que otras compañías desarrollen alternativas de menor costo y, presumiblemente, facilitar el acceso de los pacientes. Y sus protestas podrían generar más críticas por sus precios.

El problema es que un borrador de guía que la agencia lanzó en noviembre pasado elimina la necesidad de hacer estudios de inmunogenicidad en las versiones biosimilares de la insulina [1]. Dichos estudios se utilizan para determinar si se produce una respuesta inmune en el cuerpo, pero cada vez hay más gente que opina que son innecesarios. La Agencia Europea de Medicamentos, por ejemplo, en 2015 prescindió de dichos estudios para la insulina biosimilar [2].

La razón es que otros estudios clínicos pueden proporcionar los datos necesarios para la aprobación regulatoria, y la FDA parece preparada a seguir el mismo enfoque, especialmente porque hay presión para que la agencia apruebe más medicamentos más rápidamente. Al hacerlo, la FDA no solo puede acelerar el acceso, sino que también, según el medicamento, puede reducir los precios para el consumidor. Y la insulina es un excelente ejemplo.

Más de 29 millones de estadounidenses, o el 9,3% de la población de EE UU tiene alguna forma de diabetes, y aproximadamente 7,4 millones usan insulina. El precio promedio de lista de la insulina casi se triplicó entre 2002 y 2013, según la Asociación Americana de Diabetes. Hace dieciséis años, por ejemplo, un paciente podría haber pagado US\$175,57 por un vial de 20 mililitros de la insulina de acción prolongada Humulin R U-500. Desde el verano pasado cuesta US\$1.487.

Mientras tanto, cada vez hay más estadounidenses que racionan su insulina y según algunos informes, hay personas que mueren por falta de acceso a la insulina. Un estudio reciente encontró que, entre los adultos a quienes se les había recetado un medicamento para la diabetes en los últimos 12 meses, el 13,2% se habían saltado dosis, tomaron dosis inferiores a las prescritas o tardaron en surtir la receta para ahorrar dinero. Y el 24,4% solicitó a su médico una alternativa de menor costo [3].

En respuesta, el Comité de Finanzas del Senado y el Comité de Supervisión de la Cámara de Representantes iniciaron investigaciones sobre el alto precio de la insulina [4]. Los abogados generales de Minnesota y Kentucky presentaron demandas acusando a las empresas de aumentar los precios engañosamente [5]. Y hace tres años varios consumidores presentaron una demanda, acusando a las empresas de colusión [6].

Los tres grandes fabricantes de insulina, Novo Nordisk, Eli Lilly y Sanofi, argumentan que no pueden bajar los precios porque esto pondría en peligro su inclusión en los formularios, que son las listas de medicamentos cubiertos por los seguros de salud [7]. Los fabricantes de medicamentos, por su parte, culpan a los gerentes de beneficios de farmacia, que prefieren productos con precios de lista más altos porque así obtienen mayores descuentos.

Por lo tanto, los fabricantes de insulina han respondido con varios programas para tratar de calmar la ira [8]. Novo y Lilly, por ejemplo, están vendiendo los llamados genéricos autorizados a la mitad del precio regular de su insulina, mientras que Sanofi comenzó un programa para reducir el costo del tratamiento de la diabetes a US\$99 mensuales para los pacientes sin seguro y otros que pagan en efectivo [9].

Sin embargo, estos esfuerzos no han logrado calmar las críticas sobre sus precios [10]. Y ahora, al mismo tiempo que las compañías están tratando de minimizar otras denuncias, Novo y Lilly rechazan una idea que podría abrir la puerta a alternativas de menor costo. Sus objeciones fueron reportadas por primera vez por Regulatory Focus. Tal como lo ven las compañías, los estudios de inmunogenicidad son útiles y se deben seguir haciendo.

En su guía preliminar de noviembre, la FDA explicó que las "pruebas analíticas que se utilizan para evaluar" la insulina pueden determinar si una insulina biosimilar es "muy similar" al medicamento de marca original y que "en general, no sería necesario hacer un estudio clínico comparativo de inmunogenicidad para respaldar la licencia de un producto biosimilar o intercambiable".

Lilly, sin embargo, no estuvo de acuerdo. El 28 de enero, Salvador Manuel García de Quevedo Pérez, director senior de regulación en la compañía, escribió una carta diciendo que "Lilly cree que la buena ciencia dicta que hay que requerir cierta cantidad de datos de inmunogenicidad clínica para comprender el impacto de posibles diferencias en los perfiles de inmunogenicidad en los resultados clínicos".

Y Robert Clark, vicepresidente de asuntos regulatorios de Novo, también escribió el 28 de enero que la compañía experimentó "un evento de inmunogenicidad inesperada" al desarrollar un nuevo análogo de insulina. "Esta experiencia ejemplifica la naturaleza impredecible de las reacciones inmunogénicas en respuesta a las formulaciones de insulina", sostuvo.

Elizabeth Pfiester, quien dirige T1 International, un grupo que aboga por las necesidades de las personas con diabetes tipo 1 nos escribió: "Creemos firmemente que cualquier producto de insulina existente o nuevo debe ser seguro para los pacientes con diabetes. Sin embargo, el acceso asequible a la insulina también es esencial, y es difícil no ver estas objeciones de Eli Lilly y Novo Nordisk principalmente como un esfuerzo para detener o retrasar el desarrollo de insulinas biosimilares para mantener su monopolio en el mercado de la insulina".

Del mismo modo, la American Diabetes Association presentó comentarios que respaldan la propuesta de la FDA.

"Todas las proteínas extrañas pueden generar inmunogenicidad, pero esto se puede mitigar con la administración subcutánea de dosis bajas, tal como se administra la insulina", escribió la ADA. "En general, la inmunogenicidad de la insulina no es un problema clínico importante. Lo más importante para evaluar una insulina biosimilar o intercambiable son las diferencias / similitudes farmacodinámicas y farmacocinéticas".

Al mismo tiempo, una coalición de asociaciones que representa a aseguradoras, farmacias y fabricantes de biosimilares también apoyó a la FDA. "Creemos que finalizar la política descrita en el borrador de la guía ayudará a acelerar la disponibilidad de la insulina biosimilar sustituible automáticamente para los pacientes de EE UU, aumentando así la competencia y promoviendo un acceso más asequible a través de precios y costos de bolsillo más bajos", escribieron.

Referencias

1. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Clinical Immunogenicity Considerations for Biosimilar and Interchangeable Insulin Products. Guidance for Industry. Draft Guidance. Noviembre de 2019. <https://www.fda.gov/media/133014/download>
2. European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Febrero 26 de 2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en-0.pdf
3. Silverman E. The cost of diabetes drugs is causing more Americans to skip their meds. Statnews, agosto 21 de 2019. <https://www.statnews.com/2019/02/22/powerful-senate-committee-launches-bipartisan-probe-into-insulin-pricing/>
4. Florio N. Powerful Senate committee launches bipartisan probe into insulin pricing. Statnews, febrero 22 de 2019. <https://www.statnews.com/2019/02/22/powerful-senate-committee-launches-bipartisan-probe-into-insulin-pricing/>
5. Silverman E. Minnesota becomes first state to sue major insulin makers over price-gouging. Statnews, octubre 16 de 2018. <https://www.statnews.com/pharmalot/2018/10/16/minnesota-sues-insulin-makers/>
6. Silverman E. Drug makers are sued for scheming to illegally fix insulin prices. Statnews, enero 30 de 2017. <https://www.statnews.com/pharmalot/2017/01/30/drug-pricing-insulin-lawsuit/>
7. Silverman E. Lilly exec says 'there are no villains' in the high-priced insulin market. Statnews, enero 16 de 2020. <https://www.statnews.com/pharmalot/2020/01/16/lilly-insulin-humalog-generics-drug-prices/>
8. Silverman E. Novo Nordisk offers programs to lower insulin costs as pressure over pricing mounts. Statnews, septiembre 6 de 2019. <https://www.statnews.com/pharmalot/2019/09/06/novo-nordisk-insulin-diabetes-drug-prices/>
9. Silverman E. As congressional hearing looms, Sanofi cuts insulin prices for some patients. Statnews, abril 10 de 2019. <https://www.statnews.com/pharmalot/2019/04/10/sanofi-insulin-drug-prices-congress/>
10. Silverman E. Lawmakers say a Lilly program to offer half-price insulin is a bust. Statnews, diciembre 16, 2019. <https://www.statnews.com/pharmalot/2019/12/16/lilly-insulin-warren-blumenthal-drug-prices/>

Después de que un juez determinara que la norma de la FDA es ilegal, los patrocinadores de ensayos tendrán que informar una década de resultados antiguos (*Trial sponsors set to report a decade of old data after judge finds FDA rule unlawful*)

Nick Paul Taylor

FierceBioTech, 28 de febrero de 2020

<https://www.fiercebiotech.com/biotech/trial-sponsors-set-to-report-a-decade-old-data-after-judge-finds-fda-rule-unlawful>

Traducido por Salud y Fármacos

Un juez federal dictaminó que los patrocinadores deben compartir una década de resultados de los ensayos clínicos. El fallo refleja la opinión del juez de que la interpretación que hace la FDA de la ley sobre informes de ensayos clínicos "es ilegal y debe dejarse de lado".

En 2007, el Congreso aprobó la Ley de Enmiendas a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDAAA) para

exigir a los patrocinadores de los ensayos clínicos que compartieran los resultados, independientemente del éxito de los estudios. Sin embargo, la FDA, al interpretar la ley, solo exigió la presentación de informes exhaustivos de los resultados de los ensayos clínicos que concluyeron desde principios de 2017. Los patrocinadores de ensayos que finalizaron entre finales de 2007 y principios de 2017 solo tenían que informar resultados si el producto estudiado se comercializaba.

La interpretación que hizo la FDA de la FDAAA ocasionó la presentación de una demanda en 2018 (https://cspinet.org/sites/default/files/Seife_and_Lurie_v_HHS_Complaint.pdf). La demanda alegó que la regla final de la FDA "contraviene el claro mandato legal de divulgar los resultados" que exige la FDAAA, y pidió al juez que eliminara los aspectos de la interpretación de la agencia que eximieron a los patrocinadores de la necesidad de informar sus resultados.

La jueza Naomi Reice Buchwald aceptó el argumento presentado en la demanda, lo que la llevó a dictaminar que la FDAAA "inequívocamente" requiere que se informen los resultados de los estudios que se concluyeron antes de que la regla final de la FDA entrara en vigor en enero de 2017 (https://cspinet.org/sites/default/files/Seife_and_Lurie_v_HHS_Order_on_SJ.pdf).

"Esta es una victoria extraordinaria para pacientes e investigadores que hacen ensayos clínicos. El gobierno ahora tiene una obligación legal clara de hacer cumplir el requisito de informar", dijo Joseph Ross de la Facultad de Medicina de Yale en un comunicado. Como codirector del cuerpo docente de Yale Collaboration for Research Integrity and Transparency, Ross ayudó a concebir y apoyar la demanda.

Al dictaminar que la regla final "es ilegal y debe dejarse de lado", Buchwald podría estar exigiendo a los patrocinadores que divulguen los resultados de una década de estudios. Si bien queda por ver cómo responde la FDA, la decisión de que la regla final es ilegal significa que los patrocinadores que terminaron los ensayos clínicos en la década afectada, pero que no compartieron los resultados, técnicamente no cumplen con los requisitos establecidos en la FDAAA.

El juez falló a favor de la FDA y de las otras agencias gubernamentales afectadas por el caso en un área. Específicamente, el juez rechazó la solicitud de que las agencias publicaran avisos de incumplimiento cuando los patrocinadores no cumplieran con los requisitos de presentación de informes. Las personas que presentaron el caso contra las agencias gubernamentales están considerando apelar esa decisión.

Un laboratorio desafía los análisis de la FDA de que los carcinógenos en la metformina no exceden los niveles aceptables (*Testing lab challenges FDA findings that carcinogens in metformin do not exceed acceptable levels*)

Eric Palmer

FiercePharma, 2 de marzo, 2020

<https://www.fiercepharma.com/manufacturing/testing-lab-challenges-fda-findings-carcinogens-metformin-do-not-exceed-acceptable>

Traducido por Salud y Fármacos

Mientras, a lo largo de toda la cadena de suministro, siguen los cuestionamientos sobre la presencia de presuntos carcinógenos en los medicamentos, la FDA dijo el mes pasado que sus análisis de metformina no encontraron ninguna muestra con niveles inaceptablemente altos de dimetilnitrosamina (en inglés N-Nitrosodimethylamine NDMA). Pero el laboratorio de pruebas Valisure ha desafiado estos análisis en una nueva solicitud, junto con Public Citizen, diciendo que descubrió problemas en el 42% de los lotes analizados. Sostiene que la situación probablemente empeorará a medida que los brotes de COVID-19 causen estragos en las cadenas de suministro.

Valisure dijo que analizó 38 lotes de metformina, el medicamento para la diabetes, de 22 compañías y encontró que 16 lotes de 11 compañías tenían niveles de NDMA, que se sospecha es carcinogénico, superiores al nivel diario aceptable establecido por FDA de 96 ng. De hecho, la petición (<https://www.valisure.com/wp-content/uploads/Valisure-FDA-Citizen-Petition-on-Metformin-v3.9.pdf>) dice que encontró varios lotes que contenían niveles que eran 10 veces el límite de consumo diario aceptable.

También encontró "bastante variabilidad de un lote a otro, incluso dentro de una misma compañía", lo que según dice en su solicitud, subraya la necesidad de analizar todos los lotes de algunos medicamentos. Otro laboratorio de análisis, Emery Pharma, verificó sus afirmaciones e informó que Emery llegó a las mismas conclusiones. La solicitud pide a la FDA que retire los lotes en los que Valisure encontró problemas.

"Esto sin duda destaca la prevalencia de los problemas en la calidad de los medicamentos, que pueden ir empeorando a medida que el coronavirus vaya afectando la fabricación de medicamentos en China, de donde provienen la mayoría de los medicamentos que usan los estadounidenses", dijo el CEO de Valisure, David Light, en un correo electrónico. "Muchos de los problemas existentes de seguridad y calidad, como los que identificamos en la metformina, probablemente provienen de que los fabricantes extranjeros están simplificando los procesos. Es posible que simplifiquen muchos procedimientos, para así aumentar la producción y llenar los pedidos pendientes".

Esto ocurre después de que la FDA informara en febrero (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-ndma-metformin>) que en su análisis de "alguna metformina" encontraron niveles de NDMA que oscilaban entre no detectables a bajos, y ninguna muestra tenía NDMA por encima del nivel de ingesta diaria aceptable, establecido por la agencia. "La FDA no ha recomendado que se retire la metformina del mercado de EE UU", dijo.

La FDA dijo en un correo electrónico: "Responderemos directamente a los solicitantes".

Esta es la tercera petición presentada por el laboratorio de análisis y la farmacia en línea. Anteriormente pidió a la FDA que retirara Zantac y sus genéricos de ranitidina, tras encontrar impurezas potencialmente cancerígenas en algunos lotes. También ha presentado una solicitud para que la agencia establezca el estándar para cierto solvente utilizado en la fabricación de algunos medicamentos, diciendo que está claro

que su uso ha contribuido a la aparición de NDMA y otras impurezas que se detectan en el suministro de medicamentos en EE UU.

Estos problemas con NDMA y otras impurezas similares que se producen durante la manufactura aparecieron por primera vez en 2018, en "los sartanes", los medicamentos para la presión arterial. Los hallazgos sorprendentes desencadenaron retiros mundiales de cientos de lotes de valsartán, irbesartán y losartán, y una investigación intensiva de la FDA sobre cómo pudo haber sucedido y el peligro que representaba para los consumidores estadounidenses. También llevó a la FDA a escribir cartas de advertencia para algunos fabricantes. Desde entonces, la FDA ha estado analizando una serie de medicamentos que podrían tener los mismos problemas.

Valisure dice que "la contaminación en estos lotes de metformina parece ser similar a los problemas que siguen afectando a los medicamentos para la presión arterial como el valsartán y losartán".

Dice que está claro que la autoevaluación no funciona y que la FDA no puede hacerlo todo. Sugiere que podría tener que exigir que terceros hicieran los análisis necesarios, algo que beneficiaría a su propio negocio.

"Valisure insta a la FDA y a la industria a tomar medidas rápidas y amplias para mejorar la calidad del suministro de metformina en EE UU, un medicamento en el que confían decenas de millones de estadounidenses", dice.

Light dijo en un comunicado de prensa "Debemos esforzarnos por evitar que vuelva a suceder lo que los pacientes y proveedores de servicios de salud llevan más de un año sufriendo con los continuos retiros de medicamentos para la presión arterial", dijo (<https://www.valisure.com/blog/valisure-news/valisure-detecta-altos-niveles-de-ndma-in-etformin/>).

La FDA en la década de 2020: avance, no se quede quieta

(The FDA in the 2020s: move forward, don't stand still)

Mark McClellan, Ellen V. Sigal

Statnews, 26 de febrero de 2020

<https://www.statnews.com/2020/02/26/fda-in-the-2020s-move-forward-dont-stand-still/>

Traducido por Salud y Fármacos

Ninguna agencia enfrenta más presión para seguir avanzando que la FDA. Acusada de estar protegiendo simultáneamente la salud pública de productos inseguros y de promover la salud pública acelerando el acceso a nuevos tratamientos, regula aproximadamente 20 centavos de cada dólar de la economía de EE UU [1], todo mientras responde rápidamente a los desafíos de salud emergentes, como la enfermedad causada por el nuevo coronavirus, Covid-19, y las nuevas tecnologías de vapeo que podrían reducir los riesgos para los fumadores y aumentar el uso de nicotina por los jóvenes.

En este momento de nuevos desafíos para una agencia dirigida por un comisionado que se acaba de confirmar, describimos el contexto y destacamos algunas oportunidades emergentes para que la FDA cumpla su misión y realmente cambie la vida de los

pacientes. Lo hacemos desde la perspectiva de una defensora de pacientes (E.S.) que conoce el impacto que puede tener la FDA cuando utiliza enfoques innovadores, y un ex comisionado (M.M.) que ha sido testigo de las continuas presiones que enfrenta el personal de la agencia para cumplir su misión, que sigue evolucionando.

Ambos hemos visto cómo la FDA puede beneficiarse de los avances en la ciencia y en las tecnologías, además de ir ganando experiencia y saber qué problemas y hasta qué punto se pueden resolver a través de la regulación, para implementar nuevas herramientas y enfoques refinados que protejan y promuevan la salud de los estadounidenses.

Una buena forma de empezar es contextualizando el reciente debate regulatorio sobre la FDA [2]. En la FDA, una de las constantes, es que se reciben críticas de ambos lados: se culpa a la agencia por no exigir suficiente evidencia y no tomarse el tiempo suficiente para garantizar la seguridad, mientras que al mismo tiempo hay quejas porque sus requisitos obstaculizan el acceso rápido a terapias que mejoran la vida. La agencia siempre se ha esforzado en equilibrar estas perspectivas.

Por ejemplo, algunas críticas recientes a la agencia [3] se han centrado en indicadores de "proceso": cuántos pacientes participan en los ensayos pivotaes, por ejemplo, o la proporción de solicitudes que se aprueban, o la tasa de productos que se aprueban por las vías de aprobación acelerada [4]. Estos son indicadores potencialmente informativos e importantes, pero no son lo que realmente importa al evaluar una agencia de salud pública. En cambio, la atención debería centrarse en la salud pública: ¿los productos médicos son cada vez más seguros o menos seguros? ¿Las acciones regulatorias están produciendo mejores resultados para los pacientes?

Estos cálculos juegan un papel en el debate en curso sobre si la FDA encuentra el equilibrio entre la velocidad y la seguridad. Pero en una agencia basada en la ciencia, el objetivo no es seguir los mismos procesos, se trata de regular mejor. Así como las tecnologías que regula la agencia han evolucionado, también lo han hecho las oportunidades para innovar en la ciencia de la regulación y en el desarrollo de productos médicos. Estas innovaciones facilitan que la acción reguladora sea más rápida, pero lo más importante, pueden lograr que el proceso de desarrollo de productos médicos sea más rápido y eficiente, manteniendo el estándar de oro para garantizar la seguridad y la eficacia.

Por ejemplo, la FDA ha implementado un proceso para designar una terapia como innovadora [5] que asigna más recursos para interactuar con las empresas que desarrollan intervenciones para necesidades médicas insatisfechas, durante todo el proceso de desarrollo. Esto debería permitir que se redujera el tiempo de desarrollo. En promedio, comparado con los medicamentos que no recibieron esta designación, el periodo de desarrollo de los medicamentos designados como terapia innovadora fue 2,2 años más corto, y se aprobaron casi tres meses antes de la fecha objetivo que les asigna la ley de cuotas de recuperación de los medicamentos de venta con receta (*Prescription Drug User Fee Act -PDUFA*) [6].

Se pueden generar indicadores para medir el impacto de las reformas en la capacidad de la agencia para cumplir su misión. Desde 1992, la FDA ha otorgado la aprobación acelerada a 66 nuevas entidades moleculares para el tratamiento del cáncer [7]. Más de la mitad de estos medicamentos recibieron la aprobación definitiva tras confirmar su beneficio en los estudios poscomercialización. Las aprobaciones más recientes han mostrado beneficios en diferentes centros de tratamiento, o hay estudios en curso para verificar su beneficio clínico. Es importante tener en cuenta que solo seis medicamentos oncológicos se han modificado o retirado desde que se estableció la aprobación acelerada.

La capacidad de la FDA para regular la seguridad de estos medicamentos se ha fortalecido por importantes innovaciones en su sistema ampliado de vigilancia activa [8], que permite el análisis a gran escala del uso medicamentos y productos biológicos y de los eventos adversos asociados a su utilización de forma continua y a nivel nacional. En la última década, la FDA ha desarrollado esta capacidad gracias a la Iniciativa Sentinel [9]. Este sistema ha mejorado sustancialmente la capacidad de la FDA para identificar y actuar de manera oportuna en los problemas de seguridad de los medicamentos, y para evaluar de manera más exhaustiva si las sospechas de problemas de seguridad son reales.

Estas mejoras en el uso de datos del mundo real proporcionan una base para comprender el impacto de los tratamientos en pacientes reales, no solo en los ensayos clínicos, y la FDA está abordando formas científicamente válidas de ampliar dicha evidencia.

El fuerte apoyo bipartidista que tiene la agencia ha sido clave para permitir estos avances, desde la aprobación de recursos adicionales para reclutar más científicos expertos, hasta un mayor enfoque en las ciencias reguladoras innovadoras, estimulando las oportunidades para proporcionar guías claras para la industria, y proporcionando una mejora significativa en los sistemas de vigilancia poscomercialización. La FDA ha utilizado estos recursos para mejorar su experiencia científica en áreas como el análisis estadístico, el uso de datos electrónicos y la comprensión de las enfermedades y los mecanismos de tratamiento.

Gracias a los recursos adicionales y a los avances en la ciencia del desarrollo y la regulación de productos, la regulación que la FDA ejerce hoy está más avanzada que hace una década o dos. La agencia necesita apoyo para seguir progresando, permitiendo una mejor regulación que se vaya actualizando con el desarrollo científico en la próxima década.

Al mirar el futuro de la FDA en la década de 2020s, y los grandes avances que puede conseguir frente a las amenazas urgentes para la salud y para satisfacer las necesidades insatisfechas de los pacientes, tendría sentido aprovechar lo que ha servido para mejorar los resultados en la salud pública.

Primero, a medida que los avances científicos continúan ampliando el alcance y la complejidad de los productos que la agencia regula, la FDA necesita más recursos para respaldar su misión. Junto con nuestros colegas que trabajan en el avance científico, la defensa del paciente, en el mundo académico, en la

asistencia médica y en la industria, hemos abogado por proporcionar más recursos a la FDA para que pueda operar de la manera más efectiva y eficiente posible. Aun así, los profesionales talentosos abandonan la agencia por razones financieras, y hay que desarrollar nuevas capacidades.

Segundo, la FDA debería seguir avanzando para permitir la participación y el diálogo con los ciudadanos. Durante la década pasada ha llegado a ser una de las agencias más abiertas, ha solicitado comentarios del público, de pacientes y expertos académicos y de la industria. Esta debería ser la base para un mayor crecimiento.

Las estrategias que ha utilizado el Centro de Excelencia en Oncología de la FDA para lograr que los ensayos sean más eficientes y los productos lleguen más rápidamente a los pacientes, ya que mejoran notablemente los resultados, podrían servir de modelo para ampliar la participación del público y el compromiso de las comunidades de profesionales. El centro de oncología ha demostrado que dicha transparencia ayuda a enfocar el acercamiento regulatorio y a mejorar la comprensión compartida de la ciencia relevante y como se relaciona con las prioridades del paciente [10]. Dichos procesos transparentes para informar a una FDA independiente no deben confundirse con fuentes externas que "influyen" en la agencia.

En tercer lugar, la agencia necesita más apoyo para modernizar la forma en que recopila y utiliza las enormes y crecientes fuentes de información digital en salud. Esto incluye promover la interoperabilidad para obtener datos electrónicos de ensayos clínicos, incluyendo los ensayos y los estudios de la práctica clínica, para reducir los costos de desarrollo y generar una gama más amplia de evidencia sobre los productos médicos, durante todo su ciclo de vida. El plan de modernización tecnológica recientemente anunciado por la FDA refleja esta oportunidad para el avance continuo en la regulación basada en la evidencia [11].

Cuarto, debe seguir teniendo un liderazgo fuerte que respete el apoyo bipartidista que recibe por su compromiso con la regulación basada en la ciencia. La fortaleza actual de la FDA se basa en el servicio público de miles de empleados dedicados, y un liderazgo comprometido. El comisionado recientemente confirmado, Stephen Hahn, un oncólogo muy respetado, ha expresado su compromiso con esta tradición crítica.

A medida que la importancia de la agencia continúa creciendo, se enfrenta a nuevos desafíos. El precio de los medicamentos es un problema importante, y la FDA puede hacer más para mejorar el acceso a los medicamentos promoviendo la competencia con los genéricos y biosimilares, y facilitando los esfuerzos por abordar las preguntas sobre los costos y la rentabilidad, que son importantes para los financiadores, los médicos y los pacientes. Si bien la misión de la FDA no incluye directamente que deba abordar los costos y los precios, la infraestructura utilizada para mejorar la evidencia sobre seguridad y eficacia, así como la infraestructura interoperable para aprender más sobre el funcionamiento de los productos en entornos del mundo real, también se puede utilizar para responder preguntas sobre costo - eficacia. La FDA también debe actuar rápidamente para abordar mejor la epidemia de vapeo juvenil y las muertes prematuras causadas por el consumo de tabaco, la epidemia de opioides y la

necesidad de pruebas diagnósticas y tratamientos efectivos para el nuevo coronavirus.

En el futuro, habrá más crisis y oportunidades de salud pública, junto con nuevas formas para que la agencia se pueda preparar para abordarlas. Siguiendo los cuatro pasos que hemos descrito, y enfocándonos en los resultados, la FDA puede avanzar con mejores capacidades regulatorias para responder a los cambios en las ciencias biomédicas y en la ciencia de los datos y lograr las mejoras en salud que más importan a los pacientes y a todos los estadounidenses.

Nota de Salud y Fármacos: Hemos traducido esta noticia porque nos parece importante escuchar la voz de los que defienden la evolución de la FDA. Hay muchos artículos que, utilizando los mismos datos, demuestran que la agencia no siempre prioriza la ciencia y los medicamentos que autoriza no siempre tienen un impacto significativo en la vida de los pacientes. También hemos documentado los muchos conflictos de interés que tiene la agencia, así como la puerta giratoria que permite el intercambio de personal entre las farmacéuticas y la FDA. En la pandemia del covid-19 hemos presenciado la aprobación de decisiones vergonzosas dictadas desde altas esferas políticas. El artículo que sigue del New York Times corrobora estos comentarios.

Referencias

1. Food and Drug Administration. Fact Sheet: FDA at a glance. Octubre 2019. <https://www.fda.gov/about-fda/fda-basics/fact-sheet-fda-glance>
2. Shafrin J. Should the FDA speed up or slow down approval of new cancer drugs? Statnews, junio 21 de 2019. <https://www.statnews.com/2019/06/21/fda-new-cancer-drug-approvals-speed/>
3. Chen EY, Raghunathan V, Prasad V. An overview of cancer drugs approved by the US Food and Drug Administration based on the surrogate end point of response rate. *JAMA Internal Medicine* 2019;179(7):915-921. doi:10.1001/jamainternmed.2019.0583. <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2733563>
4. Food and Drug Administration. Accelerated approval. Enero 4 de 2018. <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/accelerated-approval>
5. The Food and Drug Administration. Breakthrough therapy. Enero 4 de 2018. <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy>
6. Nature. Impact of breakthrough therapy designation on cancer drug development. Vol. 35: 152 March 2016. <https://www.focr.org/sites/default/files/pdf/NRDD%20Impact%20of%20Breakthrough%20Designation.pdf>
7. Food and Drug Administration. CDER drug and biologic accelerated approvals based on a surrogate endpoint as of December 31, 2019. <https://www.fda.gov/media/88907/download>
8. Food and Drug Administration. Postmarketing Surveillance Programs. Abril 2 de 2020. <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/postmarketing-surveillance-programs>
9. Food and Drug Administration. The sentinel initiative. Julio 2010. <https://www.fda.gov/media/79652/download>
10. Food and Drug Administration. Oncology Center of Excellence. 2019 Annual Report <https://www.fda.gov/media/134891/download>
11. Food and Drug Administration. FDA's technology modernization action plan. Septiembre 18 de 2019. <https://www.fda.gov/about-fda/reports/fdas-technology-modernization-action-plan>

La FDA está en problemas. Aquí se explica cómo solucionarlos. Algunas resoluciones de año nuevo para el jefe entrante. (*The FDA is in trouble. Here's how to fix it. Some New Year's resolutions for the incoming boss.*)

The Editorial Board

The New York Times, 11 de enero de 2020

<https://www.nytimes.com/2020/01/11/opinion/sunday/fda-commissioner-stephen-hahn.html>

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA está en apuros. La agencia sigue siendo el principal regulador mundial de alimentos y productos médicos, responsable de garantizar la seguridad de unos US\$2,6 billones en bienes de consumo cada año. Eso representa 20 centavos de cada dólar que gastan los estadounidenses. Pero los críticos, tanto dentro como fuera de la agencia en expansión, dicen que los estándares de la FDA se han venido relajando durante algún tiempo.

Los efectos de ese deslizamiento comienzan a mostrarse. Se están aprobando demasiados medicamentos de venta con receta y dispositivos médicos con muy pocos datos sobre su seguridad y eficacia. Y muchos otros productos, como los que contienen CBD o THC, ingredientes que se encuentran en la planta de marihuana, aparentemente se venden sin ninguna supervisión.

Parte del problema es que la agencia tiene muy pocos recursos y muy poco poder para cumplir con sus responsabilidades clave. Pero también se ha vuelto profundamente vulnerable a la interferencia política y a otros intereses especiales. Y la puerta giratoria (los empleados de la FDA con frecuencia realizan trabajos lucrativos en las mismas empresas a las que tienen que regular) ha dañado la credibilidad de la agencia.

De la misma forma que lo han hecho una serie de crisis de salud pública de alto perfil. En los últimos años, la FDA ha sido criticada por su papel en la epidemia de opioides (los reguladores permitieron demasiados opioides en el mercado sin marcarlos adecuadamente como adictivos o mortales) y por el aumento en el vapeo de los jóvenes (la agencia fracasó al no retirar del mercado los cigarrillos electrónicos, que no había evaluado, o no exigir que se demostrara su seguridad, ya que millones comenzaron a usarlos).

En estas circunstancias, preocupa que la FDA haya pasado la mayor parte de 2019 sin un comisionado permanente. También es preocupante que la persona finalmente elegida para ocupar el puesto: el Dr. Stephen Hahn, un oncólogo e investigador que juró el mes pasado, no tenga experiencia política significativa ni se sepa nada de cómo percibe la agencia que ahora dirige. Su predecesor, el Dr. Scott Gottlieb, acudió a la FDA con ambas cosas y, a pesar de que su mandato fue de solo dos años, recibió elogios bipartidistas por su esfuerzo en balancear las demandas de la salud pública con las importantes presiones públicas, políticas y financieras.

El Dr. Hahn pasó dos años como director médico del Centro de Cáncer M.D. Anderson en Houston, donde, según sus partidarios, ayudó a la institución a recuperarse de varias crisis éticas y financieras. Pero el alcance de ese trabajo fue muy diferente del que le espera en la FDA, y asume este nuevo rol en un momento particularmente tumultuoso. El jefe de su jefe, el presidente

Trump, ha sido sometido a un juicio político; estamos en medio de un proceso de elección presidencial; y la agencia enfrenta presiones de compañías, políticos y pacientes para relajar sus estándares y comercializar los productos más rápidamente.

Parte de la presión por acelerar las cosas es comprensible, especialmente por parte de los pacientes frustrados por la falta de opciones terapéuticas. Pero varias entidades, incluyendo las compañías farmacéuticas y de dispositivos, que buscan ganancias más fáciles, y los grupos libertarios empeñados en la desregulación a cualquier costo, están explotando esas frustraciones en un intento por reducir sustancialmente los poderes ya disminuidos de la FDA.

Hay una profunda tensión entre los grupos que desean que los productos médicos demuestren que son seguros y efectivos antes de estar ampliamente disponibles y aquellos que dicen que, siempre y cuando esos productos pasen un mínimo de pruebas de seguridad, los pacientes deberían poder decidir por sí mismos. "La FDA se ha estado moviendo en la última dirección, bajo una gran presión política y pública", dice el Dr. Steven Joffe, un bioeticista de la Universidad de Pennsylvania. Si esa tendencia continúa, la nación puede acabar con una agencia reguladora sin poder para regular de forma fiable.

A pesar de todos sus errores y fallas, tradicionalmente la FDA ha hecho mucho por equilibrar el acceso a las innovaciones con la protección contra el peligro o el fraude. Para mantener ese equilibrio, la agencia necesita ser fortalecida, no debilitada.

Afortunadamente, abundan las opciones para fortalecer a la FDA. Por ejemplo, los proyectos de ley que facilitarían que los reguladores puedan supervisar a la industria de cosméticos y hacer que las compañías de dispositivos médicos rindan cuentas han estado flotando en el Congreso durante años. El año pasado, un grupo de ex comisionados de la FDA propuso una solución aún más audaz: restaurar la autonomía de la agencia sacándola del Departamento de Salud y Servicios Humanos. Las decisiones de la FDA solían ser finales, pero durante décadas han estado sujetas a capas de interferencia política. Lograr que la agencia sea independiente, como lo son la Reserva Federal y la Administración del Seguro Social, podría ayudar a revertir esa tendencia.

Pero para que estas u otras ideas valiosas tengan una audiencia justa, el Congreso tendrá que intervenir, y el presidente, y el electorado, tendrán que aceptar el papel esencial de las regulaciones en la protección del suministro de alimentos y medicamentos para la nación.

Mientras tanto, el desafío de dirigir la FDA recaerá en el Dr. Hahn. No tendrá recursos suficientes para llevar a cabo la misión declarada de la agencia, ningún comisionado los tiene. Pero tampoco será completamente impotente. Aquí hay cuatro cosas que el Dr. Hahn haría bien en tener en cuenta mientras toma las riendas.

Haga que le escuchen. El predecesor del Dr. Hahn, el Dr. Gottlieb, logró mantener la atención en las prioridades que había escogido, a saber, las regulaciones de cigarrillos electrónicos y el desarrollo de medicamentos genéricos, con una campaña de comunicación al público implacable y multifacética. Tuiteó,

escribió en su blog, pronunció discursos y se comunicó abierta y regularmente con la prensa. El Dr. Gottlieb no logró todos sus objetivos; de hecho, su estrategia para los cigarrillos electrónicos fracasó estrepitosamente. Pero logró que la FDA fuera menos opaca y le dio a la agencia una voz urgentemente necesaria. Si el Dr. Hahn fomenta la misma transparencia, le será más fácil defender a la agencia y mantenerla relevante.

Disminuya la velocidad en la aprobación de medicamentos y dispositivos. La FDA ha hecho varios compromisos en los últimos años, como aceptar evidencia de la "práctica clínica" o "medidas indirectas" en lugar de los datos de ensayos clínicos tradicionales, lo que ha permitido que productos médicos cada vez más dudosos salgan al mercado. El Dr. Hahn debería echar un nuevo vistazo a algunos de estos estándares cambiantes y comprometerse a abandonar los que no funcionan. Eso seguramente significará que el proceso de aprobación se ralentiza, y eso está bien.

Defienda a la ciencia. Como lo indica el sitio web de noticias médicas Stat y otros medios, la FDA se ha vuelto demasiado susceptible a la presión externa. Los reguladores aprobaron un nuevo y poderoso opioide a instancias del Departamento de Defensa, aceleraron un dudoso antidepresivo después de que el presidente Trump lo elogiara, y cambiaron la decisión que habían tomado de rechazar un medicamento para la distrofia muscular después de que los grupos de pacientes levantaran la voz para quejarse. Tal reverencia apenas inspira confianza. La evidencia científica (o la falta de ella) debe ser el factor decisivo en las regulaciones finales de la FDA. Eso significa decir no a los políticos y fabricantes de medicamentos y dispositivos, así como a los grupos de pacientes, cuando sus demandas no están respaldadas por las recomendaciones de la propia agencia. También significa responsabilizar a las empresas cuando no completan los estudios poscomercialización o cuando sus productos resultan defectuosos o peligrosos.

Cumpla los compromisos existentes. La FDA aún no ha emitido pautas para la regulación de productos con cannabidiol CBD, que son cada vez más populares, y se había comprometido a hacerlo para fines de 2019. Los fabricantes de cigarrillos electrónicos deben presentar sus solicitudes de comercialización a la agencia en mayo. La agencia otorgó un período regulatorio de gracia a las llamadas clínicas de células madre en 2017 que expirará este año; cuando lo haga, los reguladores tendrán que supervisar a casi 1.000 empresas que venden inyecciones y otros tratamientos que no han demostrado ser efectivos y que ya han causado graves daños a algunos pacientes. El Dr. Hahn generaría mucha buena voluntad si mostrara a los críticos de la FDA, y al público en general, que se toma en serio todos estos plazos.

Instantáneas (o snapshots) de los ensayos clínicos con medicamentos de 2019 (2019 Drug trials snapshots summary report)

FDA, 2020

<https://www.fda.gov/media/135337/download>

Traducido por Salud y Fármacos

Las instantáneas de los ensayos con medicamentos brindan a los consumidores y a los profesionales de la salud información concisa sobre quién participó en los ensayos clínicos que

respaldaron la aprobación de los nuevos medicamentos por parte de la FDA.

Las instantáneas de los ensayos con medicamentos son parte de un esfuerzo general de la FDA por mejorar la disponibilidad y transparencia de los datos demográficos de quienes participan en los ensayos pivotaes.

Estas instantáneas también mencionan dónde se realizaron los ensayos y si hubo alguna diferencia en los beneficios y efectos secundarios entre los diferentes grupos demográficos.

Cómo leer las instantáneas

Cada instantánea contiene información sobre el medicamento en un formato de preguntas y respuestas. Cada instantánea contiene una sección de "MÁS INFORMACIÓN" donde se puede acceder a un contenido más detallado y técnico.

- La información para el usuario se presenta primero.
- Al final de cada sección de la instantánea para el usuario hay una barra sombreada con las palabras "MÁS INFORMACIÓN". Esta sección es para cualquier persona interesada en información adicional. Haga clic en la barra "MÁS INFORMACIÓN" para obtener más contenido técnico y detallado, incluyendo los datos.
- Al principio y al final de cada Instantánea, hay un enlace a la información de prescripción del medicamento (antes se conocía como el prospecto).

Limitaciones de las instantáneas

La instantánea es simplemente una herramienta para que los consumidores puedan analizar los riesgos y beneficios de un medicamento con su médico. No se debe confiar únicamente en las instantáneas para tomar decisiones con respecto a la atención médica.

Las instantáneas no sustituyen los consejos de su profesional de salud.

Las instantáneas apuntan a presentar diferencias sobre qué tan bien funciona el medicamento y los efectos secundarios entre los diferentes grupos demográficos. No siempre se pueden sacar conclusiones con respecto a estas diferencias.

Nuevas pautas de la FDA para productos de terapia génica

(New FDA guidelines for gene therapy products)

Jakki Magowan

BioNews 3 de febrero de 2020

https://www.bionews.org.uk/page_147567

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA ha publicado siete nuevas pautas que ayudarán a los científicos a desarrollar de manera segura nuevos productos de terapia génica.

Se han recibido aportes de varios interesados, incluyendo innovadores, patrocinadores, investigadores y pacientes, para lograr que el desarrollo y la revisión de estos productos sea más eficiente, al tiempo que se establecen controles reglamentarios.

Actualmente hay 900 solicitudes de investigación de medicamentos nuevos en trámite, cuya aprobación se requiere para iniciar los ensayos clínicos, y se anticipa que habrán más, por lo que la FDA ha desarrollado estas políticas para ofrecer claridad regulatoria a los fabricantes de medicamentos que desarrollan y fabrican productos de terapia génica.

"Como reguladores de estas nuevas terapias, sabemos que el marco que construimos para el desarrollo y la revisión de estos productos sentará las bases para el avance continuo de este campo vanguardista, y permitirá que los innovadores desarrollen con seguridad terapias efectivas para muchas enfermedades con necesidades médicas insatisfechas", dijo el Dr. Peter Marks, director del Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos de la FDA.

Los productos de terapia génica tienen como objetivo tratar la enfermedad mediante la inserción de nuevo material genético en las células de un paciente para reemplazar o complementar genes que no funcionan adecuadamente. Algunos entregan el material genético a las células usando un virus como vector. Se pueden usar para tratar afecciones poco frecuentes, como la atrofia muscular. Hasta la fecha, la FDA ha aprobado solo cuatro productos de terapia génica, pero la administración está ansiosa por ver un aumento en las opciones de tratamiento para los pacientes.

"Entendemos y apreciamos el tremendo impacto que las terapias génicas pueden tener en los pacientes al potencialmente revertir la debilitante trayectoria de las enfermedades. Estas terapias, que en un momento eran solo conceptuales, se están convirtiendo rápidamente en una realidad terapéutica para un número cada vez mayor de pacientes con una amplia gama de enfermedades, incluyendo lo trastornos genéticos raros y las enfermedades autoinmunes", dijo el Dr. Stephen Hahn, Comisionado de la FDA.

Los documentos incluyen recomendaciones para la fabricación segura y para asegurar la calidad de los productos, las pruebas y su seguimiento a largo plazo, como por ejemplo a través de los ensayos clínicos poscomercialización.

"El desarrollo científico en esta área es rápido, complejo y plantea cuestiones únicas para la revisión del producto; incluyendo cómo funcionan estos productos, cómo se administran de manera segura y si continuarán logrando un efecto terapéutico en el cuerpo sin causar efectos adversos durante un largo período de tiempo", dijo el Dr. Marks.

Su borrador de guía, que interpreta la similitud de los productos de terapia génica que se regulan como los medicamentos huérfanos [1] describe cómo se determinará si los productos califican como medicamentos huérfanos, que tratan enfermedades raras que no sería rentable producir sin fondos estatales. También incluye si los productos bajo revisión deberían recibir un periodo de exclusividad en el mercado de siete años.

La FDA enfatiza que no quiere desalentar el desarrollo de múltiples productos de terapia génica para tratar la misma enfermedad o afección. Más bien, su política debería generar un mercado competitivo con más opciones para los pacientes.

Se alienta a las partes interesadas que participaron en el desarrollo de estas pautas a hacer más comentarios sobre este tema.

1. FDA Interpreting Sameness of Gene Therapy Products Under the Orphan Drug Regulations Draft Guidance for Industry, enero de 2010 <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/interpreting-sameness-gene-therapy-products-under-orphan-drug-regulations>

La FDA y la FTC prometen atacar las prácticas anticompetitivas que limitan la utilización de biosimilares (*FDA and FTC vow to attack anti-competitive practices that limit biosimilar uptake*)

Ed Silverman

Statnews, 4 de febrero de 2020

<https://www.statnews.com/pharmalot/2020/02/04/fda-ftc-biosimilars-anticompetitive/>

Traducido por Salud y Fármacos

A medida que aumenta la frustración porque la comercialización de biosimilares es más lenta de lo que se esperaba, dos agencias federales de EE UU prometieron tomar medidas para garantizar que las empresas que venden estos medicamentos tengan la oportunidad de competir por los pacientes de EE UU.

En una declaración conjunta

(<https://www.fda.gov/media/134864/download>), la FDA y la Comisión Federal de Comercio (en inglés FTC) mencionaron varios problemas que se cree han impedido el uso más amplio de biosimilares, que son variaciones más baratas de los productos biológicos de marca y se espera que tengan los mismos resultados para la salud.

Por ejemplo, las agencias prometieron "abordar" cualquier declaración falsa o engañosa que tergiverse la seguridad o efectividad de los biosimilares en comparación con los biológicos. Los fabricantes de biosimilares se han ido quejando cada vez más de que algunas compañías innovadoras difunden información que sugiere que los biosimilares pueden no ser tan efectivos.

Al mismo tiempo, las agencias planean trabajar juntas para garantizar que las empresas de biosimilares logran acceder a muestras de productos biológicos, que son necesarias para hacer las pruebas que se requieren para obtener la aprobación regulatoria. La medida refleja las quejas de las empresas de biosimilares de que los fabricantes de productos biológicos de marca se esconden falsamente detrás de los programas obligatorios de seguridad de la FDA para no entregar muestras.

Finalmente, la FTC también examinará los acuerdos de patentes entre empresas que pueden retrasar el lanzamiento de productos biosimilares. En estos llamados acuerdos de pago por demora, un fabricante de medicamentos de marca acuerda resolver una demanda de patentes ofreciendo dinero en efectivo u otra cosa de valor a un posible rival que, a su vez, acepta retrasar la venta del genérico. AbbVie, por ejemplo, resolvió el litigio de patentes con varias compañías que acordaron retrasar el lanzamiento de versiones biosimilares del fármaco de grandes ventas, Humira, hasta 2023.

"Respaldar un mercado competitivo para productos biológicos, incluyendo los productos biosimilares e intercambiables, es esencial para mejorar el acceso de los pacientes a los medicamentos, y potencialmente reducir los costos de atención médica", declararon las agencias en su declaración.

La medida se produce en medio de un creciente debate sobre el efecto que eventualmente tendrán los biosimilares en disminuir el gasto de la atención médica en EE UU.

La FDA aprobó el primer biosimilar en 2015 y, desde entonces, ha aprobado 26, pero no todos están disponibles en el mercado estadounidense, principalmente debido a los continuos litigios de patentes entre compañías de marca y sus rivales biosimilares. Pero para los que están comercializados, su aceptación y nivel de ahorro difieren, por la magnitud de los descuentos que ofrecen los productores de biológicos, así como por su aceptación por parte del financiador y los médicos.

Inicialmente, la llegada de los biosimilares a EE UU generó expectativas de que los descuentos serían de hasta un 30% respecto al precio de un biológico de marca. Pero no todos los biosimilares tienen esa rebaja. Incluso cuando se ofrecen tales descuentos, los fabricantes de biosimilares pueden tener dificultades para sus productos estén en los formularios de las aseguradoras que son las que pagan los medicamentos (excepto los copagos) por las ofertas que reciben de las empresas farmacéuticas.

Aunque los analistas de Wall Street dicen que algunos biosimilares están comenzando a incursionar, su adopción inconsistente ha decepcionado a aquellos que pensaban que estos productos ahorrarían al sistema de salud de EE UU decenas de miles de millones de dólares en solo unos pocos años. Y las acusaciones de prácticas anticompetitivas han agravado las frustraciones, especialmente porque algunas de las supuestas tácticas se han estado aplicando durante un tiempo.

En los últimos años, el Congreso ha tenido audiencias o ha considerado proyectos de ley para abordar las tácticas utilizadas por algunas compañías para evitar la competencia genérica y biosimilar. El ex comisionado de la FDA, Scott Gottlieb, con frecuencia reconoció el problema, y la FDA emitió una guía que limita el uso de las peticiones de los ciudadanos para retrasar la aprobación de medicamentos genéricos o biosimilares.

Pero se ha ido instando a la FDA y la FTC a hacer cada vez más. Por eso, esta declaración fue muy bien recibida.

"Cada (agencia) aporta herramientas diferentes, y su colaboración promete beneficios para los consumidores", dijo Michael Carrier, profesor de la Facultad de Derecho de la Universidad de Rutgers que se especializa en prácticas anticompetitivas y propiedad intelectual. "También es alentador que el nuevo comisionado de la FDA, Stephen Hahn, continúe con la iniciativa de Gottlieb para perseguir estos chanchullos. En resumen, este es un acuerdo muy positivo".

"Es un gran problema", dijo Robert Pollock, ex subdirector interino de la Oficina de Medicamentos Genéricos de la FDA, que ahora trabaja en Lachman Consultants. "La FDA

básicamente le dice a la industria bio que deje de usar promociones engañosas para depreciar los biosimilares... La FDA realmente hizo algo concreto y se lo ha comunicado a la industria".

La FDA sigue luchando con las implicaciones de aprobar los medicamentos de Sarepta (*The FDA continues to struggle with the implications of approving Sarepta's drugs*)

Matthew Herper

Statnews, 22 de enero de 2020

<https://www.statnews.com/2020/01/22/the-fda-continues-to-struggle-with-the-implications-of-approving-sareptas-drugs/>

Traducido por Salud y Fármacos

Nuevos documentos publicados el miércoles ponen al descubierto la profunda división dentro de la FDA con respecto a la aprobación de Vyondys 53, un medicamento para tratar a los niños con distrofia muscular de Duchenne, producido por Sarepta Therapeutics.

Vyondys fue rechazado en agosto. En ese momento, Sarepta dijo que la FDA había tomado una decisión basada en el riesgo de toxicidad renal que se había observado en los estudios en animales y en el riesgo de infecciones. Sin embargo, los nuevos documentos revelan que las preocupaciones de la FDA fueron más profundas, incluían la falta de evidencia disponible para respaldar el beneficio teórico del medicamento y la dificultad de sopesar la eficacia de un medicamento contra sus riesgos cuando ambos son difíciles de medir.

Los detalles de la decisión de la FDA de aprobar Vyondys en diciembre, que también se divulgó el miércoles, colocaron al medicamento en el punto álgido del debate sobre la cantidad de datos que los reguladores deberían exigir antes de poner un medicamento a disposición de cada paciente muy enfermo. La saga de Vyondys sirve para poner a prueba si se puede aprobar medicamentos en base a pequeñas cantidades de datos, dejando para más adelante las pruebas de su efectividad.

Los nuevos documentos también nos permiten ver el proceso de rechazo de la FDA. Normalmente, los documentos sobre la aprobación de un medicamento son públicos, pero las cartas de rechazo de la FDA, llamadas "cartas de respuesta completa" o Complete Response Letters (CRL), no lo son. Como la carta de rechazo era parte del proceso de aprobación de Vyondys, se hizo pública.

Para agravar el drama, la carta de rechazo fue escrita por el funcionario de la FDA que en 2016 había presentado el caso más sólido en contra de la aprobación del medicamento previo de Sarepta para la distrofia muscular, Exondys 51: Dr. Ellis F. Unger, director de la Oficina de Evaluación de Medicamentos-I en la Oficina de Medicamentos Nuevos de la FDA.

"Al permitir la comercialización de un medicamento ineficaz, esencialmente un placebo científicamente elegante, miles de pacientes y sus familias generarán falsas esperanzas a cambio de dificultades y riesgos", escribió Unger en 2016. "Sostengo que esto sería poco ético y contraproducente. También podría haber costos financieros significativos e injustificados, si no para los pacientes, para la sociedad".

Janet Woodcock, directora del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA, tomó la decisión opuesta a la recomendación de Unger. El debate llegó hasta el entonces comisionado, Robert Califf, quien decidió que no quería contradecir a Woodcock porque tiene un cargo político. Exondys fue aprobado.

La idea en ese momento era que se realizaría un estudio más amplio para probar el beneficio de Exondys. Como STAT informó en agosto, cuando tres años después había que tomar una decisión sobre Vyondys, el estudio confirmatorio de Exondys aún no había comenzado.

Según la carta de Unger a Sarepta, la falta de tales datos pesaba mucho en la evaluación de Unger. El factor clave en la decisión de Sarepta había sido que el fármaco producía aumentos muy pequeños en una versión abreviada de la proteína distrofina; la ausencia de esa proteína es la causa de la distrofia muscular. Pero estos pequeños aumentos en distrofina ¿beneficiarían a los pacientes? Unger argumentó que, debido a los nuevos efectos adversos, no había forma de decir que los beneficios de Vyondys superaban sus riesgos.

Unger señaló que "exactamente 2 años y 11 meses después de su aprobación", Sarepta no había iniciado su estudio confirmatorio de Exondys, también conocido con el nombre genérico eteplirsén, y eso dificultaba la toma de decisiones sobre Vyondys, genéricamente conocido como golodirsén. Un portavoz de Sarepta dijo que el comentario de Unger sobre el estudio "no jugó un papel en la apelación y aprobación" de Vyondys.

"No poseemos más conocimiento que hace tres años en cuanto a la probabilidad de que pequeñas cantidades de distrofina truncada aporten un beneficio clínico", escribió Unger. "Tal información, si ahora estuviera disponible, podría haber informado nuestra toma de decisiones para golodirsén".

En cambio, Unger se quedó con la misma preocupación que tenía con Exondys: creía que la cantidad de distrofina que producían los medicamentos es demasiado baja para esperar que aportaran un gran beneficio.

Vyondys aumenta la cantidad de distrofina producida en niños con Duchenne en un promedio de 0,9% de la cantidad normal de distrofina en el cuerpo, según una prueba llamada western blot. "Como se señaló, si se considera que un aumento medio en la distrofina de 9 partes por mil es razonablemente probable para predecir el beneficio clínico, el beneficio clínico seguramente sería, como mucho, muy pequeño", escribió. Unger decidió que sin saber cómo ese pequeño aumento en la distrofina ayudaría a los pacientes con Duchenne, el medicamento debería ser rechazado, porque habían surgido dos nuevos hallazgos de seguridad: un riesgo de lesión renal, en modelos animales, y en algunos pacientes tratados con Exondys se había detectado un riesgo de infección de las cánulas que se utilizan para administrar los medicamentos.

En diciembre Unger fue desautorizado por el Dr. Peter Stein, director de la Oficina de Nuevos Medicamentos de la FDA, luego de que Sarepta apelara su decisión. La lógica de Stein,

presentada en una carta de aprobación a Sarepta, llama la atención por lo estrechamente que contrarresta a la de Unger.

Stein escribió que los efectos secundarios son más manejables de lo que sugirió Unger. Después, procedió a debatir la afirmación de Unger de que el beneficio es "muy pequeño". Parece "evidente", escribió, que Vyondys "dada la magnitud del aumento de distrofina observado, descrito a continuación, no proporcionará mejoras marcadas en la fuerza y supervivencia". Pero no estuvo de acuerdo con que el beneficio sería "marginal". Señaló los datos de estudios en animales que indican que aumentar la distrofina en un pequeño porcentaje de lo normal puede beneficiar a algunos animales. Puede haber un efecto de "umbral", escribió, que significa que incluso un poco de distrofina puede significar mucho.

Más que eso, recurrió al hecho de que la FDA aprobó Exondys, que aumentó la distrofina en una cantidad similar. Su argumento aquí fue legalista, no científico, sopesando el precedente de haber aprobado un medicamento similar.

"Como principio regulatorio, una aprobación en base a una medida de impacto indirecta indica que el beneficio clínico se considera razonablemente probable", escribió Stein. "Un beneficio clínico es un efecto terapéutico positivo que es clínicamente significativo en el contexto de una enfermedad determinada, lo que significa que un efecto terapéutico no clínicamente significativo no respaldaría la decisión de aprobar".

Aquí, obviamente, hay un campo minado. Tradicionalmente, con el tiempo, la FDA había ido elevando el listón para evaluar los nuevos medicamentos. Por ejemplo, los medicamentos para el colesterol fueron aprobados inicialmente solo porque redujeron el colesterol. Ahora, la FDA a menudo requiere grandes estudios que demuestren que reducen los ataques cardíacos y los accidentes cerebrovasculares.

Basar una aprobación futura en lo que anteriormente se descubrió que era "razonablemente probable" es arriesgado, porque eventualmente uno podría quedarse con muy poca certeza. Si la FDA estaba 60% segura de que el primer medicamento era beneficioso, y luego estaba 60% segura de que un nuevo medicamento era similar, su seguridad para el segundo medicamento solo estaría en 36%.

Esto no sucede con el proceso tradicional de aprobación acelerada a través del cual se aprobó el medicamento de Sarepta. Un ejemplo es la reducción del tumor en el caso de pacientes con cáncer que no tienen otras opciones. Cada aprobación de un medicamento nuevo contra el cáncer aprobado en base a esta medida no depende de la última aprobación. Aquí, el beneficio de aumentar la distrofina todavía se considera incierto.

Stein escribió que su decisión se vio influenciada por el hecho de que Sarepta espera que en 2023 los datos de un estudio confirmen el beneficio de Vyondys. Escribió que "ningún paciente tomará este medicamento por más de 3 o 4 años antes de que estén disponibles los resultados del estudio confirmatorio".

Entonces, escribió Stein, que él exigió una promesa de Sarepta: "Solicito que la compañía se comprometa por escrito, antes de la aprobación de golodirsén, en que si los resultados del estudio

confirmatorio no respaldan un beneficio clínico (es decir, ningún análisis relevante encuentra evidencia suficiente de tal beneficio), voluntariamente retirarán golodirsén del mercado".

En otras palabras, Stein insistió en que Sarepta se comprometiera a retirar el medicamento si su estudio en curso era negativo. Un portavoz de Sarepta dijo que se comprometieron a hacerlo.

"Descubrimos que la revisión [de Stein] se basa en la evidencia y ahora nos vamos a centrar en ejecutar esos ensayos y avanzar esos medicamentos para los pacientes que los necesitan", dijo el portavoz.

Nexletol (ácido bempedoico), un nuevo medicamento para para reducir el colesterol ¿un beneficio desconocido? (New Cholesterol Lowering Drug - Unknown Benefit?)

Larry Sasich

Enviado a e-drug, 25 de febrero de 2010

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA aprobó un nuevo medicamento para reducir el colesterol, el Nexletol (ácido bempedoico) en febrero de 2020, con una advertencia en la etiqueta/ficha técnica del producto: 'Limitaciones de uso; No se ha determinado el efecto de Nexletol sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular'.

En particular, en la sección de información para el paciente de la etiqueta/ficha técnica, posiblemente por primera vez, se incluye información sobre la eficacia conocida de un medicamento que debería conocer el público: 'No se sabe si Nexletol puede disminuir los problemas relacionados con la hipercolesterolemia como ataques cardíacos, derrames cerebrales, muerte u otros problemas cardíacos'.

También se desconoce si los resultados pueden ser peores para los pacientes cuando se agrega Nexletol a su tratamiento habitual para reducir el colesterol.

La información de la FDA advierte sobre la posibilidad de que el medicamento ocasione gota y ruptura de tendones. Existe la posibilidad de otras reacciones adversas (efectos secundarios) y debe consultar los materiales de la FDA antes de tomar Nexletol.

Gota

'El ácido úrico elevado en sangre puede provocar el desarrollo de gota. Se notificó gota en el 1,5% de los pacientes tratados con Nexletol y en el 0,4% de los pacientes tratados con placebo'.

La gota se caracteriza por ataques repentinos y severos de dolor, hinchazón, enrojecimiento y sensibilidad en las articulaciones, a menudo la articulación de la base del dedo gordo del pie.

Ruptura de tendón

Nexletol se asocia con un mayor riesgo de rotura o lesión del tendón. Durante los ensayos clínicos, la ruptura del tendón ocurrió en el 0,5% de los pacientes tratados con Nexletol versus el 0% de los pacientes tratados con placebo, e involucró el manguito de los rotadores (el hombro), el tendón del bíceps o el tendón de Aquiles. La ruptura del tendón ocurrió semanas o meses después de haber iniciado el tratamiento con Nexletol. La ruptura del tendón puede ocurrir con mayor frecuencia en

pacientes mayores de 60 años, en aquellos que toman corticosteroides o fluoroquinolonas, en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes con trastornos previos del tendón.

Deje de tomar Nexletol de inmediato y busque ayuda médica rápidamente si presenta alguno de los siguientes signos o síntomas de una ruptura del tendón:

- escucha o siente un chasquido o estallido en un área del tendón
- le salen moretones justo después de una lesión alrededor del tendón
- es incapaz de mover el área afectada o de poner peso sobre el área afectada

La FDA, al compartir la información de seguridad y eficacia aprobada por la agencia en su conjunto, brinda la oportunidad de que el público tome decisiones informadas sobre tomar o continuar tomando un medicamento. Esta es una práctica que la agencia podría expandir y continuar en el futuro.

Siempre se debe recomendar a los pacientes que lean la información de medicamentos aprobada por la FDA.

Para medicamentos como Nexletol, cuyos beneficios son desconocidos, si los hay, y existe la posibilidad de daños graves, se debe recomendar a los pacientes que esperen de cinco a siete años antes de tomar un nuevo medicamento.

The source for this article is from US FDA approved information available at:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/211616s000lbl.pdf

Nota de Salud y Fármacos. La información que comparte el Dr. Sasich en esta nota ejemplifica como la FDA está aprobando los medicamentos hoy en día, con poca evidencia de beneficios y a pesar de acarrear eventos adversos importantes. Transferir la responsabilidad de tomar decisiones técnicas a pacientes que carecen del conocimiento básico para interpretar adecuadamente la información existente es una irresponsabilidad. La FDA no debiera haber aprobado ese medicamento, y como dice el Dr. Sasich conviene evitar su consumo hasta tener más información. Las agencias reguladoras de otros países, para proteger a su población, deben empezar a cuestionar las decisiones regulatorias que toma la FDA.

La FDA crítica a Alkermes por subestimar los riesgos de Vivitrol, el medicamento para la adicción a los opioides (FDA blasts Alkermes for underselling the risks of opioid addiction drug Vivitrol)

Lev Facher

Statnews, 11 de diciembre de 2019

<https://www.statnews.com/2019/12/11/fda-blasts-alkermes-vivitrol-branding/>

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA criticó el miércoles a la compañía farmacéutica Alkermes por "etiquetar erróneamente" a Vivitrol, su controvertido tratamiento para la adicción a los opioides, diciendo que los materiales promocionales de la compañía no

advirtieron a los pacientes y a los médicos sobre los graves riesgos asociados con el medicamento.

La compañía no comunicó suficientemente el riesgo de sobredosis asociada al Vivitrol, que es uno de los tres medicamentos aprobados por la FDA para tratar el trastorno por consumo de opioides. Si bien Vivitrol protege contra la adicción de opioides y las recaídas de las personas en recuperación por la adicción a los opioides, reduce la tolerancia a los mismos y deja a sus usuarios más vulnerables a las recaídas, incluso a dosis relativamente bajas.

"La promoción de Vivitrol no presenta la importante información de riesgos de manera veraz y no engañosa", dijo Thomas Abrams, director de la Oficina de Promoción de Medicamentos de Venta con Receta de la FDA, en un comunicado. "Esto, desde la perspectiva de salud pública es preocupante por el peligro de sobredosis mortal de opioides en esta población de pacientes vulnerables".

Algunas campañas de marketing del Vivitrol, una inyección mensual que previene los antojos de opioides y bloquea los efectos eufóricos de los opioides, han calificado al medicamento como "no adictivo" en un intento por distinguirlo de otros dos medicamentos para el tratamiento de adicciones, la metadona y la buprenorfina, que también son opioides. Las afirmaciones de Alkermes provocaron una protesta de los defensores del tratamiento, que ven a la metadona y la buprenorfina como herramientas valiosas, más accesibles y potencialmente más efectivas para prevenir la sobredosis de opioides.

El anuncio que se cuestiona en la carta de la FDA muestra a un juez bajo un texto en negrita que proclama "el sistema de justicia penal tiene el desafío de responder a la epidemia de opioides", y luego dice que Vivitrol es una "opción de tratamiento no adictivo, que se administra una vez al mes".

La carta de advertencia de la FDA también solicita que la compañía presente un plan de acción para "difundir mensajes correctivos veraces, no engañosos, y completos sobre los temas discutidos" a la audiencia objetivo del anuncio, lo que obliga a Alkermes a sacar anuncios en los mismos periódicos corrigiendo sus mensajes anteriores.

Si bien algunos estudios han demostrado que Vivitrol es tan eficaz como la buprenorfina (comúnmente comercializada como Suboxone) para prevenir la sobredosis, la mayoría hacen una advertencia importante: muchos pacientes luchan por mantener el tratamiento con Vivitrol, lo que subraya los peligros de recaída y sobredosis.

La carta es la última de una serie de escándalos e informes dudosos que rodean a Alkermes, una compañía farmacéutica con sede en Waltham, Massachusetts, que se enfoca en las enfermedades del sistema nervioso central, y que comercializa Vivitrol, su medicamento marca.

En los últimos años, Alkermes ha presionado agresivamente al Congreso, así como a las legislaturas estatales e incluso a los sistemas de justicia penal para promover su producto en lugar de la metadona y la buprenorfina, en algunos casos presionando a los jueces locales de los "tribunales de drogas" para obligar a las

personas acusadas de posesión ilegal de opioides a usar Vivitrol como alternativa al encarcelamiento.

Los jueces de todo el país aceptaron reuniones con representantes de ventas de Alkermes y posteriormente comenzaron a exigir recetas de Vivitrol, informó la radio nacional pública en 2017.

La senadora Kamala Harris (demócrata por California) también lanzó una investigación del Congreso sobre el marketing de Alkermes poco después de asumir su puesto en 2017, aunque su oficina nunca dio seguimiento a su anuncio inicial.

En 2018, la administración Trump sorprendió al recomendar el uso de "naltrexona inyectable", una descripción que se aplica solo a Vivitrol, al liberar a los reclusos federales con trastornos por uso de sustancias, eliminando efectivamente la flexibilidad para que los médicos receten el medicamento que consideren más apropiado.

Más tarde, ese año, una organización sin fines de lucro financiada por Alkermes, el Addiction Policy Forum, se convirtió en el objetivo del escrutinio de toda la comunidad que trata adicciones: la fundadora del grupo, Jessica Hulsey Nickel, cuando inicio la organización sin fines de lucro era cabildera registrada para Alkermes.

Un portavoz de Alkermes dijo en un comunicado que la compañía toma en serio la advertencia de la FDA y está trabajando para responder a la carta. La compañía, dijo, está "comprometida con la seguridad del paciente y al uso apropiado de nuestros medicamentos".

Scott Gottlieb agrega su participación en otra junta directiva de alto perfil a su currículum pos-FDA. Y es otra tarea bien remunerada (*Scott Gottlieb adds one more high-profile board seat to the post-FDA resume. And it's another plum assignment*)

John Carroll

Endpoints, 7 de febrero de 2020

<https://endpts.com/scott-gottlieb-adds-one-more-high-profile-board-seat-to-the-post-fda-resume-and-its-another-plum-assignment/>

Traducido por Salud y Fármacos

La puerta giratoria de la FDA hizo que Gottlieb regresara al American Enterprise Institute y le dio un papel como socio en el gran VC New Enterprise Associates. Luego aterrizó rápidamente en las mesas directivas de Pfizer y Aetion, que es un no los líderes en la investigación basada en la práctica clínica. La junta directiva de FasterCures, dirigida por el ex filántropo Michael Milken, también dio alguna muestra de interés.

Ahora está agregando Illumina a su lista. En enero, Illumina, especialista en secuenciación de ADN, tenía resultados bajos en las pruebas de consumo, pero todavía tiene una capitalización en el mercado de US\$44.000 millones, y vínculos estrechos con las grandes empresas como Roche, con quién recientemente firmó una alianza.

Illumina amplió su junta a 10 personas para acomodar al ex comisionado de la FDA.

Es un puesto lucrativo, por supuesto, y evidentemente el mejor que Gottlieb ha logrado hasta ahora. Según los últimos documentos de compensación disponibles que tiene la Comisión Nacional de Mercados de Valores, los directores no empleados de Illumina reciben por sus funciones en la junta cerca de medio millón de dólares en efectivo y acciones al año.

Que los políticos que dirigen la FDA luego ocupen posiciones prominentes en la industria, no es nada nuevo, a pesar de la controversia latente por la combinación de haber estado en una agencia gubernamental y luego pasar a trabajar para la industria que se supone que la agencia debe regular. Pero, como todo lo que Gottlieb ha hecho desde que llegó a la FDA en 2017, agranda las cosas y lo hace de forma más llamativa que sus predecesores.

Oceanía

Australia. **Mundipharma multado por publicidad engañosa de opioides a profesionales de la salud** (*Mundipharma fined for misleading advertising of opioids to health professionals*) TGA, 20 de diciembre de 2019

<https://www.tga.gov.au/media-release/mundipharma-fined-misleading-advertising-opioids-health-professionals>

Traducido por Salud y Fármacos

Mundipharma ha pagado multas por US\$302.400 en respuesta a 24 avisos de infracción emitidos por la Administración de Productos Terapéuticos (TGA) del Departamento de Salud de Australia. Los avisos de infracción se refieren a afirmaciones que se hicieron en las comunicaciones a profesionales de la salud respecto a nueve medicamentos opioides comercializados bajo el nombre TARGIN.

Los avisos se emitieron porque la TGA formuló la opinión de que Mundipharma había incumplido las condiciones de registro de nueve medicamentos TARGIN, alegando que su publicidad a los profesionales de la salud era engañosa, desequilibrada y por lo demás inexacta, incumpliendo los requisitos del Código de Conducta de Medicamentos Australia sobre materiales promocionales dirigidos a profesionales de la salud. Como condición para que la TGA registre un producto, todos los

patrocinadores de medicamentos de venta con receta acuerdan cumplir con el Código de Conducta de Medicamentos de Australia con respecto a la promoción a los profesionales de la salud y otros asuntos, independientemente de su pertenencia a esa asociación.

A la TGA le preocupaba que el efecto general de la declaración en el material promocional de Mundipharma no reflejara con precisión las pautas de los Expertos en Medicina del Dolor, y parecía alentar positivamente la prescripción de medicamentos TARGIN para el dolor crónico no canceroso:

Los opioides deben usarse como parte de un plan multimodal de manejo del dolor y en un ensayo en curso, ya que se asocian con daños potenciales, incluido el uso no autorizado, la adicción y la sobredosis.

La TGA considera que los opioides no deben presentarse como un componente central del tratamiento multimodal del dolor crónico no canceroso, y la decisión de recetar opioides debe abordarse con mucha precaución.

Políticas

Investigaciones

COVID-19 y la búsqueda de medicamentos y vacunas: Declaración de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB)

Comité Ejecutivo de ISDB

Abril, 2020

La pandemia de COVID-19 ha puesto a todo el mundo en alerta. La ciudadanía, evocando los peores escenarios, como la gripe española de 1918 y la pandemia de gripe mexicana de 2009-2010, exige un medicamento o vacuna eficaz. ¿Qué puede y qué debe esperar?

El Comité Ejecutivo de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB) quiere llamar la atención del mundo sobre la calidad de los medicamentos y de los ensayos clínicos con medicamentos. ISDB se fundó en 1986, con la ayuda de la Organización Mundial de la Salud y de la Comunidad Europea, para promover la farmacoterapia racional [1]. Por farmacoterapia racional se entiende la prescripción adecuada de los medicamentos, encontrando el mejor equilibrio entre su eficacia, seguridad y coste. Para establecer cuáles son las opciones de

tratamiento farmacológico contra el Covid-19 deberían ser indispensables los ensayos clínicos aleatorios a doble ciego, realizados correctamente, con un grupo control tratado con placebo o con el tratamiento estándar.

A principios de marzo de 2020, la OMS lanzó SOLIDARITY, un ensayo controlado y aleatorizado que evaluará cuatro posibles tratamientos farmacológicos en varios países. Hoy, en el registro de ensayos clínicos clinicaltrials.gov hay más de 200 ensayos registrados o en curso para determinar el impacto de algunas intervenciones y de un gran número de medicamentos, algunos sin permiso de comercialización. A veces, las afirmaciones sobre su eficacia se basan en suposiciones teóricas y pruebas in vitro que no reflejan lo que el mundo necesita en este momento. La mayoría de los ensayos tienen problemas de diseño que los

invalidan. Algunos son estudios observacionales que carecen de grupos control, y otros tienen muy pocos pacientes, una pregunta de investigación poco clara, variables de seguimiento inadecuadas, la evaluación de los efectos adversos es incompleta o los criterios de evaluación consisten únicamente en pruebas de laboratorio.

Cuando se comercializan medicamentos que no han sido estudiados adecuadamente y exhaustivamente, pueden acabar dañando a los pacientes. En el pasado hemos visto demasiados ejemplos, como ocurrió con rofecoxib, rosiglitazona, daclizumab, dietilestilbestrol y benfluorex [2-6]. Estos medicamentos, algunos de los cuales eran tratamientos de dolencias y enfermedades banales, mataron a miles de pacientes. Parece que las lecciones aprendidas en los años sesenta tras el desastre de la talidomida a menudo no se aplican, se olvidan o incluso se abandonan.

El proceso actual de registro de los nuevos medicamentos puede no proteger a los pacientes, ya que a menudo los datos sobre su eficacia no vienen respaldados por resultados obtenidos a través de ensayos rigurosos. Incluso durante la gripe española, que mató a muchas decenas de millones de personas, algunas de las muertes se debieron al uso inapropiado de aspirina, que en aquel momento era prácticamente el único medicamento disponible. Algunos microbiólogos afirman que al administrarse en dosis excesivas causó muchas neumonías hemorrágicas fatales [7].

A principios de este siglo, los productores de fármacos promovieron nuevos antivirales para combatir al virus de la gripe, y los gobiernos de todo el mundo los almacenaron con el argumento de que podrían prevenir la propagación del virus, incluso en tiempos de pandemia. Esto resultó no ser cierto, la evidencia mostró que el oseltamivir (Tamiflu) reducía la duración de los síntomas de la gripe en aproximadamente 20 horas. Ahora, el fabricante de Tamiflu se enfrenta a una demanda de US\$1.500 millones por haber hecho declaraciones engañosas sobre el impacto de su medicamento [8].

A pesar de las buenas intenciones y la esperanza en acceder rápidamente a medicamentos y vacunas contra el peligroso virus COVID-19, debemos garantizar que los principios rectores de la medicina *in dubio abstine* (en caso de duda, absténganse de tratar) y *Primum non nocere* (lo primero, no hacer daño) no se olviden. La necesidad urgente de tratamientos no debería provocar que, en medio de la carrera de los laboratorios farmacéuticos por encontrar una cura, se hicieran evaluaciones inadecuadas de medicamentos.

Muchos miembros de ISDB han publicado artículos sobre los peligros que nos acechan si los resultados de una investigación mal orientada causaran daños a los pacientes con COVID-19. Nuestro mensaje es claro: los ensayos aleatorizados son la única forma de recopilar información de calidad sobre cómo tratar el COVID-19 [9]. Los medicamentos experimentales como la cloroquina y la hidroxicloroquina solo deberían usarse en el marco de un buen ensayo clínico [10], con un protocolo riguroso

y adhiriéndose estrictamente al método de recopilación de datos [11]. Si hay que bajar la fiebre, use paracetamol [10 12].

ISDB, en la medida de lo posible, continuará divulgando los artículos relacionados con el COVID-19 gratuitamente para que estén a disposición de todos.

El Comité Ejecutivo de ISDB exige que toda la comunidad médica y los que toman decisiones de políticas de salud actúen con plena conciencia de los peligros potenciales de una evaluación inadecuada de los medicamentos.

Políticos y voceros de todo el mundo afirman que la hidroxicloroquina y la azitromicina podrían "dar un vuelco total a la situación" [13]. Ojalá pudiéramos compartir este entusiasmo, pero tememos que la generalización de su uso pueda causar que una gran cantidad de personas sufra efectos secundarios graves o incluso riesgo de muerte, ya que ambos fármacos son cardiotoxicos.

Todos queremos investigaciones que "revolucionen" la lucha contra el COVID-19. Para conseguirlo, siempre que sea posible y factible, recomendamos que los pacientes nuevos que reciban tratamiento por el COVID-19 participen en un ensayo clínico aleatorizado, controlado y producto de la cooperación científica internacional.

Referencias

1. www.isdbweb.org
2. <https://www.drugwatch.com/vioxx/>
3. Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MaCurdy TE, Ali F, Sholley C, Worrall C, et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA* 2010;304:411-8.
4. Anonymous. The Mediator disaster: So much time wasted, so many lives destroyed. *Prescrire Internat* 2019;29:303-5.
5. Anonymous. Diethylstilbestrol (DES): also harms the third generation. *Prescrire Int* 2016;25:294-8.
6. Daclizumab: deaths due to unjustified marketing authorization [editor's opinion]. *Prescrire Internat* 2018;27:175.
7. Starko KM. Salicylates and Pandemic Influenza Mortality, 1918–1919 Pharmacology, Pathology, and Historic Evidence. *Clin Infect Dis* 2009;49:1405–10.
8. <https://www.nasdaq.com/press-release/tamiflu-fraud-bilked-%241.5-billion-from-government-alleges-whistleblower-2020-01-13>
9. Randomized clinical trials are the only way to learn how we should to treat Covid-19. Therapeutics initiative, special bulletin #2 – March 2020.
10. COVID-19: was ist zum Nutzen von Chloroquin and Hydroxychloroquin bekannt? *Arznei-telegramm* 25 March 2020.
11. Covid-19 and drug trials: what to make of the initial results? *Prescrire Internat* March 23 2020.
12. Five don'ts to prevent COVID-19 and death. *Med Check* 2020;6:3-13.
13. https://www.researchgate.net/publication/340248491_COVID-19_Chloroquine_and_hydroxychloroquine_as_potential_therapies_against_COVID-19
14. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. *Drug Saf* 2018;41:919-31.

Cómo Allergan engañó al sistema para aumentar los precios y vender opioides*(How Allergan gamed the system to spike prices and sell opioids)*

Zain Rizvi

Public Citizen, 27 de enero de 2020

<https://www.citizen.org/article/by-any-means-necessary/>

Traducido por Salud y Fármacos

Después de que el ejecutivo farmacéutico Martin Shkreli desatara una protesta pública al aumentar el precio del tratamiento contra el VIH Daraprim, Brent Saunders decidió publicar un contrato social. Saunders, el CEO del gigante farmacéutico Allergan, había tildado a Shkreli de "estrella en ascenso" cuyos fondos de inversión riesgo (*hedge funds*) habían dado "rendimientos fenomenales" [1]. Ahora Saunders condenó el aumento de precios, prometiendo ser más ético [2]. Al poco tiempo se publicaron una serie de titulares diciendo que Allergan se comprometía a hacer mejor las cosas.

Pero un análisis más detallado del comportamiento de la corporación revela un catálogo de abusos, que ejemplifica la gravedad de los problemas que tiene el modelo comercial de la industria farmacéutica.

La corporación, ahora conocida como Allergan, ha usado repetidamente tácticas dudosas para incrementar sus ganancias, incluyendo pagar a sus competidores, manipular el sistema de patentes y subir los precios de los medicamentos más antiguos. El año pasado, los propios accionistas de Allergan avergonzaron a la corporación por sus "embarzosas iniciativas legales" y por ofrecer una "compensación gerencial increíblemente excesiva" [3].

Allergan, durante los tres últimos meses, ha llegado a acuerdos extrajudiciales por US\$1.000 millones por su conducta anticompetitiva [4]. La corporación está involucrada en varias otras demandas, y su exposición legal podría ser de miles de

millones adicionales [5]. Entre 2006 y 2012, su antigua subsidiaria vendió 26.000 millones de píldoras de opioides, más de 80 por cada estadounidense [6]. Allergan ha tenido tres nombres diferentes en la última década [7]. Con cada cambio, la corporación ha eliminado, en gran medida, la empañada imagen de su predecesor, y hasta ahora había eludido el continuo escrutinio público.

La Comisión Federal de Comercio (FTC) debería intervenir. El verano pasado, AbbVie, una corporación farmacéutica conocida por sus patentes anticompetitivas anunció un acuerdo para adquirir a Allergan por US\$63.000 millones [8]. Una vez más, Allergan está intentando deshacerse de su nombre. Al juntar estas compañías se "crearía la cuarta compañía biofarmacéutica global más grande" [9]. Una coalición de grupos que defienden los intereses de los trabajadores y de los consumidores, incluyendo Public Citizen, que representa colectivamente a diez millones de personas, ya ha pedido a la FTC que investigue y "tome todas las medidas necesarias, incluyendo bloquear la fusión, para evitar mayores daños a los consumidores" [10]. Sin embargo, si la FTC lo permite, debería, como mínimo, ordenar a las compañías se abstengan de ejercer las prácticas anticompetitivas detalladas a continuación, e imponer medidas para evitar que estas conductas anticompetitivas se repitan. A lo largo de los años, la FTC ha tomado decisiones que en más de una docena de casos han involucrado a Allergan y sus subsidiarias, pero han seguido abusando [11]. Es probable que una corporación más grande solo aumente los efectos nocivos de estas tácticas. Se requiere un nuevo acercamiento [12].

Cuadro 1. Sugerencias de condiciones mínimas para las fusiones de empresas farmacéuticas

Condiciones sugeridas

1. Prohibir explícitamente la conducta anticompetitiva que se detalla a continuación, como los acuerdos de pago por demora, transferir a sus usuarios de un producto a punto de perder la patente a uno con una patente nueva (product hopping), el abuso de las peticiones de ciudadanos, los aumentos de precios [13], el abuso de monopolios de patentes y la promoción e influencia ilegal.
2. Castigar el incumplimiento con sanciones significativas, como emitir licencias obligatorias [14] y adjudicar responsabilidad personal por la gestión.
3. Exigir la entrega de informes regulares y transparencia.
4. Exigir la desinversión de productos, incluyendo a los candidatos a etapas iniciales de ensayos clínicos, en mercados superpuestos [en inglés overlapping markets: comprar a precio más alto o vender a precio más bajo del mercado].

El Congreso también debe actuar. Además de Allergan, muchas corporaciones farmacéuticas emplean rutinariamente algunas de las tácticas descritas en este informe que perjudican a los consumidores. En comparación con los residentes en otros países ricos, los estadounidenses gastan, en promedio, casi el doble en medicamentos con receta [15]. Por eso, bajar los precios de los medicamentos de receta es una de las principales prioridades de los votantes [16]. El marketing y la influencia ilegal también representan una carga importante para la salud pública, ya que

han contribuido a la epidemia de opioides que cada día mata a 130 estadounidenses [17].

Este informe utiliza a Allergan como estudio de caso, describe seis tácticas que utilizan las corporaciones farmacéuticas para aumentar las ganancias y las estrategias que ha utilizado el Congreso para responder a ellas. Al hacerlo, el informe destaca la inmensa oportunidad que tiene el gobierno federal de provocar un cambio estructural. Los miembros del Congreso han hecho

varias propuestas bipartidistas importantes. Este año, el Congreso puede optar por aprobar estas reformas y brindar un alivio real a millones de personas que luchan por acceder a los medicamentos,

y comenzar a responsabilizar a las empresas farmacéuticas por la comercialización e influencia ilegales.

Cuadro 2. Tácticas de empresas farmacéuticas, como Allergan, para aumentar sus ganancias y respuestas a los legisladores

Táctica	Descripción	Respuestas legislativas
Pago por demora	Las corporaciones farmacéuticas pagan a los competidores para que atrasen la comercialización de productos más baratos	La Ley para Mantener el Acceso a Genéricos y Biosimilares Asequibles (S. 64, HR 2375)
Cambio de producto (Product Hopping)	Las corporaciones farmacéuticas hacen cambios intrascendentes en los productos más antiguos y transfieren a los pacientes al nuevo producto para socavar la competencia de los genéricos.	La Ley de Prescripciones Asequibles para Pacientes (S. 1416) Ley de Prescripciones Asequibles para Pacientes mediante la Promoción de la Competencia (H.R. 5133)
Abuso de peticiones de ciudadanos	Las corporaciones farmacéuticas abusan del proceso regulatorio presentando peticiones engañosas de pacientes para retrasar la aprobación de genéricos competidores.	La Ley para que no Haya Retrasos (S. 1224, H.R. 2374) (Stop STALLING Act)
Aumentos de precios	Las corporaciones farmacéuticas aumentan los precios al menos una vez al año	La Ley de Reducción de los Costos de Medicamentos (H.R.3) La Ley de Reducción de Precios de Medicamentos de Venta con Receta (S. 2543) La Ley Deje de Manipular los Precios (S.378, H.R.1096)
Precios escandalosos	Las corporaciones farmacéuticas abusan el monopolio de las patentes y establecen precios escandalosos	La Ley de Reducción de los Costos de Medicamentos (H.R.3) La Ley de Negociación y Licencias Competitivas de Medicare de 2019 (S.377, HR 1046) La Ley de Accesibilidad y Acceso a Medicamentos de Venta con Receta (S. 3166) La Ley de Alivio de Precios de los Medicamentos de Venta con Receta (S. 102, H.R.465)
Marketing e influencia ilegal	Las corporaciones farmacéuticas promueven de forma agresiva e inapropiada los medicamentos y pagan sobornos a los médicos	La Ley de Medicamentos Asequibles (S. 1801) La Ley de Responsabilidad por la Crisis de Opioides (S. 1584, HR 2917)

Hoy, consistentemente, el modelo de negocio de la industria ofrece mejores recompensas a la manipulación creativa de la ley y a la ingeniería financiera que a la innovación médica. Los contratos sociales no son suficientes. Solo el gobierno puede asegurar de que las corporaciones farmacéuticas mejoren su conducta.

Contexto: Crecimiento de las farmacéuticas

Cuando Actavis adquirió Allergan en 2015 y tomó su nombre, Brent Saunders se jactó de que la combinación creaba "un líder para un nuevo modelo de industria conocido como crecimiento farmacéutico o *Growth Pharma*" [18]. Para generar crecimiento, el modelo priorizó la adquisición de productos en lugar de invertir en investigación y desarrollo.

Hace mucho tiempo que las adquisiciones forman parte de la estrategia de Allergan, que ahora incluye a Watson, Actavis, Warner Chilcott y Forest Laboratories. Este cambio de orientación comenzó en 2012, cuando Watson Pharmaceuticals adquirió Actavis y tomó su nombre [19]. Al año siguiente, en una maniobra para evitar impuestos, Actavis adquirió a Warner Chilcott y trasladó su domicilio a Irlanda [20]. En 2014, Actavis adquirió Forest Laboratories, donde Saunders se desempeñó como CEO [21]. En 2015, como parte de otra maniobra fiscal, Actavis adquirió a Allergan Inc., cambiando el nombre del grupo a Allergan plc [22]. Estas entidades, juntas, tienen una larga

historia de haber estado involucradas en tácticas sospechosas. Para mayor claridad, este informe se refiere a todas las entidades afiliadas como "Allergan", a menos que se especifique lo contrario.

Entre 2010 y 2015, Allergan y sus subsidiarias gastaron US\$105.000 millones en 22 acuerdos, pagando en promedio seis veces los ingresos [23]. Los académicos sugirieron que el acercamiento *Growth Pharma* "se parecía más al de una compañía especializada en hacer negocios en la industria farmacéutica que al de una compañía farmacéutica" [24]. Pero así se percibía la nueva industria farmacéutica. Cada vez es más frecuente que las empresas crezcan a través de la compra de productos desarrollados por otras, a menudo pequeñas empresas de biotecnología que se benefician de la investigación que se realiza con fondos públicos en laboratorios universitarios [25]. A veces adquieren compañías enteras. La adquisición de Allergan por parte de AbbVie se basa en este entendimiento [26]. Un inversor en biotecnología señala: "Este es un ejemplo de una compañía farmacéutica que realiza una transacción financiera; no tiene nada que ver con la ciencia; tiene que ver, en un 100%, con la ingeniería financiera" [27].

Entre 2009 y 2018, Allergan gastó US\$4.000 millones más en recompras de acciones que en investigación y desarrollo [28]. Si se aprueba la adquisición, AbbVie ha anunciado que reducirá el

gasto ya limitado de Allergan en investigación y desarrollo a casi la mitad [29]. Incluso los analistas de Wall Street pensaron que la cifra era "sorprendentemente elevada" [30].

Para Allergan, el punto débil del modelo *Growth Pharma* es que hay mucha presión para mantener los ingresos altos sin importar los medios. Su fracaso en innovar ha ido alimentando tácticas más atroces [31].

Una de esas tácticas es en intentar extender sus monopolios. En EE UU, el moderno sistema de fijación de precios de los medicamentos otorga a las empresas innovadoras un monopolio durante un tiempo limitado, y para que los precios sean asequibles tiene que haber competidores genéricos en el mercado [32]. La competencia genérica, según descubrió la FDA, puede producir reducciones de precios de más del 95% [33]. Pero esa reducción se puede evitar si se paga a la competencia.

Pago por demora

Quizás lo más emblemático del carácter corporativo de Allergan es que una vez dos de sus filiales llegaron a un acuerdo anticompetitivo entre ellas. En 2009, antes de formar parte de Allergan, Watson y Warner Chilcot estaban enfrentados en un acuerdo para demorar el lanzamiento del genérico Loestrin 24, un anticonceptivo [34].

Años antes, Warner Chilcott había presentado una demanda por infracción de patente contra Watson, cuando Watson intentaba obtener la aprobación regulatoria de su genérico. Según la Ley Hatch-Waxman, esto automáticamente provoca una suspensión de 30 meses, impidiendo que la FDA aprobara el nuevo medicamento de Watson.

Por lo general, en un acuerdo por infracción de patente, el presunto infractor paga al titular de la patente. Pero las ofertas de pago por demora funcionan justo, al contrario. Como los monopolios con muy lucrativos, las corporaciones que son dueñas de las patentes ganan más dinero pagando a la empresa genérica para mantener su producto fuera del mercado. Los acuerdos de pago por demora permiten a las corporaciones obtener ganancias, mientras los pacientes sufren.

Justo cuando la suspensión estaba a punto de expirar, permitiendo que la FDA aprobara el producto de Watson, Warner Chilcott y Watson llegaron a un acuerdo. Watson acordó retrasar el lanzamiento de su genérico [35]. En una serie de acuerdos paralelos, Warner Chilcott acordó no comercializar sus propios genéricos y ofreció otra serie de regalos a las otras industrias [36]. Los que posteriormente demandaron a las compañías alegaron que los acuerdos tenían un valor acumulado de más de US\$250 millones [37]. En enero 2020, llegaron a un acuerdo con ambas compañías por alrededor de US\$300 millones por dos medicamentos [38].

Watson eventualmente se convirtió en Actavis, famoso por su papel en una decisión fundamental de la Corte Suprema de EE UU que sostenía que un acuerdo de pago por demora podría tener "efectos anticompetitivos significativos" y violaba las leyes antimonopolio [39]. Actavis adquirió Warner Chilcot. Ahora se llama Allergan. La corporación ha llegado a múltiples acuerdos para evitar juicios de pago por demora [40].

Propuesta legislativa

La Ley para Mantener el Acceso a Genéricos y Biosimilares Asequibles (S. 64, HR 2375), patrocinada por la Senadora Amy Klobuchar (D-MN) y el Representante Jerry Nadler (D-NY), podría ayudar a prevenir este tipo de pago anticompetitivo de pagar por demora, al establecer la presunción de que son ilegales. El proyecto de ley fue aprobado por el Comité Judicial de la Cámara y tiene apoyo bipartidista en el Senado. La Oficina de Presupuesto del Congreso (CBO) ha estimado que, en diez, años ahorraría al gobierno federal más de US\$600 millones.

Saltando hasta el banco

Los ejecutivos de Allergan, en ese momento conocidos como Forest Laboratories, a medida que se acercaba la fecha en que uno de sus tratamientos más vendidos iba a perder el monopolio por las patentes, comenzaron a pensar qué hacer a continuación. Namenda IR, dos veces al día, fue el primer medicamento que se aprobó para tratar a las personas con Alzheimer de moderado a grave [4], e iba a enfrentar la competencia genérica en muy poco tiempo.

Ahí está la clave "descubrimiento". Namenda IR tenía que tomarse dos veces al día. ¿Qué pasaría si lograran desarrollar un nuevo producto que tuviera que tomarse solo una vez al día?

La versión de liberación prolongada, Namenda XR, fue aprobada por la FDA en 2010. Se esperaba que el monopolio de patentes de Namenda IR expirara en 2015 y el de Namenda XR en 2029, 14 años más tarde [42]. Generalmente, las leyes estatales permiten que los farmacéuticos automáticamente sustituyan las recetas de productos innovadores por genéricos de bajo costo "terapéuticamente equivalentes" [43]. IR y XR cumplían algunos de estos requisitos: ambos tenían el mismo ingrediente activo y el mismo efecto clínico, pero no tenían la misma potencia ni los mismos regímenes de dosificación. Si Allergan lograra transferir a los pacientes a la nueva píldora, los farmacéuticos no podrían sustituir automáticamente los medicamentos XR por genéricos IR.

Así que Allergan comenzó a gastar "sumas sustanciales de dinero" promoviendo la versión XR a médicos, cuidadores, pacientes y farmacéuticos [44]. También vendió la versión XR con descuento, haciendo que fuera significativamente más barato que las tabletas IR [45]. Esto no fue suficiente. Su análisis interno mostró que solo el 30% de los usuarios de IR cambiarían voluntariamente antes de que venciera su patente en 2015 [46]. Cinco genéricos habían recibido tentativamente el permiso de comercialización para salir al mercado en esa fecha, lo que significa que podrían captar la mayoría del mercado en cuestión de meses.

En febrero de 2014, Allergan anunció que dejaría de vender Namenda IR [47].

La medida, si se hubiera ejecutado con éxito, habría destruido el mercado genérico, forzando a los pacientes a seguir pagando precios altos. Pero el estado de Nueva York presentó una demanda alegando que la conducta era anticompetitiva, y el Tribunal de Distrito de EE UU para el Distrito Sur de Nueva York ordenó que Allergan mantuviera la versión IR en el mercado, lo que permitió que los consumidores se beneficiaran más ampliamente de los genéricos asequibles [48].

Posteriormente las partes llegaron a un acuerdo [49]. Una demanda colectiva presentada posteriormente se resolvió por US\$750 millones [50].

Decisiones judiciales inconsistentes, y estrategias legales astutamente consistentes, permiten que los 'cambios' de productos (product hops) sigan siendo omnipresentes. Las empresas continúan obstruyendo la competencia genérica haciendo ajustes superficiales a sus productos.

Allergan ha sido acusada de múltiples 'cambios' de productos [51]. Un 'cambio' de producto a una cápsula más grande fue tan descarado que cuando los pacientes cortaron la nueva cápsula, la tableta original se cayó [52]. Nunca ha sido un secreto. Cuando Allergan estaba en proceso de adquirir otra compañía, sus ejecutivos incluso elogiaron la habilidad de un colega para mantener alejada a la competencia genérica, y señalaron: "Estamos muy impresionados con la forma en que Roger y su equipo han desarrollado, entre bambalinas, la estrategia de perennización de las patentes" [53].

Propuesta Legislativa

La Ley de Prescripciones Asequibles para Pacientes (S. 1416) y la Ley de Prescripciones Asequibles para Pacientes mediante la Promoción de la Competencia (HR 5133), patrocinada por el Senador John Cornyn (R-TX) y el Representante David Cicilline (D-RI), respectivamente, que fueron aprobadas por los comités judiciales del Senado y de la Cámara podrían ayudar a poner fin a esta práctica. La Ley considera que los 'cambios' de productos son un método de competencia desleal y otorga a la Comisión Federal de Comercio autoridad para hacer cumplir la ley. La oficina de presupuesto del Congreso (CBO) ha estimado que la versión del Senado de esta legislación reduciría el gasto federal en más de US\$500 millones en diez años.

Peticiones para obtener ganancias

Restasis es uno de los medicamentos más preciados de Allergan. En 2013, la FDA emitió recomendaciones para las empresas que quieran obtener el permiso de comercialización de versiones genéricas del tratamiento para el ojo seco. Así comenzó el arduo y aún inacabado proceso de aprobar un competidor. Un aluvión de peticiones ciudadanas de Allergan ha contribuido a la demora.

Las peticiones de los ciudadanos permiten que cualquier persona solicite que la FDA tome o se abstenga de tomar medidas administrativas [54]. Algunas requieren una respuesta en un plazo de 150 días desde su recepción. Las peticiones son complejas, contienen "análisis detallados y documentación científica precisa" y en la FDA las tienen que revisar "múltiples disciplinas" [55]. Esto lleva tiempo y recursos, que a menudo se sacan de otras áreas de trabajo [56]. Las corporaciones farmacéuticas innovadoras a veces abusan de este proceso para que la FDA tenga que retrasar la aprobación de competidores genéricos, un problema que la FDA ha reconocido desde hace mucho tiempo [57].

Allergan presentó su primera petición en enero de 2014, luego la retiró y en febrero la reemplazó por otra. La petición se refería a presentaciones hechas por médicos que habían sido pagados previamente por Allergan, sin revelar ese conflicto de interés [58]. Fue denegada.

Más tarde, ese año, Allergan lo volvió a intentar. Esta vez, la corporación entregó material adicional en cuatro ocasiones, para complementar la petición. En 2016, la FDA negó la petición diciendo que Allergan "no debería sorprenderse" de su respuesta [59]. Cuando en 2018 la FDA negó la tercera petición de Allergan, la agencia señaló que "repite muchas de las afirmaciones" expuestas en peticiones anteriores que habían sido rechazadas [60].

Lo que es particularmente revelador es que Allergan decidió no apelar ninguno de los rechazos ante un tribunal federal, algo que la ley federal permite [61]. Esto facilitaría que la FDA dedicara mayor atención a otros asuntos. En cambio, la corporación decidió presentar peticiones sucesivas, con enmiendas, que colmaran los recursos de la FDA. El año en que la última petición de Allergan fue denegada, Restasis, sin enfrentarse a competencia genérica, aportó más de US\$1.000 millones [62]. La movilización del ejército de abogados había valido la pena.

Propuesta legislativa

La Ley para que no Haya Retrasos (S. 1224, HR 2374), patrocinada por la Senadora Amy Klobuchar (D-MN) y el Representante Hakeem Jeffries (D-NY), y aprobada por los Comités Judiciales del Senado y la Cámara, podría ayudar a impedir que corporaciones farmacéuticas como Allergan abusen el proceso de petición ciudadana. La Ley considera que presentar una petición o una serie de peticiones engañosas es una forma injusta de competencia y otorga a la Comisión Federal de Comercio autoridad para hacer cumplir la ley. La oficina de presupuesto del Congreso (CBO) ha estimado que esta legislación le ahorraría al gobierno federal más de US\$100 millones en diez años.

Subiendo escandalosamente los precios, como Shkreli

Cuando Brent Saunders lanzó el contrato social en 2016, su promesa de limitar los picos de precios captó los titulares de noticias [63]:

Cuando aumentemos el precio de nuestros medicamentos terapéuticos innovadores, lo haremos solo una vez al año y, cuando lo hagamos, los aumentos porcentuales serán de un solo dígito.

El mensaje prospectivo de Saunders logró encubrir, en gran medida, la historia de su corporación. En años anteriores, Allergan se había beneficiado generosamente de aumentar arbitrariamente el precio de sus medicamentos más antiguos. Entre 2012 y 2015, Allergan figuraba entre las compañías farmacéuticas especializadas con el peor historial de aumentos de precios [64]. Entre 2014 y 2015, por ejemplo, Allergan aumentó el precio de lista de una crema tópica para una enfermedad de la piel en un 185% [65]. Y, en un período de diez años, Allergan más que dobló el precio de su colirio para los ojos más vendido, Restasis [66]. El contrato social no mencionaba que se fueran a restaurar los precios originales, pero hubo una muestra de moderación, que fue muy bien recibida.

En los años posteriores, Allergan ha seguido aumentando los precios, por lo general, justo por debajo de su límite prometido del 10%. En 2019, The Wall Street Journal informó que Allergan estaba "marcando el ritmo con aumentos" [67]. Ese año, Allergan había elevado el precio de 51 productos, 27 en alrededor de un

9% y 24 en aproximadamente un 4,9%. Entre las compañías analizadas, Allergan es la que aumentó el precio de un mayor número de productos en un 9% o más.

Presionado por conciliar su estrategia de precios con su contrato social, Saunders culpó a la cadena de suministro y dijo que la compañía había "respetado y superado el espíritu y la clave de nuestro contrato social" [68]. Aun así, probablemente preocupado por los titulares de 2019, en 2020 Allergan ha moderado un poco sus incrementos de precios. En enero aumentó los precios a solo el doble de la tasa de inflación. Durante la primera semana, aumentó el precio de 33 productos [69].

Cuadro 4. Impacto hipotético del aumento de precios con el transcurso del tiempo

Aumento anual de precios	Aumento acumulado de precios a los 5 años	Aumento acumulado de precio a los 10 años
3%	16%	34%
5%	28%	63%
9.5%	57%	248%

Los aumentos arbitrarios de precios pueden generar cientos de millones de dólares en gastos adicionales. Vea por ejemplo el caso de Bystolic, un medicamento para la presión arterial que vende Allergan. En 2013, antes de los reembolsos, Medicare estaba gastando US\$108 por receta [71]. En cinco años, gastaba el doble, US\$233 por receta. A pesar de reembolsar menos recetas, Medicare gastó casi US\$200 millones más en este medicamento en 2018 que en 2015.

Propuesta legislativa

La Ley de Reducción de los Costos de Medicamentos Elijah E. Cummings (H.R.3), aprobada por la Cámara de Representantes, patrocinada por el Representante Frank Pallone (D-NJ), podría abordar este problema. El proyecto de ley, en parte, requeriría que las compañías de medicamentos de venta con receta paguen descuentos cuando aumenten los precios de los medicamentos cubiertos por las Parte B y D de Medicare por encima del nivel de inflación. El proyecto de ley también incluye protecciones al aumento de precios para las personas cubiertas por planes de salud grupales y con cobertura de seguro. Esto limitaría la capacidad de Allergan para aumentar sus ingresos aumentando continuamente los precios.

La Ley de Reducción de Precios de Medicamentos de Venta con Receta de 2019 (S. 2543), patrocinada por el senador Chuck Grassley (R-IA) y aprobada por el Comité de Finanzas del Senado, también podría abordar parcialmente este problema. El proyecto de ley, en parte, requeriría que las compañías de medicamentos de venta con receta pagaran reembolsos al gobierno federal cuando aumentaran los precios de los medicamentos cubiertos por Medicare Parte B y D más allá del nivel de inflación. Pero sus protecciones, a diferencia de H.R.3, se limitan a los beneficiarios de Medicare.

La Ley Deje de Manipular los Precios (S.378, H.R.1096), patrocinada por el senador Sherrod Brown (D-OH) y el representante Mark Pocan (D-WI), es más estricta. El proyecto de ley penalizaría a las compañías farmacéuticas que aumentan injustificadamente los precios por encima del nivel de inflación imponiendo sanciones financieras proporcionales al aumento de los precios. Los ingresos recaudados a través del proyecto de ley

Cuadro 3

Aczone 8.22%, Dalvance 3%, Vraylar 2%, todos los demás 5% (Alphagan P, Armor Thyroid, Azelex, Blephamide, Carafate, Combigan, Fetizma, FML, FML Forte, Infed, Lexapro, Liletta, Linzess, Lo Loestrin Fe, Lumigan, Monurol, Namzaric, Pred Forte, Pred Mild, Pred-G, Restasis, Restasis multidosis, Savella, Taytulla, Tazorac, Teflaro, Viberzi, Viibryd, Zenpep)

Si bien los aumentos de precios de un solo dígito pueden parecer relativamente menos dañinos, con el tiempo pueden generar una espiral ascendente vertiginosa.

financiarían la investigación y el desarrollo de los Institutos Nacionales de Salud.

Precios sin límites

La idea de quedarse ciega aterroriza a Saunta Anderson [72].

Restasis le ayuda a mantener sus ojos sanos. Pero, a pesar de tener seguro privado, el medicamento que fabrica Allergan está casi fuera de su alcance. "Sin un cupón especial, el medicamento generalmente cuesta US\$300 al mes. El cupón no es confiable y no siempre lo recibo", dijo Anderson a Patients for Affordable Drugs (pacientes por medicamentos asequibles). "Es un costo astronómico para mí. Me preocupa constantemente no poder obtener el cupón que reduce el precio de mi medicamento".

Joseph Landi ha tenido que dejar de tomar otros medicamentos que necesita para poder pagar Restasis [73].

Lo que los arcanos argumentos legales y los complejos modelos financieros intentan ocultar es esta simple realidad. Las corporaciones farmacéuticas ejercen un enorme poder sobre los pacientes enfermos. Establecen el precio para que el paciente mejore y tenga una vida más larga. Al fijar el precio de los bienes esenciales como si fueran productos prescindibles, las corporaciones farmacéuticas obligan a las personas a tomar decisiones imposibles.

El gobierno confiere este poder a través de las patentes y una serie de exclusividades regulatorias complejas. No regula, y ni siquiera negocia el precio de monopolio. Las corporaciones farmacéuticas protegen vigorosamente su capacidad de extraer tanta riqueza como puedan de las personas enfermas, y si tienen la suerte de tener una buena cobertura médica, de su seguro.

Por ejemplo, cuando las patentes de Restasis fueron impugnadas en la Oficina de Patentes, Allergan intentó evitar su revisión transfiriendo sus patentes a una tribu de indios americanos para aprovechar su inmunidad tribal [74]. Les falló. La Junta de Juicios y Apelación de Patentes (The Patent Trial and Appeal Board) rechazó el truco, una decisión que el Circuito Federal confirmó [75].

Lo que fue particularmente irritante, y se divulgó mucho menos, fueron las patentes sujetas a la maniobra. Justo cuando las patentes principales de Restasis estaban a punto de expirar, Allergan ganó una segunda ola de patentes que empezaron a contar en 2014. En una decisión que invalida algunas de estas patentes, el Tribunal de Distrito de los Estados Unidos para el Distrito Este de Texas sostuvo que Allergan "persuadió al examinador para que emitiera la patente en base a una presentación que fue más promoción que ciencia [76]". Los demandantes en un juicio de grupo (class action) fueron más allá y ahora alegan fraude.

En enero pasado, el presidente ejecutivo de Allergan, Saunders, admitió que el acuerdo con la tribu "claramente erosionó la confianza". Pero los abogados de Allergan, sin embargo, siguieron adelante y pidieron a la Corte Suprema que reconociera la maniobra [78]. Previamente, Saunders también había defendido la medida en un artículo de opinión en el Wall Street Journal, diciendo que "recientemente, el contrato social ha sido presionado" debido a un procedimiento que se ha utilizado para impugnar sus patentes [79]. Allergan no pudo soportar la "injusta carga". Nadie le preguntó a Saunta Anderson por la suya.

Propuesta legislativa

La Ley de Reducción de Costos de Medicamentos Elijah E. Cummings (H.R.3), aprobada por la Cámara de Representantes, patrocinada por el Representante Frank Pallone (D-NJ), podría ayudar a abordar la capacidad ilimitada de las corporaciones para establecer precios. El proyecto de ley, en parte, facultaría a Medicare para negociar directamente el precio de una selección de medicamentos, imponiendo una sanción fiscal si las negociaciones fallaran [80]. El precio negociado podría aplicarse a personas con planes privados. Si se incluyera a Restasis en la negociación, H.R.3 podría ayudar a reducir significativamente su precio.

La Ley de Negociación y Licencias Competitivas de Medicare de 2019 (S.377, HR 1046), introducida por el senador Sherrod Brown (D-OH) y el representante Lloyd Doggett (D-TX) apuntaría al monopolio en sí mismo, que es lo que permite los precios abusivos. Autorizaría la competencia genérica si las negociaciones con Medicare fallaran. La Ley de Accesibilidad y Acceso a Medicamentos de Venta con Receta (S. 3166), patrocinada por el Senador Cory Booker (D-NJ), se basa en esta idea. El proyecto de ley crearía una nueva agencia, la Oficina de Asequibilidad y Acceso a Medicamentos de Venta con Receta, para revisar y determinar los precios. De no respetar el precio, el gobierno podría romper el monopolio y autorizar la producción genérica. La Ley de Alivio de Precios de los Medicamentos de Venta con Receta (S. 102, H.R.465), patrocinada por el senador Bernie Sanders (D-VT) y el representante Ro Khanna (D-CA), también apunta al monopolio cuando las compañías farmacéuticas cobran precios excesivos. Autorizaría la competencia genérica si el precio en EE UU excede el precio medio en otros cinco países grandes y ricos, o si el precio de un medicamento se considera excesivo.

Inundando el país con pastillas para el dolor

Los ejecutivos no querían que hubiera menos recetas de opioides. En 2011, durante una capacitación en ventas, Allergan, entonces conocido como Actavis, presuntamente presionó a sus

empleados: "Para cumplir y superar nuestra cuota, debemos seguir obteniendo recetas [de opioides] de nuestros prescriptores leales. Las MCO [Organizaciones de Atención Administrada] continuarán administrando los productos para el dolor con más escrutinio. DEBEMOS lograr que más pacientes nuevos los usen o volveremos a caer en 'la gran fuga'. Necesitamos llenar el balde más rápidamente de lo que gotea" [81].

Esto, en parte, es el meollo de la queja contra la corporación, que tergiversó el riesgo de adicción de su producto y focalizó sus actividades de marketing en los mayores prescriptores de opioides [82]. Entre 2006 y 2012, Actavis vendió más opioides que casi cualquier otro [83]. Fue responsable de casi el 35% del total de píldoras en el mercado [84]. Con 26.000 millones de píldoras, Actavis vendió más de 80 por cada residente en EE UU. En 2012, Actavis rechazó la solicitud de la FDA de limitar la producción [85]. Desde entonces, Allergan vendió el negocio de genéricos de Actavis en un momento excepcionalmente oportuno por más de US\$40.000 millones, aparentemente muy bien recompensado por haber inundado el país con píldoras. Teva ha acordado indemnizar a la corporación por los problemas que hayan podido generar los medicamentos genéricos [86].

Pero Allergan podría estar en apuros si Teva se declara en bancarrota [87]. De hecho, después de que Teva llegara a un acuerdo con el estado de Oklahoma por US\$85 millones, las acciones de Allergan cayeron un 17%, lo que sugiere que los inversores son conscientes del riesgo [88]. Allergan tampoco está protegido de sus productos innovadores, que en 2009 constituyeron el 6% del mercado de opioides innovadores [89].

Allergan ha sido acusado en más de 2.000 demandas relacionadas con la promoción y venta de opioides [90]. En 2019, Allergan llegó a un acuerdo con dos condados de Ohio y acordó pagar US\$5 millones para resolver las acusaciones de que sus agresivas prácticas de marketing alimentaron la epidemia de opioides [91]. Al anunciar el acuerdo, Allergan enfatizó que la corporación "siempre ha apoyado, y continúa apoyando, el uso seguro y responsable de los medicamentos de venta con receta".

El comunicado de prensa omitió algunos hechos inconvenientes. En 2015, Allergan pagó US\$125 millones para resolver reclamos de que su subsidiaria promovía los medicamentos ilegalmente [92]. La filial también se declaró culpable de pagar sobornos a los médicos. El CEO de la subsidiaria fue acusado penalmente. En 2010, Allergan se declaró igualmente culpable por promover ilegalmente su producto para usos no aprobados, pagando una multa criminal de US\$375 millones [93]. También llegó a un acuerdo por US\$225 millones para resolver reclamos de haber sobornado a médicos y haberles enseñado a cobrar fraudulentamente a los programas gubernamentales.

Propuesta Legislativa

La Ley de Medicamentos Asequibles (S. 1801), patrocinada por la Senadora Tina Smith (D-MN), en la Sección 304 incluye disposiciones que podrían ayudar parcialmente a abordar este problema. El proyecto de ley impondría nuevas sanciones por etiquetar mal, por fraude y por comercialización ilegal, incluyendo el retiro de las lucrativas exclusividades de comercialización [94].

La Ley de Responsabilidad por la Crisis de Opioides (S. 1584, HR 2917), patrocinada por el senador Bernie Sanders (D-VT) y el representante Tulsi Gabbard (D-HI), prohibiría el marketing dudoso y la distribución excesiva de opioides, crearía responsabilidad penal para los ejecutivos de las farmacéuticas y penalizaría a las compañías farmacéuticas que se han involucrado en tales prácticas. También requeriría que las compañías farmacéuticas reembolsaran al país por el impacto negativo de sus productos en la economía y crearía un fondo para ayudar a combatir la crisis de adicción a los opioides. Finalmente, el proyecto de ley reduciría los períodos de exclusividad y restringiría la concesión de nuevos períodos de exclusividad a las empresas que violen sus términos.

Conclusión

La historia de Allergan muestra cómo el poder corporativo perjudica la salud pública. Muestra el daño producido por los incentivos de un modelo de negocio basado en el monopolio. Y, lo más importante, muestra el daño que el gobierno federal no ha podido evitar, en gran medida por la forma en que ha estructurado a sus instituciones.

Allergan refleja la profunda disfunción de la industria farmacéutica. Con una demanda popular inmensa y el apoyo bipartidista, ahora existe una oportunidad sin precedentes para hacer que los medicamentos sean asequibles y responsabilizar a las empresas farmacéuticas. Brindar alivio real a millones de estadounidenses está al alcance. El Congreso y la Comisión Federal de Comercio deberían frenar a las gigantes corporaciones farmacéuticas como Allergan. La gente merece algo mejor.

Apéndice

Cuadro 5. Acciones de la Comisión Federal del Comercio con Allergan y sus subsidiarias [95]

Acciones de la Comisión Federal del Comercio		
Casos cursados	Conducta alegada	Año
Federal Trade Commission v. Allergan PLC, et al., Case No. 17-cv-00312 (N.D. Cal.).	Pago para demora	2017
Federal Trade Commission v. Actavis, 133 S. Ct. 2223. Federal Trade Commission, et al. v. Watson Pharmaceuticals, Inc., et al., (Generic Androgel), Case No. CV-09-00598 (C.D. Cal.).	Pago por demora	2009
Federal Trade Commission v. Warner Chilcott Corporation, Acción Civil No. 1:05-CV2179-CKK (D.D.C)	Pago por demora y cambio de producto	2005
Amicus Briefs Filed	Conducta Alegada	Año
Mylan Pharmaceuticals, Inc., et al., v. Warner Chilcott Public Limited Company, et al., Federal Trade Commission as Amicus, Civil Action No. 12-3824 (E.D. Pa. November 21, 2012); Brief for Amicus Curiae Federal Trade Commission Supporting Plaintiff-Appellant, No. 12-3824-PD (3d. Cir. September 30, 2015).	Cambio de producto (Product hop)	2012, 2015
In re: Ciprofloxacin Hydrochloride Antitrust Litigation (Arkansas Carpenters Health and Welfare Fund v. Bayer AG, Bayer Corp.), Brief of Amicus Curiae Federal Trade Commission, In Support of Appellants and Urging Reversal, No. 2008-1097 (Fed. Cir. January 25, 2008); Brief Amicus Curiae of Federal Trade Commission In Support of Rehearing En Banc, Docket No. 's 05-2851-cv (L) and 05-2852-cv (CON 2d. Cir. May 20, 2010)	Pago por demora	2008, 2010
Fusiones	Requisito	Año
Teva Pharmaceutical Industries Ltd./Allergan PLC	Desinversión, exige suministro	2016
Actavis PLC/Forest Laboratories, Inc.	Desinversión	2014
Actavis, Inc./Warner Chilcott plc	Desinversión, requiere suministro y exigir a la compañía que renuncie a reclamar la exclusividad del primer declarante	2013
Watson Pharmaceuticals Inc./Actavis, Inc.	Desinversión	2012
Watson Pharmaceuticals, Inc./Robin Hood Holdings (Arrow)	Desinversión	2010
Actavis Group/Abrika Pharmaceuticals, Inc.	Desinversión	2007
Allergan Inc./Inamed Corp.	Desinversión, requisito de información comercial confidencial	2006
Watson Pharmaceuticals Inc./Andrx Corp	Desinversión, requisito de suministro y rescisión del acuerdo de comercialización.	2006

Referencias

1. Renae Merle, Before becoming 'Pharma Bro,' Martin Shkreli was a sought-after Wall Street insider, testimony shows, The Washington Post (June 30 2017), <https://tinyurl.com/yc7nxxlc>.

2. Brent Saunders, Our Social Contract with Patients, Allergan, (Sept 6 2016), <https://tinyurl.com/uz86jdg>.

3. David Tepper on behalf of Appaloosa LP, Letter to Allergan (Feb. 19 2019), <https://tinyurl.com/qwnvrmd>.

4. Both cases are documented below. Allergan, Forest Resolves Antitrust Class Action Litigation with Direct Purchasers of Namenda (Oct. 28 2019), <https://tinyurl.com/v47tkpq> & Allergan, Warner Chilcott and Watson Resolve Antitrust Class Action Litigation with Direct and Indirect Purchasers of Loestrin 24 FE and Minastrin 24 FE (Jan 6 2020), <https://tinyurl.com/vd2f4cy>.
5. Allergan's September financial statement suggested that, after the Namenda settlement, Allergan had accrued loss contingencies of \$50 million. Since then, Allergan has entered into a \$300 million settlement over Loestrin and Minastrin. A class-action related to Restasis is expected to go to trial in April, in which experts allege damages in the billions. The opioid matters are also pending. Allergan, Form 10-Q, SEC Filing, p.45, 50-52 (Sept 30 2019), <https://tinyurl.com/tpf6k2d>. See also *In re Restasis Antitrust Litigation*, 18-md-02819 (E.D.N.Y.), ECF 407-2. Declaration of Jeffrey Leitzinger (April 26 2019).
6. This refers to sales of oxycodone and hydrocodone. Scott Higham et al., 76 billion opioid pills: Newly released federal data unmask the epidemic, *The Washington Post* (July 16 2019), <https://tinyurl.com/y6k5anst>. Allergan has since sold the Actavis generics business in an unusually well-timed sale. Teva has agreed to indemnify the corporation for generic drug liabilities. But Allergan could still be on the hook if Teva declares bankruptcy. Allergan is also not shielded for its brand-name products. See *Flooding the Country with Pain Pills*.
7. Watson Pharmaceuticals, Actavis and Allergan. The corporation also includes Warner Chilcott and Forest Laboratories. See *Background: Growth Pharma*.
8. Susannah Luthi, *AbbVie sued over Humira 'patent thicket'*, *Modern Healthcare* (March 19 2019), <https://tinyurl.com/y68qj9jq> (noting AbbVie obtained 136 patents on Humira). Saunders is lined up to receive \$38.7 million in compensation if the merger is approved and he is let go. Carly Helfan, *Pharma Allergan CEO Saunders lines up for \$39M parachute after AbbVie buy*, *FiercePharma* (Aug. 14 2019), <https://tinyurl.com/uym6u4h>.
9. *AbbVie Inc., CEO Rick Gonzalez on Acquisition of Allergan Conference Call Transcript* (June 25 2019), <https://tinyurl.com/vsm7pdg>.
10. Letter by Consumer Groups Asking FTC to Investigate Merger (Sept 12. 2019), <https://tinyurl.com/usptqzz> (noting how merger could exacerbate anticompetitive conduct).
11. See Appendix for list of FTC actions.
12. See Commissioner Rohit Chopra, *Dissenting Statement In the Matter of Bristol-Myers Squibb/Celgene*, Federal Trade Commission (Nov. 15 2019) (noting that he is "deeply skeptical that [the status quo] approach can unearth the complete set of harms to patients and innovation, based on the history of anticompetitive conduct of the firms seeking to merge and the characteristics of today's pharmaceutical industry when it comes to innovation").
13. See Commissioners Rohit Chopra & Rebecca Kelly Slaughter, *Federal Trade Commission Report on the Use of Section 5 to Address Off-Patent Pharmaceutical Price Spikes*, Federal Trade Commission (June 24 2019).
14. James Love, *Recent Examples of the Use of Compulsory Licenses on Patents* (2007) <https://tinyurl.com/tqk9ttx> (documenting several cases where the FTC ordered compulsory licenses).
15. Irene Papanicolas et al., *Health Care Spending in the United States and Other High-Income Countries*, The Commonwealth Fund (Mar. 13 2018), <https://tinyurl.com/w8l96yy> (noting "the U.S. spends \$1,443 per person on pharmaceuticals, compared to the average of \$749").
16. *Politico-Harvard Poll, American's Priorities for New Congress in 2019* (Dec. 2018), <https://tinyurl.com/y8z5gbof> (finding that 80 percent of Americans think taking action to lower prescription drug prices is "extremely important").
17. CDC, *Understanding the Epidemic* (Dec. 2018), <https://tinyurl.com/h9qlzj9>.
18. Allergan, *Actavis Completes Allergan Acquisition* (Mar. 17 2015), <https://tinyurl.com/s8nlgnn>.
19. Actavis, Form 10-K, SEC Filing p.3 (Dec. 31 2012) <https://tinyurl.com/rnwhs2d>.
20. Michael Merced, *Actavis to Buy Warner Chilcott in All-Stock Deal*, *NY Times* (May 20 2013), <https://tinyurl.com/v947ldp>.
21. Actavis, Form 10-K, SEC Filing p.5 (Dec. 31 2014), <https://tinyurl.com/woj8tcz>.
22. Actavis, Form 10-K, SEC Filing p.3 (Dec. 31 2015), <https://tinyurl.com/wuw4t69>.
23. Max Nisen, *How Allergan Rose and Valeant Fell*, *Bloomberg* (Mar. 24 2016), <https://tinyurl.com/s2ygvfh>.
24. Marta Colomar Roig & Nicolas Julian, *Understanding Growth Pharma: A Deep Dive into the Actavis-Allergan Merger* (2017), Academic Research Paper at HEC Paris, p.49 <https://tinyurl.com/yx5vs922>.
25. See *Public Citizen, Pharma 101* (Aug 6. 2019), <https://tinyurl.com/y3hs8hgw>.
26. This is not the first time Allergan has been the subject of interest. In an attempted corporate tax inversion, Pfizer planned to acquire Allergan for \$160 billion dollars in 2016, one of the largest deals ever, until the Obama Administration pushed back and changed tax rules. Caroline Humer, *Obama's inversion curbs kill Pfizer's \$160 billion Allergan deal*, *Reuters* (April 5 2016), <https://tinyurl.com/vrffwstc>.
27. Sy Mukherjee, *Protect at all costs: How the maker of the world's bestselling drug keeps prices sky-high*, *Fortune* (July 18 2019), <https://fortune.com/longform/abbvie-humira-drug-costs-innovation/> (quoting Brad Loncar).
28. William Lazonick et al., *Financialization of the U.S. Pharmaceutical Industry*, p. 4 (Dec. 2 2019), https://www.ineteconomics.org/uploads/papers/Lazonick_financialization.pdf.
29. Matthew Herper, *How Brent Saunders' Allergan experiment failed* (June 26 2019), *STAT*, <https://tinyurl.com/y4p8u5nq> (quoting CEO plan to cut \$1 billion from Allergan's \$2.3 billion spending on R&D).
30. Id.
31. Madeline Armstrong & Jonathan Gardner, *Rapastinel flop leaves Allergan in a hole* (March 7 2019), <https://tinyurl.com/s5ekl4z> (describing Allergan clinical failures and noting "thinness of Allergan's late-stage pipeline").
32. *The Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act* (Public Law 98-417) (1984).
33. FDA, *Generic Competition and Drug Prices: New Evidence Linking Greater Generic Competition and Lower Generic Drug Prices* (Dec. 2019), <https://tinyurl.com/uxdc9>.
34. *In re Loestrin 24 Fe Antitrust Litig.*, 261 F. Supp. 3d 307 (D.R.I. 2017). See also Michael Carrier, *The US Court of Appeals for the First Circuit concludes that a reverse payment need not be in cash* (Loestrin), *e-Competitions* (March 2016).
35. Id.
36. Id.
37. Id.
38. Allergan, *Warner Chilcott and Watson Resolve Antitrust Class Action Litigation with Direct and Indirect Purchasers of Loestrin 24 FE and Minastrin 24 FE* (Jan 6 2020), <https://tinyurl.com/vd2f4cy>.
39. *Federal Trade Commission v. Actavis*, 133 S. Ct. 2223.
40. See e.g., Nate Raymond, *Allergan settles generic Asacol delay claims for nearly \$2.75 million*, *Reuters* (Aug. 5 2019), <https://tinyurl.com/r2lmhun> & Markus Meier et al., *Overview of FTC Actions in Pharmaceutical Products and Distribution*, Federal Trade Commission (June 2019), <https://tinyurl.com/v3pvjzf> (describing Warner Chilcott's Ovcon settlement agreement and other FTC actions). See also Appendix.
41. *New York ex rel. Schneiderman v. Actavis PLC*, 787 F.3d 638 (2d Cir. 2015).
42. Id.

43. FDA, Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (2020).
44. New York ex rel. Schneiderman v. Actavis PLC, 787 F.3d 638 (2d Cir. 2015).
45. Id.
46. Id.
47. Id.
48. Id.
49. Ed Silverman, Allergan and New York settle suit over Alzheimer's drug switching (Dec. 1 2015), STAT, <https://tinyurl.com/sh2lxxa>.
50. Allergan, Forest Resolves Antitrust Class Action Litigation with Direct Purchasers of Namenda (Oct. 28 2019), <https://tinyurl.com/v47tkpq>.
51. See e.g., In re Loestrin 24 Fe Antitrust Litig., 261 F. Supp. 3d 307 (D.R.I. 2017) (Loestrin), Federal Trade Commission v. Warner Chilcott Corporation, Civil Action No. 1:05-CV2179-CKK (D.D.C) (Ovcon), In re Asacol Antitrust Litig., 233 F. Supp. 3d 247 (D. Mass. 2017) (Asacol).
52. Plaintiff's Consolidated Complaint, In re Asacol Antitrust Litig Civil Action No. 1:15-cv-12730, p.41. See also Delzicol: How new is it? (July 27 2013), <https://www.youtube.com/watch?v=eNtahEEygHI> (video of woman opening new capsule to find original tablet).
53. Seeking Alpha, Actavis' CEO Hosts Acquisition of Warner Chilcott Conference, (May 20 2013), <https://tinyurl.com/r2tbyy7>.
54. 21 C.F.R. § 10.25(a)(2).
55. The Generic Drug Maze: Speeding Access to Affordable Life-Saving Drugs: Hearing Before the S. Spec. Comm. on Aging, 109th Cong. 6 (2006) (statement of Gary Buehler, Director, Office of Generic Drugs, FDA).
56. Federal Trade Commission, Comment on the FDA's Revised Draft Guidance on Citizen Petitions (2019).
57. See Michael A. Carrier & Carl J. Minniti III, Citizen Petitions: Long, Late-Filed, and At-Last Denied, 66 Am. U. L. Rev. 305, 308 (2016) (finding that the FDA denies 92 percent of petitions targeting pending generics). Robin Feldman, A Citizen's Pathway Gone Astray – Delaying Competition from Generic Drugs, 376 New Eng. J. Med. 1499 (2017).
58. Class Action Complaint, In re Restasis Antitrust Litigation, Case 2:18-cv-00012, p. 40 (E.D.N.Y 2018) (describing several doctors who had filed petitions and previously received payments from Allergan).
59. Petition Denial Response Letter from FDA CDER to (Allergan, Inc) and Physical Pharmaceutica, LLC (Feb 10 2016), <https://tinyurl.com/qqkdrn7>.
60. Petition Denial Letter from FDA CDER to Allergan, Inc (Jan 2 2018), <https://tinyurl.com/ttmztfw>.
61. 5 U.S.C. § 702. Opinion and Order on Motion to Dismiss, In re Restasis Antitrust Litigation, 333 F.Supp.3d 135 (E.D.N.Y 2018) (“No other inference is offered by defendant as to why it did not appeal the denials.”).
62. Allergan, Form 10-K, SEC Filing p.55 (Dec. 31 2018), <https://tinyurl.com/sb6wha6>.
63. Brent Saunders, Our Social Contract with Patients, Allergan, (Sept 6 2016), <https://tinyurl.com/uz86jdg>.
64. Max Nisen, Massive, unexpected drug price increases are happening all the time, Quartz (Oct 1 2015), <https://tinyurl.com/sar92u4>.
65. Max Nisen, How Allergan Rose and Valeant Fell, Bloomberg (Mar. 24 2016), <https://tinyurl.com/s2ygfvh>.
66. David Crow, Allergan deal with Mohawk tribe casts patent shadow, Financial Times (Sept. 27 2017), <https://tinyurl.com/wzmo4wa> (“The average wholesale price of a 30-dose pack of Restasis has more than doubled from \$117 in 2008 to almost \$280 today.”).
67. Jared Hopkins, Drugmakers Raise Prices on Hundreds of Medicines, The Wall Street Journal (Jan. 1 2019), <https://tinyurl.com/y8bo6nh8>.
68. Ed Silverman and Matthew Herper, Allergan CEO: We stuck to the spirit of our social contract with recent price hikes, STAT (Jan. 8 2019), <https://tinyurl.com/tdwyelx>.
69. Patients for Affordable Drugs, January 2020 Price Hikes: Data Set (Jan. 8 2020), <https://tinyurl.com/uxj9z4u>.
70. Id.
71. Center for Medicare and Medicaid Services, Medicare Part D Spending Database, <https://tinyurl.com/wlhua7p>.
72. Patients for Affordable Drugs, Saunta Anderson, <https://tinyurl.com/s7qr7gv>.
73. Patients for Affordable Drugs, Joseph Landi, <https://tinyurl.com/w78lbbk>.
74. Katie Thomas, Patents for Restasis Are Invalidated, Opening Door to Generics, NY Times (Oct. 16 2017), <https://tinyurl.com/yxqk5qhr>.
75. Saint Regis Mohawk Tribe v. Mylan Pharm., Inc., No. 18-1638 (Fed. Cir. 2018).
76. Allergan Inc., v Teva Pharm. Inc, Case No. 2:15-cv-1455-WCB (E.D. TX 2018), p. 133.
77. Class Action Complaint, In re Restasis Antitrust Litigation, Case 2:18-cv-00012, p. 1 (E.D.N.Y 2018) (alleging that Allergan misrepresented data which formed the basis for granting the patent).
78. Ed Silverman, Allergan and a Mohawk tribe ask the Supreme Court to review their controversial patent deal, STAT (Jan 15. 2019) <https://tinyurl.com/wv2j3ym>.
79. Brent Saunders, Reverse Patent Trolls Are Harming Drug Innovation—and Patients, The Wall Street Journal (Oct. 8 2017) <https://tinyurl.com/y9f69a4q>.
80. The bill would also implement price spike protections and set an out-of-pocket cap for Medicare beneficiaries.
81. Second Amended Complaint by Cabell County Commission, Ohio, In re: National Prescription Opiate Litigation Northern District of Ohio, ohnd-1:2017-md-02804 (2018).
82. Id.
83. Scott Higham et al., 76 billion opioid pills: Newly released federal data unmask the epidemic, The Washington Post (July 16 2019), <https://tinyurl.com/y6k5anst>.
84. Aaron C. Davis et al., Little-known makers of generic drugs played central role in opioid crisis, records show, The Washington Post (July 27 2019), <https://tinyurl.com/yxtqhnwq>.
85. Id. (“Florida was having, on average, 11 fatal overdoses a day. . . Actavis had sent nearly 240 million pills to Florida during the previous 30 months — more oxycodone than the manufacturer had sent to almost all other states combined. . . Michael R. Clarke, the company's vice president for ethics and compliance, testified in a deposition that it felt like DEA officials were treating Actavis like “street dealers.”).
86. Meg Tirrell, One opioid drugmaker's solution to billions of potential liabilities: spin them out into new company, CNBC (July 23 2019), <https://tinyurl.com/y4u9n65c>. See also Allergan, Investor FAQ (June 14 2019).
87. Allergan, Investor FAQ (June 14 2019), <https://tinyurl.com/qn4lrer>.
88. Michael Gibney, Allergan could split divisions amid ‘sense of urgency’ to restore investor value, S&P Global (June 20 2019), <https://tinyurl.com/twrqmdp>.
89. Id.
90. Allergan, Form 10-Q, SEC Filing, p.52 (Sept 30 2019), <https://tinyurl.com/tpf6k2d>.
91. Allergan, Allergan Announces Settlement with Two Ohio Plaintiffs in Federal Opioid Litigation (Aug. 30 2019), <https://tinyurl.com/wohb6pr>.
92. Dep't of Justice, Warner Chilcott Agrees to Plead Guilty to Felony Health Care Fraud Scheme and Pay \$125 Million to Resolve Criminal Liability and False Claims Act Allegations (Oct. 29 2015), <https://tinyurl.com/q19htcs>.
93. Dep't of Justice, Allergan Agrees to Plead Guilty and Pay \$600 Million to Resolve Allegations of Off-Label Promotion of Botox® (Sept. 1 2010), <https://tinyurl.com/zq7sxhn>.

94. The bill could be strengthened by allowing the government to terminate exclusivities held by other products if the drug subject to the violation was not protected by exclusivity, by expanding the remedy to include patent licensing, and by setting significant

minimum monetary penalties for companies with no products protected by patents or exclusivities.

95. Markus Meier et al., Overview of FTC Actions in Pharmaceutical Products and Distribution, Federal Trade Commission (June 2019), <https://tinyurl.com/v3pvjzf>.

El uso off label de medicamento: ¿buena o mala práctica?

José Julián López G.

Rev Colomb Cancerol. 2020 (9 de marzo); 24(1): 1-2

<https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/421/372>

En el marco de la medicina gestionada, el uso y autorización para el pago de medicamentos debe realizarse en el contexto de las buenas prácticas clínicas. En la actualidad, uno de los elementos críticos que suele clasificarse como de mala práctica es el uso de medicamentos sin la indicación aprobada por los organismos regulatorios. El término más conocido para el uso de medicamentos sin indicación es el de off label; en un intento por castellanizar el término, se le ha denominado también uso fuera de indicación, indicación no habitual, no oficial, no autorizada, no aprobada, uso alternativo o uso desvirtuado, y para el caso de Colombia se acuñó el término Uso No Indicado en el Registro Sanitario (UNIRS). Todos estos conceptos tienen en común la información existente en el registro sanitario: indicación, dosis, vías de administración y población. Por lo tanto, el uso off label (de ahora en adelante UNIRS) de un medicamento varía dependiendo de las condiciones bajo las cuales fue aprobada su comercialización en cada país [1].

En el caso de Colombia existen algunos problemas al aplicar estrictamente esta definición, ya que la dosis no está incluida en la mayoría de los registros sanitarios y la indicación terapéutica en ocasiones se confunde con el efecto farmacológico y no se concreta a una indicación en particular o puede variar de un registro a otro.

A continuación, algunos ejemplos: Para la furosemida (tabletas o solución inyectable) existen 18 registros sanitarios vigentes. De estos, 6 presentan la indicación como diurético, lo que corresponde a un efecto farmacológico y no a una indicación. Los 12 restantes tienen la autorización de diurético, antihipertensivo (uno de ellos utiliza la palabra antihipertensor), lo cual corresponde al efecto farmacológico y a la indicación. Sin embargo, la indicación para el manejo de la falla cardíaca no aparece en ningún registro sanitario, por lo que en Colombia el uso de furosemida en esta condición sería considerada UNIRS [2].

Para el caso de los corticoides administrados por vía oral o parenteral se toma el caso de la metilprednisolona para la cual existen 13 registros sanitarios vigentes. En todos ellos la indicación aprobada es terapia corticoide, con lo que se abre un abanico de posibilidades para su uso [2].

Finalmente, aunque hay más ejemplos, para el ondansetrón se encontraron 22 registros sanitarios vigentes. En todos está presente la indicación para el tratamiento de las náuseas y vómitos asociados a quimioterapia citotóxica (10 de ellos de manera exclusiva), en 9 se incluye además la indicación de náuseas y vómito postoperatorio y en 3 también se incluye la indicación en náuseas y vómitos asociados a gastroenteritis viral o bacteriana [2]. Para este último caso, el Ministerio de Salud en

el numeral 9 del artículo 10 de la resolución 1885 de 2018 ya prevé una solución de este problema.

De las consecuencias

No es conveniente calificar el UNIRS como bueno o malo, pues todo depende de las condiciones clínicas del paciente. En el artículo publicado en este número de la Revista Colombiana de Cancerología titulado “Análisis del uso de fármacos fuera de indicación autorizada en hematología y oncología” los autores analizan las solicitudes de medicamentos en condiciones distintas a las incluidas en su ficha técnica, así como los resultados obtenidos por el Servicio de Oncología y Hematología en un hospital de segundo nivel en Murcia, España.

En este artículo se explican las razones por las cuales se utilizan los medicamentos en condiciones off label y relacionan las consecuencias clínicas del uso. Para el caso de pediatría, ya se han elaborado algunas propuestas de su uso dado que muchos de los medicamentos que se utilizan en oncología no tienen indicación para pediatría y han sido efectivos en el tratamiento [3]. Otros desarrollos se han publicado como para las gestantes [4]. El reto no es prohibir o calificar de mala práctica, sino conocer exactamente en qué condiciones se están utilizando, teniendo como principal objetivo la sobrevida o la mejoría de la calidad de vida del paciente sin olvidar las consecuencias económicas (gasto en salud) y sociales (acceso) [1].

Las consecuencias adversas de los UNIRS corresponden a una falta de respuesta terapéutica, que en el caso del cáncer puede afectar emocionalmente al paciente y su familia, y a reacciones adversas en condiciones de pobre eficacia (balance negativo beneficio/riesgo) y desperdicio de recursos económicos por parte del sistema de salud. En el campo de la ética se debe contemplar el hecho de que en los casos donde no existe evidencia la persona será sujeto de experimentación y se debe contar con el consentimiento informado por parte del paciente o sus cuidadores.

De las propuestas

Desde el ámbito regulatorio es necesario aclarar que el registro sanitario se le concede a un privado, por lo tanto, en Colombia, ni el Ministerio de Salud ni el INVIMA podrán alterar este documento para adicionar o modificar indicaciones en las cuales haya evidencia suficiente de su balance beneficio/riesgo.

Por tal razón, en Colombia ya arrancó un proceso para documentar todos los usos considerados UNIRS, con el fin de evaluar si la evidencia es suficiente y así financiar con recursos del Estado [5]. En aquellos casos con información insuficiente, el Ministerio de Salud junto con el ahora Ministerio de Ciencia y

Tecnología deberían apoyar el desarrollo de estudios que ayuden a cerrar esta brecha de conocimiento.

Desde la práctica clínica se debe consultar siempre con el servicio farmacéutico cuando haya dudas, especialmente en lo relacionado con los cambios en la vía de administración. El UNIRS siempre debe ir precedido de información clara y suficiente al paciente o sus cuidadores y la firma del consentimiento informado.

Finalmente, se debe considerar utilizar un medicamento en UNIRS cuando:

- No existen tratamientos efectivos o disponibles en una presentación farmacéutica que permita su uso por una determinada vía o ya se han agotado las alternativas terapéuticas existentes.
- La condición del paciente amenaza la vida o deteriora su calidad de vida de manera importante.
- Existe evidencia en la literatura científica, especialmente si los estudios son de buena calidad. En caso de que no existan estudios o los que haya disponibles sean de mala calidad se considerará uso compasivo.

En conclusión, existen brechas de conocimiento en poblaciones especiales (niños, gestantes y lactantes) que favorecen el uso de

medicamentos en condiciones de UNIRS, lo cual no lo hace ni bueno ni malo, solo que no hay información suficiente. En la práctica clínica es necesario plantearse discusiones éticas de condiciones UNIRS con el fin de no generar falsas expectativas o exponer a un riesgo innecesario a los pacientes como también considerar las posibles implicaciones de esta práctica.

Bibliografía

1. Vanegas EP, Acosta AP, Vaca González C, López Gutiérrez JJ, Pineda LA, Guzmán HJ, et al. Propuesta de un modelo de gestión de medicamentos en indicaciones no registradas en Colombia. Rev Panam Salud Publica. 2016;39(5):274-80.
2. Base de datos de registros sanitarios, INVIMA. [Consultado en febrero 16 de 2020]. Disponible en: http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
3. Committee On Drugs. Policy statement: Off-Label Use of Drugs in Children. Pediatrics. 2014, 133(3):563-67. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-4060>
4. Rayburn WF, Farmer KC. Off-label prescribing during pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am. 1997;24(3):471-8. [https://doi.org/10.1016/S0889-8545\(05\)70317-X](https://doi.org/10.1016/S0889-8545(05)70317-X)
5. Documento Ministerio de Salud. [Consultado en febrero 16 de 2020]. Disponible en: <http://acho.com.co/acho/wp-content/uploads/2018/02/MIPRES.pdf>

Rentabilidad de las grandes compañías farmacéuticas en comparación con otras grandes empresas que cotizan en bolsa (Profitability of large pharmaceutical companies compared with other large public companies)

Fred D. Ledley, Sarah Shonka McCoy, Gregory Vaughan, et al
JAMA. 2020;323(9):834-843. doi:10.1001/jama.2020.0442

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Importancia. Entender la rentabilidad de las compañías farmacéuticas es esencial para formular políticas basadas en evidencia que contribuyan a reducir el precio de los medicamentos, mientras se mantiene la capacidad de la industria para innovar y aportar medicamentos esenciales.

Objetivo. Comparar la rentabilidad de las grandes compañías farmacéuticas con la de otras grandes compañías.

Diseño, contexto y participantes. Este estudio transversal utilizó los informes financieros de las empresas correspondientes a los años 2000 al 2018 para comparar las ganancias anuales de 35 grandes compañías farmacéuticas con 357 de las empresas que figuran en el índice S&P 500. Una diferencia estadísticamente significativa en los márgenes de beneficio a favor de las compañías farmacéuticas sería evidencia de su mayor rentabilidad.

Comparación. Grandes compañías farmacéuticas vs no farmacéuticas.

Principales medidas y resultados. Los resultados principales fueron los ingresos y tres medidas de beneficios anuales: ganancias brutas (ingresos menos el costo de los bienes vendidos); ganancias antes de intereses, impuestos, depreciación y amortización (EBITDA; ganancias por las actividades comerciales centrales antes de impuestos); e ingresos netos, también conocidos como beneficios o ganancias netas (diferencia entre todos los ingresos y los gastos). Se describen las medidas

de beneficios acumulados por todas las empresas entre 2000 a 2018, o como ganancias anuales expresadas como fracción de los ingresos (margen).

Resultados. Entre 2000 a 2018, las 35 grandes compañías farmacéuticas reportaron ingresos acumulados de US\$11,5 billones, ganancias brutas de US\$8,6 billones, EBITDA de US\$3,7 billones e ingresos netos de US\$1,9 billones, mientras que las 357 compañías S&P 500 reportaron ingresos acumulados de US\$130,5 billones, ganancias brutas de US\$42,1 billones, EBITDA de US\$22,8 billones e ingresos netos de US\$9,4 billones. En los modelos de regresión bivariante, la mediana de los márgenes de ganancia anual de las compañías farmacéuticas fueron significativamente mayores que los de las compañías en el S&P 500 (margen de ganancia bruta: 76,5% vs 37,4%; diferencia, 39,1% [IC 95%, 32,5% -45,7%]; P <,001; margen EBITDA: 29,4% vs 19%; diferencia, 10,4% [IC 95%, 7,1% -13,7%]; P <,001; margen de ingreso neto: 13,8% vs 7,7%; diferencia 6,1% [95 % CI, 2,5% -9,7%]; P <,001). Las diferencias fueron menores cuando los modelos de regresión controlaron el tamaño y el año de la empresa, y cuando se consideraron solo las empresas que informaron gastos de investigación y desarrollo (margen de beneficio bruto: diferencia, 30,5% [IC 95%, 20,9% -40,1%]; P <,001; margen EBITDA: diferencia, 9,2% [IC 95%, 5,2% -13,2%]; P <,001; margen de ingreso neto: diferencia 3,6% [IC 95%, 0,011% -7,2%]; P = ,05).

Conclusiones y relevancia. Entre 2000 y 2018, la rentabilidad de las grandes compañías farmacéuticas fue significativamente mayor que la de las otras grandes compañías que cotizan en

bolsa, pero la diferencia fue menos pronunciada al tener en cuenta el tamaño de la compañía, el año o los gastos de investigación y desarrollo. Los datos sobre la rentabilidad de las

grandes compañías farmacéuticas pueden ser muy importantes para formular políticas basadas en evidencia para mejorar la asequibilidad de los medicamentos.

Necesidades estimadas de inversión en investigación y desarrollo para sacar un medicamento nuevo al mercado, 2009-2018
(*Estimated research and development investment needed to bring a new medicine to market, 2009-2018*)

Olivier J. Wouters, Martin McKee, Jeroen Luyten
JAMA. 2020;323(9):844-853. doi:10.1001/jama.2020.1166
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762311>

Traducido por Salud y Fármacos

Puntos clave

Pregunta. ¿Cuánto gastan las compañías farmacéuticas en investigación y desarrollo para sacar un nuevo medicamento al mercado?

Hallazgos. En este estudio, que incluyó 63 de los 355 medicamentos y biológicos nuevos, aprobados por la FDA entre 2009 y 2018, la mediana de las estimaciones del costo capitalizado de la investigación y desarrollo por producto fue de US\$985 millones, incluyendo el gasto en ensayos fallidos. Los datos accesibles provenían principalmente de las empresas más pequeñas, eran para productos en ciertas áreas terapéuticas, incluyendo medicamentos huérfanos, primeros medicamentos en su clase, agentes terapéuticos que recibieron la aprobación acelerada y productos aprobados entre 2014 y 2018.

Significado. Este estudio estima los costos de la investigación y desarrollo de los nuevos agentes terapéuticos utilizando datos disponibles públicamente; sus diferencias con estudios anteriores pueden deberse al espectro de los productos analizados y la disponibilidad restringida de datos en el dominio público.

Resumen

Importancia. El costo promedio de desarrollar un nuevo medicamento ha sido objeto de debate, y las estimaciones recientes oscilan entre US\$314 millones y US\$2.800 millones.

Objetivo. Estimar la inversión en investigación y desarrollo que se requiere para sacar al mercado un nuevo agente terapéutico, utilizando datos disponibles públicamente.

Diseño y contexto. Se analizaron los datos de los nuevos agentes terapéuticos aprobados por la FDA entre 2009 y 2018 para estimar los gastos necesarios en investigación y desarrollo para sacar un medicamento nuevo al mercado. Se accedió a los datos de la Comisión de la Bolsa y Valores de EE UU, la base de datos Drugs @ FDA y ClinicalTrials.gov, así como a la información publicada sobre las tasas de éxito de los ensayos clínicos.

Intervención. Realización de estudios preclínicos y clínicos con los nuevos agentes terapéuticos.

Resultados y medidas principales. Gasto medio y mediana del gasto en investigación y desarrollo de los nuevos agentes terapéuticos aprobados por la FDA, capitalizado según el costo real de la tasa de capital (la tasa de rendimiento que exige el inversor) de 10,5% anual, con intervalos de confianza estrechos. Todas las cantidades se informan en dólares estadounidenses de 2018.

Resultados. La FDA aprobó 355 medicamentos y productos biológicos nuevos durante el período de estudio. Los gastos de investigación y desarrollo estaban disponibles para 63 productos (18%), desarrollados por 47 compañías diferentes. Teniendo en cuenta el costo de los ensayos fallidos, el análisis del caso base estimó una mediana del costo capitalizado de la inversión en investigación y desarrollo para sacar un nuevo medicamento al mercado de US\$985,3 millones (IC 95%, US\$683,6 millones- US\$1.228,9 millones), y la inversión media se estimó en US\$1.335,9 millones (IC del 95%, US\$1.042,5 millones- US\$1.637,5 millones). Las medianas estimadas por área terapéutica (para áreas con ≥ 5 medicamentos) oscilaron entre US\$765,9 millones (IC 95%, US\$323,0 millones- US\$1.473,5 millones) para agentes del sistema nervioso y US\$2.771,6 millones (IC 95%, US\$2.051,8 millones- US\$5.366,2 millones) para antineoplásicos e inmunomoduladores. Los datos accesibles provenían principalmente de las empresas más pequeñas, medicamentos huérfanos, productos en ciertas áreas terapéuticas, medicamentos primeros en su clase, agentes terapéuticos que recibieron aprobación acelerada y productos aprobados entre 2014 y 2018. El hacer análisis de sensibilidad utilizando diferentes estimaciones de tasas de éxito de los ensayos clínicos, gastos preclínicos y el costo del capital, los resultados oscilaron.

Conclusiones y relevancia. Este estudio estima los costos en la inversión en investigación y desarrollo de los nuevos agentes terapéuticos en base a datos disponibles públicamente. Las diferencias con respecto a estudios anteriores pueden deberse al espectro de productos analizados, la disponibilidad restringida de datos en el dominio público y las diferencias en los supuestos que subyacen a los cálculos de costos.

Cambios en los precios de lista, precios netos y descuentos para medicamentos de marca en EE UU, 2007-2018

(Changes in list prices, net prices, and discounts for branded drugs in the US, 2007-2018)

Hernández I, San-Juan-Rodríguez A, Good CB; Gellad⁵

JAMA. 2020;323(9):854-862. doi:10.1001/jama.2020.1012

<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2762310>

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Importancia: La mayoría de los estudios que han analizado los precios de los medicamentos se han centrado en los precios de lista, sin tener en cuenta los reembolsos del fabricante y otros descuentos, que han ido aumentando sustancialmente en la última década.

Objetivo: Describir los cambios en los precios de lista, los precios netos y los descuentos para los productos farmacéuticos de marca que se venden en EE UU y que informan las compañías que cotizan en bolsa, y determinar en qué medida el aumento de descuentos compensó por los aumentos en los precios de lista.

Diseño, entorno y participantes: Estudio descriptivo retrospectivo, que utiliza la información de precios 2007-2018 de la firma de inversión SSR Health para los productos de marca disponibles antes de enero de 2007, que se venden en EE UU y que informan las empresas que cotizan en bolsa (n = 602 medicamentos). Los precios netos se estimaron compilando las ventas reportadas por la compañía para cada producto y el número de unidades vendidas en EE UU.

Periodo de estudio: Año calendario

Principales resultados y medidas: Los resultados incluyeron los precios de lista, los precios netos y los descuentos para Medicaid y para otros financiadores. Los precios de lista representan el precio que los fabricantes ofrecen a los mayoristas o compradores directos, pero no tienen en cuenta los descuentos. Los precios netos representan los ingresos por unidad del producto después de que se contabilizan todas las concesiones de los fabricantes (incluyendo las rebajas, los cupones y cualquier otro descuento). Las medias de resultados se calcularon cada año

para la muestra general y para seis clases terapéuticas, ponderando cada producto según su utilización y ajustándose a la inflación.

Resultados: Entre 2007 y 2018, los precios de lista aumentaron en un 159% (IC 95%, 137% -181%), o 9,1% por año, mientras que los precios netos aumentaron en un 60% (IC 95%, 36% - 84%), o 4,5% por año, con precios netos estables entre 2015 y 2018. Los descuentos aumentaron del 40% al 76% para Medicaid y del 23% al 51% para otros financiadores. Los aumentos de los descuentos compensan un 62% del aumento de los precios de lista. Hubo gran variabilidad entre las clases. Los tratamientos para la esclerosis múltiple (n = 4) experimentaron los mayores incrementos en los precios de lista (439%) y netos (157%). Los precios de lista de los agentes hipolipemiantes (n = 11) aumentaron en un 278% y los precios netos en un 95%. Los precios de lista de los inhibidores del factor de necrosis tumoral (n = 3) aumentaron en un 166% y sus precios netos en un 73%. Los precios de lista de las insulinas (n = 7) aumentaron en un 262% y sus precios netos en un 51%. Los precios de lista de los antidiabéticos, exceptuando la insulina (n = 10) aumentaron en un 165%, y los precios netos disminuyeron en un 1%. Los aumentos de los precios de lista fueron más bajos (59%) para los antineoplásicos (n = 44), pero los descuentos solo compensaron el 41% de los aumentos de precios de lista, lo que se tradujo en un aumento del 35% de sus precios netos.

Conclusiones y relevancia: Este análisis de los precios de los medicamentos de marca en EE UU, entre 2007 y 2018, indica que los aumentos medios de los precios de lista y de los precios netos fueron sustanciales, aunque se estima que los descuentos compensaron por un 62% del aumento de los precios de lista, y hubo una variación importante entre las clases de medicamentos.

Gastos de la industria farmacéutica y de la salud en cabildeo y contribuciones políticas en EE UU 1999-2018

(Lobbying expenditures and campaign contributions by the pharmaceutical and health product industry in the United States, 1999-2018)

Olivier J. Wouters

JAMA Intern Med. 3 de marzo de 2020.

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2762509>

Traducido por Salud y Fármacos

Puntos clave

Pregunta. ¿Cuánto dinero gastó la industria farmacéutica y de la salud en cabildeo y contribuciones de campaña en EE UU entre 1999 y 2018?

Hallazgos. En este estudio observacional se analizó la información disponible públicamente sobre las contribuciones a las campañas políticas y los gastos en cabildeo en EE UU entre 1999 y 2018, y se encontró que la industria farmacéutica y de productos para la salud gastó US\$4.700 millones, un promedio de US\$233 millones al año, en cabildear al gobierno federal de EE UU; US\$414 millones en contribuciones de campaña a

candidatos presidenciales y miembros del Congreso, y en los comités nacionales y grupos de gastos externos de los partidos nacionales; y US\$877 millones en contribuciones a candidatos y comités estatales. Las contribuciones fueron principalmente para los Congresistas de alto nivel, involucrados en la redacción de leyes de salud, y para los miembros de los comités estatales que se opusieron o apoyaron referéndums importantes sobre precios y regulación de medicamentos.

Significado. Conocer las grandes sumas de dinero que la industria farmacéutica y de productos para la salud gasta en el cabildeo y en las contribuciones de campaña puede informar las

discusiones sobre cómo moderar la influencia de la industria en la política de salud de EE UU.

Resumen

Importancia. Las donaciones para las campañas políticas y el cabildeo de la industria farmacéutica y de productos para la salud puede contrarrestar el esfuerzo del gobierno en reducir los costos de los medicamentos y otras iniciativas legislativas y regulatorias.

Objetivo. Documentar cuánto dinero gastó la industria farmacéutica y de productos para la salud en contribuciones de campaña y cabildeo entre 1999 y 2018, en EE UU, a nivel federal y estatal.

Diseño y contexto. Análisis de los datos federales y estatales que se obtuvieron de las bases de datos del Centro para una Política Responsiva (*Center for Responsive Politics*) y el Instituto Nacional de Dinero en Política (*National Institute on Money in Politics*), respectivamente. Estas organizaciones no partidistas y sin fines de lucro dan seguimiento de las contribuciones de campaña federales y estatales y a los gastos en cabildeo por parte de individuos y grupos.

VARIABLES. Gastos en cabildeo y contribuciones a campañas políticas.

Principales resultados y medidas. Gasto total, ajustado por la inflación a dólares de 2018 utilizando el Índice de Precios al Consumidor de EE UU, en cabildeo y contribuciones de campaña por año, fuente y estado.

Resultados. Entre 1999 y 2018, la industria farmacéutica y de productos para la salud reportó US\$4.700 millones, un promedio de US\$233 millones anuales, en gastos de cabildeo a nivel federal, más que cualquier otra industria. El grupo comercial Pharmaceutical Research and Manufacturers of America contribuyó con US\$422 millones (9%), y las otras 19 principales compañías y organizaciones en esta industria con US\$2.200 millones (46,8%). La industria gastó US\$414 millones en contribuciones para las campañas de candidatos en las elecciones presidenciales y parlamentarias, comités de partidos nacionales y grupos de gastos externos. De esta cantidad, US\$22 millones se destinaron a candidatos presidenciales y US\$214 millones a candidatos al Congreso. De los 20 senadores y 20 representantes que recibieron la mayoría de las contribuciones, 39 pertenecían a comités con jurisdicción sobre asuntos legislativos relacionados con la salud, 24 de ellos tenían puestos de alto nivel. La industria contribuyó con US\$877 millones a las campañas de candidatos y comités estatales, de los cuales US\$399 millones (45,5%) fueron para políticos en California y US\$287 millones (32,7%) para los de otros nueve estados. En los años en que se votaron referendums estatales clave sobre reformas en la fijación de precios y la regulación de los medicamentos, hubo grandes picos en las contribuciones a grupos que se opusieron o apoyaron las reformas.

Conclusiones y relevancia. Entre 1999 y 2018, la industria farmacéutica y de productos de salud gastó grandes sumas de dinero en cabildeo y en contribuciones de campaña para influir en los resultados electorales y legislativos. Estos hallazgos pueden informar las discusiones sobre cómo moderar la influencia de la industria en las políticas de salud en EE UU.

América Latina

Grupos de pacientes dicen que la propuesta brasileña de cambiar las revisiones de patentes favorecería a la industria farmacéutica (*Patient groups say Brazilian proposal to change patent reviews would favor pharma*)

Ed Silverman

Statnews, 8 de enero de 2020

<https://www.statnews.com/pharmalot/2020/01/08/brazil-patents-drug-prices/>

Traducido por Salud y Fármacos

Una propuesta reciente del gobierno brasileño para privatizar su oficina de patentes ha alarmado a los defensores de los pacientes, que temen que tal medida facilitaría que la industria farmacéutica mantuviera los monopolios de los medicamentos y, en consecuencia, aumentarían los precios en una de las economías más grandes del mundo.

El Ministerio de Economía, en su nota técnica

(https://www.capitaldigital.com.br/wp-content/uploads/2019/12/SEI_ME-4747884-Nota-T%C3%A9cnica.pdf), sugirió fusionar el Instituto Nacional de

Propiedad Industrial, o INPI, que supervisa las revisiones de patentes, con otra agencia gubernamental para formar una nueva entidad público-privada llamada Agencia Brasileña para el Desarrollo y la Propiedad Industrial, o ABDPI. Según la nota del Ministerio, el objetivo es generar "mayores eficiencias".

Sin embargo, según investigadores académicos que están dando seguimiento a esta propuesta, esto probablemente permitiría a la industria tener una mayor participación en la forma en que se examinan las patentes, porque la nueva entidad tendría una administración autónoma, aun cuando su objetivo es beneficiar a la ciudadanía. Por esta razón, los grupos de pacientes argumentan que el gobierno, esencialmente, está abdicando su papel.

“El sistema de patentes se basa en un intercambio entre los sectores público y privado. Pero si se saca del dominio público y se coloca efectivamente en el dominio privado, es como hacer que el zorro vigile a las gallinas. El sector privado decidiría por sí mismo si una invención es meritoria o no”, dijo Pedro Villardi, coordinador de la Asociación Brasileña Interdisciplinaria contra el SIDA.

“El examen de las patentes es un paso crucial para decidir si la patente del medicamento permanece en manos privadas o es de dominio público. Y otorgar más espacio para que el sector privado decida sobre las patentes, es muy preocupante, porque el sector privado puede beneficiarse de un proceso de análisis frágil y recibir más patentes para establecer más monopolios, que pueden usarse para aumentar los precios”.

Interfarma, el grupo comercial de los fabricantes de medicamentos de marca en Brasil no pudo ser contactado para que hiciera comentarios.

El problema surge en medio de una lucha constante, en diferentes países, entre los grupos de defensa de los pacientes y la industria farmacéutica por las patentes y el acceso a medicamentos. Los fabricantes de medicamentos argumentan regularmente que las patentes garantizan los beneficios necesarios para invertir en innovación, mientras que los defensores de los pacientes rechazan que la industria farmacéutica intente explotar las patentes a expensas de la atención médica asequible.

Esta batalla se está dando en todo el mundo, ya que el costo de los medicamentos ha llevado a un número creciente de personas a saltarse las dosis, o a renunciar al tratamiento, o a enfrentar tensiones financieras. La propuesta del ministerio brasileño es solo el último ejemplo, y en este caso el problema se ha planteado en el seno de un debate gubernamental más amplio sobre presupuestos y recursos.

Como cuestión práctica, la propuesta del ministerio brasileño podría beneficiar a la industria, pero no solo a la industria farmacéutica, porque el número de analistas de patentes podría reducirse, ya que el Ministerio de Economía está buscando la forma de reducir costos. Esto sugiere que la carga de trabajo que enfrentarían los analistas en la entidad recién constituida debilitaría el sistema de revisión.

Hasta julio, la oficina brasileña de patentes tenía 318 analistas y una cartera con más de 131.000 solicitudes, o alrededor de 412 solicitudes pendientes por analista, según Eduardo Mercadante, un estudiante de doctorado en desarrollo internacional en la

London School of Economics, que también trabaja con Instituto de Economía de la Universidad Federal de Río de Janeiro.

Si la medida reduce el número de analistas e incrementa el plazo en que se analizan las patentes, según la ley brasileña de patentes, se prolongarían más las patentes, pudiendo beneficiar a los fabricantes de medicamentos. Según Villardi, también preocupa que se puedan otorgar patentes de menor calidad.

Si se reduce el número de analistas, pero no aumenta el plazo en que se revisan las patentes, "eso seguramente significaría que la (oficina) no está examinando las patentes con mucho cuidado, por lo que se otorgarían patentes que no deberían otorgarse", dijo Ken Shadlen, un especialista en ciencias políticas de la London School of Economics que estudia a la industria farmacéutica mundial y las cuestiones de patentes

"Si el gobierno se toma en serio la reducción en la acumulación de solicitudes, entonces deben invertir más recursos en el INPI y en la capacidad de análisis, no reducirla", continuó. "Esta propuesta incluye que algunos analistas se vayan (a la Agencia Brasileña para el Desarrollo y la Propiedad Industrial), por lo que incluso, aunque nada más cambie, esto representa, en el mejor de los casos, una reducción en los recursos humanos asignados a examinar las solicitudes de patentes.

"... También está el tema de la "privatización", que no es solo una cuestión legal, sino que es la forma cómo los sesgos a favor de otorgar las patentes se van incorporando a su proceso de análisis".

Europa

España. Los laboratorios darán 121 millones a la Administración porque la factura farmacéutica creció más que el PIB

Correo Farmacéutico, 7 de enero de 2020

<https://www.diariodiagnostico.com/empresas/los-laboratorios-daran-121-millones-la-administracion-porque-la-factura-farmacautica-crecio-mas-que-el-pib.html>

Las compañías farmacéuticas asociadas a Farmaindustria han puesto en marcha el procedimiento para el pago de 121 millones de euros a cuenta de la liquidación final (aún pendiente de cierre definitivo) correspondiente a la aplicación del Convenio de colaboración con la Administración General del Estado en el año 2018. En las próximas semanas- siempre dentro de este mes de enero-, las compañías abonarán en el Tesoro Público las cantidades que les corresponden. Con ello, la industria farmacéutica innovadora contribuye a la sostenibilidad de las cuentas públicas y, en particular, del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Esta colaboración se inició hace cuatro años gracias a un Convenio con el Gobierno que entró en vigor en 2016 y en virtud del cual, en esencia, las compañías farmacéuticas que venden medicamentos originales -no genéricos ni biosimilares- se comprometen a realizar devoluciones si el gasto público en estos medicamentos crece por encima de lo que lo hiciera el Producto Interior Bruto (PIB) en términos reales, como sucedió por primera vez en 2018.

El Convenio dota a la Administración de un mecanismo de control presupuestario y contribuye a crear un marco de estabilidad, certidumbre y confianza para esta industria, esencial para impulsar la I+D de nuevos medicamentos que requiere elevadas inversiones en el medio y largo plazo, y a reforzar el papel de España como uno de los países de Europa con mejores condiciones para desarrollar proyectos de investigación clínica.

Compromiso con el SNS

La firma de un acuerdo de estas características supone que las compañías del sector renuncian a crecer por encima de la economía del país, lo que revela el compromiso de la industria farmacéutica con la calidad del SNS, y por tanto con los pacientes y la sociedad en general, y evidencia su voluntad de diálogo y entendimiento con la Administración en busca de soluciones para compatibilizar sostenibilidad, acceso e innovación, piedras angulares del sistema de salud, tal como recoge el comunicado de la patronal.

En este marco de cooperación con la Administración y con el objetivo de seguir contribuyendo a la sostenibilidad del sistema sanitario y garantizar el acceso de los pacientes a los medicamentos se inscribe la decisión de Gobierno y Farmaindustria de trabajar en un nuevo Convenio para este año 2020. Así, la Junta Directiva de Farmaindustria aprobó la semana pasada negociar este nuevo Acuerdo, decisión pendiente de ratificación por la Asamblea de la Asociación. Gobierno y

Farmaindustria se han dado seis meses para la firma del nuevo Convenio, para lo cual se prorrogará transitoriamente el vigente en 2019.

Francia. Escándalo de Novartis: producto de un sistema alentado por la falta de políticas públicas (*Novartis scandal: the product of a system encouraged by the lack of public policy*)
Mérôme Jardin

Le Monde, 8 de enero de 2020

<https://blogs.mediapart.fr/edition/transparence-dans-les-politiques-du-medicament/article/160120/novartis-scandal-product-system-encouraged-lack-publi>

Traducido por Salud y Fármacos

La población general está redescubriendo el escándalo de los precios ilegítimos de los medicamentos y de los productos para la salud a través del ejemplo de Zolgensma. El laboratorio Novartis comercializa esta terapia génica contra la atrofia muscular espinal a un precio de dos millones de euros por inyección. Novartis ha propuesto un sorteo para seleccionar qué bebés recibirán el tratamiento.

Como si esta lotería no fuera lo suficientemente impactante, el escándalo no termina con esta vergonzosa estrategia, que es solo una muestra de algo peor. Zolgensma se desarrolló gracias a un Telethon, es decir con dinero proveniente de donaciones libres de impuestos, y de fondos públicos y beneficencia.

Este ejemplo está lejos de ser único. Las herramientas para controlar la hepatitis viral se desarrollaron en Francia a través de investigaciones con financiamiento público, y ahora están patentadas por compañías privadas, que son las únicas que se benefician de las ganancias por sus ventas. En el área de la tuberculosis, la bedaquilina, un gran avance, se desarrolló en gran parte gracias a la financiación pública y filantrópica. Por su parte, Sanofi busca patentar una combinación de moléculas que se descubrieron hace varias décadas para venderlas a un precio superior, a pesar de que la utilidad inicial de esta combinación se descubrió gracias a la financiación de Unitaid, es decir, con dinero público.

Sanofi recibe un crédito fiscal de 150 millones de euros anuales por investigación. Esto anualmente representa el doble de lo que prometió La Ministra de Salud, Agnès Buzyn, en junio pasado al personal hospitalario y de emergencias que llevaban meses en huelga. Y es solo una pequeña parte de la ayuda pública que recibe. Sin embargo, desde 2009, el laboratorio ha eliminado más de 2.800 puestos de investigación.

Estos ejemplos, y muchos otros, los han documentado las ONGs, nunca el propio estado, que rechaza la transparencia sobre el destino de los fondos públicos para la investigación y el desarrollo, y que acepta que paguemos los medicamentos al menos dos veces: primero a través de sus numerosos apoyos financieros directos e indirectos para la investigación, y mediante el reembolso de medicamentos, sin que se haya hecho una evaluación para determinar si se justifican sus precios.

La presión de los activistas hizo que a partir de mayo pasado se empezara a intuir un cambio. Hubiéramos tenido que luchar para que Francia apoyara una resolución de la Asamblea Mundial de

la Salud invitando a los países a garantizar la transparencia en los precios de los medicamentos; tendríamos que haber luchado, a pesar de la falta de interés del gobierno, para que en noviembre, una disposición adicional al proyecto de ley de financiación del Sistema de Seguridad Social francés [equivalente al Servicio Nacional de Salud Británico] obligara a la industria a proporcionar detalles sobre la ayuda pública que han recibido para desarrollar un medicamento.

La medida habría permitido al regulador público recuperar el poder en las negociaciones, pues tendría una visión ligeramente más clara de los gastos y riesgos que ha asumido la industria para justificar sus exorbitantes precios. Pero el Consejo Constitucional censuró esta disposición, por razones que nos parecen injustificables y que, ante todo, responden a motivaciones políticas. Ni el gobierno ni el comisionado de presupuesto del Sistema de Seguridad Social francés reaccionaron a esta censura, demostrando con su indiferencia que la transparencia en los precios de los medicamentos, que está en el corazón del escándalo de Novartis, no es su prioridad. La Ministra de Salud dice simplemente que está "preocupada" por el sorteo y quiere tranquilizar; en Francia, nuestro sistema lo impediría. Por lo tanto, no ve ningún problema con que nuestro sistema solidario gaste una fortuna para pagar un medicamento que NOSOTROS ya hemos financiado.

Y dado que el gobierno acepta este dictado financiero de la industria farmacéutica, debe pagarlo sacando el dinero de otro lugar. ¿Cómo? A través de una política de austeridad que afecta a los hospitales, al sistema de salud de Francia, a la Ayuda Médica del Estado y a los programas de bienestar social. ¿Cómo se atreve a afirmar que no hay suficiente dinero para que el personal y los pacientes hospitalarios tengan condiciones decentes cuando uno paga dos veces, e invierte miles de millones en productos de salud, y al mismo tiempo se niega a documentar la relevancia de su precio?

¿Cómo se atreve a afirmar, como hace la ministra, que la lotería para el cuidado de niños no es relevante, cuando las medidas de austeridad han llevado a los hospitales de Ile-de-France a enviar niños recién nacidos fuera de la región para su seguimiento pediátrico? Este sorteo, cuya identidad no está clara, que concierne tanto a los niños como a otros pacientes afectados por las consecuencias de la austeridad, ha sido provocado por la política y el gobierno de Agnès Buzyn. El gobierno francés ha decidido aceptar lo que Novartis ofrece con cinismo.

Por vergonzoso que sea, el anuncio de Novartis no es una aberración, sino el producto de un sistema alentado por la falta de acción por parte de nuestras autoridades. Se debe cambiar y repensar el sistema actual en su conjunto. Los medios de comunicación deben finalmente documentar el alcance del problema y cuestionar constantemente a nuestros líderes políticos sobre el tema. El gobierno debe garantizar, por decreto de ley, la transparencia en los precios de los productos de salud. Debe reclamar NUESTROS medicamentos, aquellos por los que ya hemos pagado, incluido Zolgensma. Existen medidas legales, como la licencia obligatoria, que hace posible contrarrestar el dictado financiero de estos gigantes farmacéuticos y hacer que la salud vuelva a ser un activo compartido.

Holanda. Políticas para el acceso a los medicamentos

Lucas.van.der.hoeven

e-drugs, 20 de diciembre de 2019

Traducido por Salud y Fármacos

Ahorros sustanciales al reducir los precios máximos de los medicamentos en los Países Bajos.

A partir de abril de 2020 habrá precios máximos más bajos para los medicamentos. Consecuentemente, en muchos casos, las compañías farmacéuticas tendrán que bajar sus precios. Se estima que, anualmente, represente un ahorro de €300 millones (los Países Bajos tienen alrededor de 18 millones de habitantes). Esto corresponde a más del 4% del gasto total anual en medicamentos (€7.000 millones). Los precios máximos más bajos son el resultado de una enmienda a la Ley (Holandesa) de Precios de Medicamentos (Wgp).

En los Países Bajos, hay un precio máximo para los medicamentos. Este precio se ha determinado, desde 1996, en base al precio promedio en Alemania, Bélgica, Francia y el Reino Unido. En Alemania, los precios de los medicamentos son altos, están muy por encima del promedio de la UE. Por lo tanto, el ministro Bruno Bruins (Atención médica) decidió eliminar a Alemania como país análogo. Noruega acaba de agregarse a la lista. A partir de abril de 2020 habrá, en promedio, precios máximos más bajos para los medicamentos. Esta enmienda legislativa, que el año pasado recibió un amplio apoyo tanto en la Cámara Baja como en la Cámara Alta, entrará en vigor a partir del 18 de diciembre de 2019. La medida afecta principalmente al precio de los medicamentos que aún están patentados.

La Cámara apoya un fondo para medicamentos asequibles (12 de diciembre de 2019).

<https://www.pw.nl/nieuws/2019/kamer-stemt-voor-plan-betaalbare-medicijnen>

Comercialice los medicamentos desarrollados con los impuestos a un precio asequible. Un plan para crear un fondo nacional, que fue aprobado en la Cámara Baja (de los Países Bajos) esta semana, y con eso, el SP y el CDA (SP = partido de izquierda y CDA = partido centralista) quieren romper el poder de la industria farmacéutica. El Fondo Nacional para Medicamentos Asequibles, un organismo independiente tiene por objetivo promover la investigación académica no comercial, el desarrollo y el registro de medicamentos, incluyendo los ensayos clínicos fase II y fase III.

Según estos dos partidos políticos, CDA y SP, las fuerzas del mercado y las negociaciones entre el ministro Bruno Bruins de Salud con los fabricantes aún no han logrado reducir los precios a niveles socialmente aceptables. Según estos dos partidos, la dependencia de la industria farmacéutica para el desarrollo de medicamentos también es un problema, porque las universidades a menudo no tienen dinero para la investigación y el registro de un medicamento. SP y CDA quieren obligar a la industria farmacéutica a reservar el 5% de su presupuesto de marketing (€1.300 millones) para el fondo. Los €50 millones que se generarían anualmente se podrían utilizar en investigación científica independiente de medicamentos nuevos.

Italia tiene este tipo de fondo, al que la industria también está obligada a contribuir con su presupuesto de marketing.

EE UU y Canadá

Las compañías farmacéuticas, los canadienses, los farmacéuticos y muchos otros critican el plan de importación de medicamentos de Trump (*Drug companies, Canadians, pharmacists, and more blast Trump's drug importation plan*)

Nicholas Florko

Statnews, 10 de marzo de 2020

<https://www.statnews.com/2020/03/10/drug-companies-canadians-pharmacists-blast-trump-importation-plan/>

Traducido por Salud y Fármacos

Hay una gran oposición al plan de la administración Trump para permitir que los estados importen medicamentos más baratos de Canadá.

En diciembre, la administración lanzó un borrador de plan que permitiría a los estados de EE UU asociarse con mayoristas de medicamentos para importarlos de Canadá. Varios estados, incluyendo Florida, Colorado y Maine, ya están tratando de comenzar a importar, pero si la administración Trump quiere diseñar una vía que lo posibilite, tendrá que superar la monumental oposición de casi todos los involucrados en la cadena de suministro de medicamentos.

Durante las últimas semanas, farmacéuticos desde Vermont hasta Alabama, compañías de biotecnología de costa a costa, sheriffs e incluso canadienses molestos, todos han intervenido para oponerse al plan de la administración Trump. Más de 900

personas también participaron en una campaña de redacción de cartas organizada por la Asociación para Medicamentos Seguros, una organización sin fines de lucro anti importación que tiene profundos vínculos con la industria farmacéutica.

Se presentaron más de 1.000 comentarios al borrador de la propuesta. Solo un puñado tenían algo positivo que decir sobre la idea.

La oposición de los fabricantes y distribuidores de medicamentos podría ser la más dura.

PhRMA, la cámara de las principales empresas farmacéuticas con sede en Washington, presentó un documento de 81 páginas explicando las barreras legales para que se pueda implementar la propuesta. Al hacerlo comunicó que si Trump siguiera adelante, presentaría una demanda judicial para bloquear la implementación de la idea.

La PhRMA citó una letanía de precedentes legales que el Departamento de Salud y Servicios Humanos supuestamente ignora. El comentario se lee como un informe legal agresivo: cita numerosas cláusulas de la Constitución, múltiples órdenes ejecutivas y un tratado internacional en la Organización Mundial del Comercio que, según sus abogados, el plan no tiene en cuenta. La cámara incluso alega que el Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) violó una orden ejecutiva, a menudo

ignorada, que requiere que la agencia consulte con las tribus nativas americanas sobre el impacto de la regulación.

El gobierno de Canadá emitió su propia amenaza, no tan sutil, de que trataría de bloquear el plan de Trump.

"Canadá empleará todas las medidas necesarias para salvaguardar su suministro de medicamentos y preservar el acceso de los canadienses a los fármacos necesarios", escribió el gobierno.

Los comentarios oficiales de Canadá se hacen eco de las preocupaciones de los grupos de la sociedad civil canadienses que consideran que la demanda estadounidense de medicamentos canadienses exacerbaría los problemas de escasez existentes en el país. La carta de Canadá incluso enumera otras políticas de precios de medicamentos alternativas que los reguladores estadounidenses podrían considerar.

"Hay otras medidas nacionales que serían más efectivas para que EE UU logre su objetivo", escribe Canadá. "Los funcionarios canadienses estarían encantados de reunirse con sus homólogos estadounidenses para compartir información sobre la estrategia de Canadá para garantizar que los canadienses tienen acceso a medicamentos seguros y asequibles que necesitan".

El plan de Trump también depende de la voluntad de los distribuidores de medicamentos de asociarse con los estados. Pero el grupo de cabildeo de la industria, Healthcare Distribution Alliance, criticó el plan y dijo que "es poco probable que acarree ahorros para los pacientes" y "pone en peligro... la salud de los pacientes".

De hecho, en comentarios presentados recientemente, el lobby de los distribuidores presiona al gobierno de Trump por suponer que la industria puede garantizar la seguridad de la cadena de suministro de medicamentos cuando el HHS está muy rezagado y no ha finalizado los estándares de acreditación para los distribuidores.

"La agencia aún no ha publicado estos estándares, ya llevan más de cuatro años de retraso. Es profundamente preocupante que la importación de medicamentos no aprobados de Canadá dependa de la supervisión estatal de los distribuidores y de los dispensadores mayoristas, cuando un elemento clave de esa supervisión, que exige la ley, no se ha materializado", escribió el grupo.

Los comentarios contrastan con la afirmación del secretario de salud Alex Azar de que los cambios en la cadena de suministro de medicamentos han permitido, por primera vez, la importación segura de medicamentos.

PhRMA se percató de esto. La cámara fue particularmente crítica con el esfuerzo del gobierno federal por implementar una ley destinada a aumentar la seguridad de la cadena de suministro de medicamentos, la Ley para la Calidad y Seguridad del Medicamento (en inglés conocida como DSCSA Drug Quality and Security Act).

"La premisa de esta afirmación, que la cadena de suministro de EE UU ya es sofisticada y ha implementado buenas medidas de

seguridad, exagera el nivel de implementación de la DSCSA y por eso no debe diluirse en el esquema de importación propuesto", escribió PhRMA. "La implementación de la ley sigue siendo un desafío, y la FDA sigue esforzándose en implementarla".

Más allá de las dificultades por superar la oposición generalizada al plan, la administración de Trump probablemente también tendrá dificultades para demostrar que los planes estatales de importación ahorrarían dinero, algo que exige el estatuto federal de importación. En la propuesta publicada en diciembre, la administración de Trump se opuso a tratar de cuantificar estos ahorros.

"No podemos estimar el volumen o el valor de los medicamentos que pueden importarse [a través de los planes de importación estatales] o los ahorros para los consumidores estadounidenses que podrían participar en dichos programas", escribió la administración.

Algunos conservadores, muchos de los cuales reciben fondos de la industria farmacéutica, se aprovecharon rápidamente de ese hecho. El Sindicato Nacional de Contribuyentes (The National Taxpayers Union), Ciudadanos contra el Despilfarro del Gobierno (Citizens Against Government Waste) y Estadounidenses por la Reforma de Impuestos (Americans for Tax Reform) se burlaron de que los comentarios del departamento de HHS no hubieran incluido tales estimaciones.

"La regulación propuesta demuestra claramente que pocos estados o entidades podrán administrar este complicado procedimiento y ahorrar dinero a sus ciudadanos, pero desperdiciarán valiosos dólares de impuestos en intentarlo", escribió Ciudadanos contra el Despilfarro del Gobierno, que según las declaraciones de impuestos en 2018 recibió US\$65.000 de PhRMA.

La industria farmacéutica también argumenta que el departamento de HHS probablemente subestimó enormemente el costo potencial de establecer la regulación, incluyendo los costos relacionados con el seguimiento a los medicamentos importados y los eventos adversos, así como los posibles retiros de medicamentos peligrosos del mercado. PhRMA está instando a la administración a repensar su declaración anterior de que implementar esta idea costaría menos de US\$100 millones.

En diciembre, la administración de Trump también lanzó una política que permitiría a los fabricantes de medicamentos "importar" sus propios medicamentos si se había programado su venta a otros países. El objetivo de este plan es responder a las quejas de los fabricantes de que si bajan sus precios los intermediarios los penalizarán. Eso también generó críticas negativas de los fabricantes de medicamentos.

Genentech dijo que la propuesta "introduce nuevos procedimientos y riesgos ... y no tiene la claridad necesaria para su implementación". Novartis dijo estar "profundamente preocupada" y la PhRMA que "por sí sola, es poco probable que garantice precios más bajos para los consumidores".

La Asociación de Medicamentos Accesibles, que representa a los fabricantes de genéricos, también advirtió que se podría

manipular la propuesta para mantener a los genéricos y biosimilares fuera del mercado.

Cómo la industria farmacéutica logró lo que quería con el coronavirus (*How the drug industry got its way on the coronavirus*)

Sarah Karlin-Smith

Politico, 5 de marzo de 2020

<https://www.politico.com/news/2020/03/05/coronavirus-drug-industry-prices-122412>

Traducido por Salud y Fármacos

La industria farmacéutica está demostrando que incluso en momento de crisis, puede usar su influencia en Washington para enfrentar los esfuerzos por reducir sus ganancias.

Esta semana, los cabilderos de la industria bloquearon con éxito los intentos de incluir en el proyecto de ley de gastos para la emergencia del coronavirus de US\$8.300 millones lenguaje que habría amenazado sus derechos de propiedad intelectual sobre cualquier vacuna y tratamiento que según el gobierno tuviera un precio injusto.

El poder de las compañías farmacéuticas para dictar sus términos mientras el Congreso aborda el creciente brote en EE UU es otra señal de que cualquier legislación bipartidista, más amplia, sobre precios enfrentará resistencias importantes. En los últimos meses, tanto los demócratas como los republicanos han intentado avanzar proyectos de ley para reducir los precios, pero no lo han logrado.

En el proyecto de ley para responder al coronavirus, la industria farmacéutica no solo logró eliminar la provisión de propiedad intelectual, sino que también incluyó una narrativa que impide que el gobierno retrase el desarrollo de un medicamento por preocupaciones sobre su asequibilidad.

El representante Jan Schakowsky (D-Ill.), quien lideró un esfuerzo fallido para garantizar que los tratamientos para el coronavirus que se desarrollen con fondos federales de emergencia tengan un precio justo y estén ampliamente disponibles dijo en un comunicado a *Político* "La idea de que las compañías farmacéuticas deberían tener libertad para fijar los precios durante una pandemia internacional es inmoral y peligrosa".

La disposición que prohíbe la intervención del gobierno cuando surjan preocupaciones por la asequibilidad "ignora" las medidas legales existentes para garantizar el precio justo de los medicamentos, dijo Jamie Love, director ejecutivo de Knowledge Ecology International, quien para reducir los precios ha estado presionando para que se adopten nuevas estrategias de desarrollo de los medicamentos y de determinación de sus precios.

El paquete para el coronavirus, que fue aprobado por la Cámara y por el Senado, incluye alrededor de US\$3.100 millones para desarrollar medicamentos y vacunas, y ampliar la capacidad de manufactura. También cubriría las compras de suministros médicos para los departamentos de salud estatales y locales y con ello reforzar la Reserva Estratégica Nacional, el mayor depósito

nacional de tratamientos de emergencia. Otros US\$300 millones ayudarían al gobierno a comprar vacunas y tratamientos cuando sean aprobados. Gran parte de este dinero beneficiará directamente a la industria farmacéutica.

El proyecto de ley específica que los productos que se compran deben cumplir con las pautas federales de adquisición "sobre precios justos y razonables". También faculta al Ministerio de Salud (HHS) a garantizar que las vacunas, los medicamentos o las pruebas de diagnóstico desarrolladas con fondos de emergencia "sean asequibles en el mercado comercial", sin especificar cómo el gobierno determinará lo que se considera un precio justo.

Pero la legislación también dice que el HHS, en un esfuerzo por mantener los precios asequibles, no puede retrasar el desarrollo de vacunas y tratamientos, una victoria para la industria farmacéutica y los republicanos, que argumentan que las restricciones gubernamentales sobre los precios limitarían la inversión privada en terapias para el coronavirus. Los republicanos también dijeron a *POLITICO* que rechazaron los intentos demócratas de agregar un lenguaje que hubiera permitido al HHS establecer el precio de un medicamento y limitar sus aumentos a la tasa de inflación.

Cómo el Senado allanó el camino para la explotación del coronavirus y cómo el Congreso pudo haberlo evitado (*How the Senate paved the way for coronavirus profiteering, and how Congress could undo it*)

Ryan Grim, Aída Chávez

The Intercept, 2 de marzo de 2020

<https://theintercept.com/2020/03/02/coronavirus-vaccine-price-gouging-senate/>

Traducido por Salud y Fármacos

Antes de tener una vacuna para combatir la pandemia por coronavirus, la administración de Trump ya ha dado marcha atrás a su promesa inicial de que cualquier remedio sería asequible para el público en general. "No podemos controlar el precio porque necesitamos que el sector privado invierta", dijo al Congreso Alex Azar, secretario de Salud y Servicios Humanos y ex ejecutivo de la industria farmacéutica.

Después de este extraordinario revés, la administración insistió en que, al final, cualquier tratamiento sería asequible. El presidente Donald Trump tuiteó el lunes por la mañana que se reuniría "en la Casa Blanca con las principales compañías farmacéuticas para hablar de los avances de una vacuna y tratamientos". ¡Se están haciendo progresos! Sin embargo, el gobierno federal, bajo la administración de Clinton, cambió una de las herramientas clave que se podría haber utilizado para cumplir la promesa de asequibilidad.

Gilead Sciences, un fabricante de medicamentos conocido por manipular los precios ha estado trabajando con las autoridades sanitarias chinas para ver si, remdesivir, el fármaco experimental puede tratar los síntomas del coronavirus. Funcionarios de la OMS dicen que "en este momento es el único medicamento que creemos que puede tener una eficacia real". Pero remdesivir, que se probó previamente para tratar el virus del Ébola, se desarrolló

a través de una investigación realizada en la Universidad de Alabama en Birmingham, con fondos del gobierno federal.

Así se financia la investigación y el desarrollo de la industria farmacéutica. El público pone el dinero y las empresas privadas se adueñan de cualquier beneficio que puedan obtener. Pero no siempre fue así. Antes de 1995, las compañías farmacéuticas debían vender medicamentos financiados con dinero público a un precio razonable. Con la administración Clinton, eso cambió.

A mediados de 1994, la Revolución Republicana, construida en gran medida como reacción al intento de reformar el sistema de salud de Bill Clinton, barrió a los demócratas del Congreso. Casi inmediatamente, en abril de 1995, la administración Clinton se rindió ante la presión de la industria farmacéutica y rescindió la antigua norma de los "precios razonables".

En 1995, al anunciar el cambio, los Institutos Nacionales de Salud dijeron en un comunicado "Una revisión extensa sobre este asunto realizada el año pasado indicó que la cláusula de fijación de precios ha hecho que la industria sea renuente a establecer colaboraciones científicas con [el Servicio de Salud Pública] sin ofrecer un beneficio adicional al público. Eliminar la cláusula promoverá la investigación capaz de mejorar la salud del pueblo estadounidense".

La medida fue controvertida, y un miembro de la Cámara de Vermont, el independiente Bernie Sanders, ofreció una enmienda para restablecer la regla. Fracasó en una votación mayoritariamente partidista, 242-180.

Más adelante, en 2000, Sanders fue autor y logró que se aprobara una enmienda bipartidista en la Cámara para reimponer la regla de "precios razonables". En el Senado, el difunto Paul Wellstone de Minnesota impulsó una medida similar.

"A muchos en el Congreso les resulta difícil contradecir el argumento de Sanders de que" los estadounidenses deben pagar dos veces por los medicamentos que salvan vidas, primero como contribuyentes para desarrollar el medicamento y luego como consumidores para aumentar las ganancias farmacéuticas", escribió la revista Nature en ese momento.

El entonces-senador por Delaware, Joe Biden, votó para posponer la enmienda de Wellstone, y fue derrotada 56-39.

"Nuestra enmienda exige que los NIH cumplan con la ley vigente y se aseguren de que una compañía que recibe resultados de investigación o un medicamento que es propiedad federal proporcione ese producto al público estadounidense en términos razonables", dijo Sanders en un discurso. "Este no es un problema nuevo. Durante la administración Bush, los NIH insistieron que los acuerdos cooperativos de investigación contienen, 'una cláusula de precios razonables que protegería a los consumidores de los exorbitantes precios de los productos desarrollados a partir de investigaciones financiadas por el gobierno federal'".

Otro esfuerzo relacionado del Senador Ron Wyden, D-Oregon, llegó a discutirse como proyecto de ley en el Senado, se diluyó para decir que el director de los NIH debería ofrecer "una propuesta que exigiera una tasa de rendimiento razonable, tanto

para la investigación intramural como la extramural, antes del 31 de marzo de 2001".

Las dos medidas se discutieron en un comité para resolver las diferencias entre el Cámara y el Senado (conference committee), y el lenguaje más duro de la Cámara, el de Sanders, fue eliminado. El informe de la conferencia incluyó este lenguaje: "Los participantes son conscientes del interés público en asegurar un retorno apropiado a la inversión de los NIH en investigación básica. Los conferenciantes también son conscientes de la creciente preocupación por el costo de las terapias para los pacientes. En julio de 2001, la lista de medicamentos aprobados por la FDA, ha alcanzado ventas anuales de US\$500 millones en EE UU, y han recibido fondos de los NIH, los NIH prepararán un plan para garantizar que los intereses de los contribuyentes estén protegidos".

Ese plan nunca se ha implementado, y el gobierno federal ha seguido financiando investigaciones que redundan en ganancias privadas. El Centro de Descubrimiento y Desarrollo de Medicamentos Antivirales de la Universidad de Alabama recibió en 2019 una beca de cinco años por US\$37,5 millones del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, uno de los 27 institutos que conforman los NIH.

Los candidatos presidenciales demócratas se han comprometido a usar el poder que, según dicen, es inherente a una ley federal que ya está en los libros, conocida como Bayh-Dole, para forzar precios razonables, y se han prometido ir aún más lejos con nueva legislación. Pero el público podría no tener que esperar al día de las elecciones. Estando el Congreso listo para contemplar una ronda de financiación para mitigar la pandemia, la enmienda Sanders-Wellstone podría reaparecer.

Revelación: la épica pelea dentro de la Casa Blanca por la hidroxiquina (*Scoop: Inside the epic White House fight over hydroxychloroquine*)

Jonathan Swan

Axios, 5 de abril de 2010

<https://www.axios.com/coronavirus-hydroxychloroquine-white-house-01306286-0bbc-4042-9bfe-890413c6220d.html>

Traducido por Salud y Fármacos

El sábado, el grupo de trabajo de la Casa Blanca sobre coronavirus sostuvo una gran pelea, en la que el asesor económico Peter Navarro se enfrentó al experto en enfermedades infecciosas Anthony Fauci. El tema: ¿con qué entusiasmo debería la Casa Blanca promocionar las posibilidades de un antipalúdico para combatir COVID-19?

Entre bambalinas: el drama estalló en un enfrentamiento épico en la Sala de Situación (Situation Room). El grupo de trabajo sobre el coronavirus de Trump se reunió en la Sala de Situación de la Casa Blanca a eso de la 1:30 pm, según cuatro fuentes familiarizadas con la conversación. El vicepresidente Mike Pence se sentó a la cabecera de la mesa.

- Alrededor de la mesa se sentaron numerosos líderes gubernamentales, incluyendo Fauci, Deborah Birx la coordinadora de respuesta al coronavirus, Jared Kushner yerno

del Presidente Trump, Chad Wolf el secretario interino de Seguridad Nacional, y el comisionado de la FDA Stephen Hahn.

- Detrás de ellos estaban los funcionarios, incluyendo a Peter Navarro, elegido por Trump para obligar a las empresas privadas a satisfacer las necesidades del gobierno relacionadas con coronavirus en virtud de la Ley de Producción para la Defensa (*Defense Production Act*).

Hacia el final de la reunión, Hahn comenzó una discusión sobre la hidroxicloroquina, el medicamento contra la malaria que Trump cree que podría "cambiar el juego" contra el coronavirus.

- Hahn expuso una actualización sobre el medicamento y lo que se estaba observando en diferentes ensayos y en la práctica clínica.
- Entonces Navarro se levantó. Trajo una pila de carpetas y las dejó caer sobre la mesa. Los presentes se las fueron pasando.
- "Y las primeras palabras que salieron de su boca fueron que los estudios que él ha visto, creo que son en su mayoría del extranjero, muestran 'clara eficacia terapéutica'", dijo una fuente familiarizada con la conversación. "Esas son las palabras exactas que salieron de su boca".

Los comentarios de Navarro desencadenaron un intercambio acalorado sobre cómo la administración Trump y el presidente deberían hablar sobre el medicamento contra la malaria, que Fauci y otros funcionarios de salud pública enfatizan que no se ha comprobado que sean útiles para combatir COVID-19.

- Fauci contradujo a Navarro, diciendo que solo había evidencia anecdótica de que la hidroxicloroquina funciona contra el coronavirus.
- Los investigadores han dicho que los estudios realizados en Francia y China son inadecuados porque no incluyeron grupos control.
- Fauci y otros han dicho que se necesitan muchos más datos para demostrar que la hidroxicloroquina es efectiva contra el coronavirus.
- Como parte de su mandato, Navarro ha estado tratando de obtener hidroxicloroquina de todo el mundo. También ha estado tratando de garantizar que haya suficiente capacidad de producción nacional en EE UU.

El que Fauci dijera que era evidencia anecdótica "simplemente hizo que Peter saltara", dijo una de las fuentes. Navarro señaló la pila de carpetas en el escritorio, que incluía impresiones de estudios sobre hidroxicloroquina de todo el mundo.

- Navarro le dijo a Fauci: "Eso es ciencia, no anécdota", dijo otra de las fuentes.

Navarro comenzó a alzar la voz, y en un momento acusó a Fauci de objetar las restricciones de viaje de Trump, diciendo: "Usted fue quien desde el principio se opuso a las restricciones de viaje a China", diciendo que las restricciones de viaje no funcionan. (Navarro fue uno de los primeros en impulsar la prohibición de viajar a China).

- Fauci parecía confundido, según una fuente que estaba en la habitación. Después de que Trump impusiera las restricciones

de viaje, Fauci elogió públicamente las restricciones del presidente a viajar desde China.

- Pence estaba tratando de moderar la acalorada discusión. "Estaba bastante claro que todos trataban de hacer que Peter se sentara y dejara de ser tan conflictivo", dijo una de las fuentes.
- Finalmente, Kushner se volvió hacia Navarro y le dijo: "Peter, acepta un sí por respuesta", porque la mayoría de la gente estuvo de acuerdo, en ese momento, que era importante aumentar el suministro del medicamento a las zonas afectadas.
- Los directores acordaron que la postura pública de la administración debería ser que la decisión de usar el medicamento la deben tomar los médicos y sus pacientes.
- Trump terminó anunciando en su conferencia de prensa que tenía 29 millones de dosis de hidroxicloroquina en la Reserva Estratégica Nacional.

Entre líneas: "En las reuniones de los grupos de trabajo nunca ha habido una confrontación como la de ayer", dijo una fuente familiarizada con el argumento. "La gente habla y hay un debate fuerte, pero nunca ha habido una confrontación. Ayer fue la primera confrontación".

- En respuesta a una solicitud de comentarios sobre la noticia de Axios, Katie Miller, portavoz del vicepresidente, dijo: "No hacemos comentarios sobre las reuniones en la Sala de Situación".

Lo importante es que: la forma de discutir el potencial de un medicamento se ha convertido en un tema complicado dentro de la administración Trump.

- La mayoría de los miembros del grupo de trabajo apoyaban un enfoque cauteloso para discutir el medicamento hasta que hubiera pruebas.
- Navarro, por otro lado, está convencido, en base a su lectura, de que el medicamento funciona contra el coronavirus y habla con entusiasmo.
- Algunos de los presentadores de televisión favoritos de Trump, como Sean Hannity de Fox y amigos como Rudy Giuliani, también han estado promocionando el medicamento contra la malaria para el coronavirus. Trump no ha ocultado de qué lado está.
- "¿Qué tiene que perder? Tómelo", dijo el presidente en una sesión informativa de la Casa Blanca el sábado. "Yo realmente pienso que deberían tomarlo. Pero es su elección. Y es la elección de su médico o de los médicos del hospital. Pero hidroxicloroquina. Pruébela, si lo desea".

Perspectiva de NEJM: el Congreso debe ayudar a la FDA a combatir los abusos de proceso (*NEJM perspective: Congress needs to help FDA combat procedural abuses*)

Zachary Brennan

Endpoints, 9 de enero de 2020

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/1/nejm-perspective-congress-needs-to-help-fda-comba>

Traducido por Salud y Fármacos

El Congreso debe actuar para evitar que las compañías farmacéuticas abusen de la Ley de Medicamentos Huérfanos, presenten peticiones ciudadanas falsas y amplíen la exclusividad

en el mercado para los productos que reformulan, escribieron Rebecca Haffajee, profesora asistente de gestión y política de salud en la Universidad de Michigan, y Richard Frank, profesor de economía de la salud en la Escuela de Medicina de Harvard, en una perspectiva del *New England Journal of Medicine*.

Haffajee y Frank ofrecen el ejemplo de Suboxone de Reckitt Benckiser, una película sublingual de buprenorfina-naloxona protegida por patente, para la que hay muy poca competencia porque la empresa explotó varios procedimientos regulatorios de la FDA.

Explican cómo Reckitt, que ahora opera como Indivior, obtuvo al menos US\$1.000 millones en ganancias adicionales al asegurar la designación de medicamento huérfano para sus productos de buprenorfina (aunque ahora la FDA está revocando ese estatus de medicamento huérfano), manipuló la disponibilidad de tales productos, presentó peticiones ciudadanas cuestionables y abusó del plan de Evaluación de Riesgos y Estrategia de Mitigación (REMS) de la FDA al no colaborar con los fabricantes de genéricos.

La compañía también "utilizó la táctica de cambio de producto" (en inglés *product hopped*) convirtiendo su formulación en forma de tabletas en una nueva formulación como película, posteriormente elevó los precios de las tabletas y luego las retiró del mercado.

Jeffrey Francer, vicepresidente sénior y asesor general de la Asociación de Medicamentos Accesibles, explicó en septiembre, en una audiencia del subcomité de la Cámara de Representantes del gobierno federal, cómo las afirmaciones promocionales de que la nueva versión como película era más segura que la tableta, posteriormente se concluyó que eran falsas.

Reckitt también utilizó la táctica dilatoria de presentar una petición ciudadana para solicitar formalmente que la FDA tomara medidas contra los fabricantes de buprenorfina genérica. Con los años, la FDA ha expresado su preocupación por el uso de tales peticiones para retrasar la competencia genérica, y la agencia rechazó la petición de Reckitt y la remitió a la Comisión Federal de Comercio por tratarse de una acción anticompetitiva.

Durante el primer año que hubo competencia de buprenorfina genérica, los autores señalan que el precio de Subutex se redujo en un 37%.

Los autores añaden: "Entonces, la venta en el mercado de una película genérica de buprenorfina-naloxona en 2017 para competir con la película Suboxone, que ese año obtuvo ventas de US\$1.900 millones, podría haber ahorrado aproximadamente US\$703 millones en total y US\$203 millones solo a Medicaid".

Posibles soluciones

Aunque Haffajee y Frank elogian la reciente aprobación de la Ley CREATES, a la que califican como "un paso significativo para frenar el abuso", también dicen que no es suficiente para combatir una serie de abusos. La nueva ley permite a los fabricantes de medicamentos genéricos demandar a un titular de patente que no proporciona suficiente medicamento de marca para las pruebas de bioequivalencia y aclara que proporcionar tales muestras no viola los requisitos de REMS.

Los autores señalan: "El Congreso también podría reformar la Ley de Medicamentos Huérfanos para prohibir el uso de las protecciones de la antigua ley y exigir a la FDA que, al determinar los productos que califican para recibir la designación de huérfanos, utilice las determinaciones de recuperación económica en base a proyecciones imparciales de ventas y revoque la designación si los ingresos exceden a las ventas proyectadas".

El Congreso podría alterar aún más los procedimientos de presentación de peticiones ciudadanas.

Finalmente añaden: "Las modificaciones podrían incluir habilitar a la FDA para penalizar las peticiones falsas utilizando un estándar objetivo, en lugar de tener que remitir estos casos a la Comisión Federal de Comercio; exigir que las peticiones se presenten en un periodo de un año desde que un fabricante de genéricos presenta una nueva solicitud de comercialización de un medicamento, lo que reduciría la cantidad de peticiones presentadas justo antes de que un genérico sea elegible para su aprobación; prohibir a las empresas que promuevan los productos que hayan cuestionado en una petición ciudadana; y reducir el umbral legal requerido para que la FDA niegue sumariamente las peticiones de ciudadanos que se presentan con el propósito de retrasar la entrada de competidores genéricos".

Referencia

Rebecca L. Haffajee, Richard G. Frank. Abuses of FDA Regulatory Procedures — The Case of Suboxone. *N Engl J Med* 2020; 382:496-498 DOI: 10.1056/NEJMp1906680 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1906680>

Los ejecutivos farmacéuticos critican a un fabricante de medicamentos por los precios y afirman que se está utilizando indebidamente la ley de medicamentos huérfanos

(Pharma execs criticize a drug maker over pricing and claim orphan drug law is being misused)

Ed Silverman

Statnews, 19 de febrero de 2020

<https://www.statnews.com/pharmalot/2020/02/19/orphan-rare-diseases-drug-pricing/>

Traducido por Salud y Fármacos

Varios ejecutivos prominentes de empresas farmacéuticas y de biotecnología están criticando abiertamente el gran aumento del precio de un medicamento de hace décadas y señalan que su costo, inesperadamente más alto, se debe al mal uso de una ley federal diseñada para fomentar el desarrollo de medicamentos para enfermedades raras. Y los ejecutivos están utilizando esto para reforzar un pacto social que emitieron el mes pasado para abordar el debate sobre el aumento de los costos de los medicamentos (<https://www.statnews.com/2020/01/08/new-biotechnology-pharmaceutical-industry-commitment-pacientes-público/>).

El problema central es el alcohol deshidratado, que los hospitales y clínicas han utilizado durante años para tratar el dolor crónico o prevenir infecciones en pacientes que reciben nutrientes por vía intravenosa. Pero después de obtener la designación de huérfano y un monopolio de siete años para la versión inyectable que se

utiliza en un procedimiento cardíaco específico, Belcher Pharmaceutical comenzó a cobrar casi US\$10.000 por un paquete de 10 viales, en comparación con US\$1.300.

Como informamos recientemente

(<https://www.statnews.com/pharmalot/2020/02/12/dehydrated-alcohol-orphan-drugs-prices/>), las versiones previas que vendían otros fabricantes nunca fueron aprobadas por la FDA, pero habían estado disponibles porque cuando salieron al mercado los requisitos de las agencias reguladoras no eran tan estrictos. La agencia comenzó a exigir a esas compañías que este año lo retiraran del mercado, ya que no trataron de obtener el permiso de comercialización.

Mientras tanto, en junio de 2018, Belcher recibió el permiso para vender su versión y se le otorgó la designación de huérfano, que se refiere a medicamentos para enfermedades raras que afectan a un máximo de 200.000 pacientes. Belcher trató de que lo aprobaran para una indicación, el tratamiento de la miocardiopatía obstructiva hipertrófica (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/2079871b1.pdf). Consecuentemente, ninguna otra compañía puede comercializar alcohol deshidratado hasta 2025, a menos que emprenda el costoso proceso de obtener la aprobación de la FDA para un uso diferente o demuestre que su producto es clínicamente superior a la versión de Belcher para la misma indicación.

Durante las últimas semanas, a medida que se fueron reduciendo los inventarios de las otras versiones, los hospitales y las clínicas comenzaron a quejarse del aumento repentino de los costos. Y han afirmado que Belcher se está beneficiando injustamente de lo que sería un vacío legal en la Ley de Medicamentos Huérfanos, que se supone que fomenta el desarrollo de medicamentos, no recompensa las solicitudes actualizadas para los tratamientos existentes.

En su defensa, un ejecutivo de Belcher sostuvo que la compañía gastó "varios millones de dólares" para desarrollar un ingrediente farmacéutico activo, realizar ensayos clínicos y preparar su solicitud de comercialización a la FDA. Sin embargo, la compañía no realizó sus propios ensayos clínicos, sino que su solicitud a la FDA se basó en la literatura publicada, aunque Belcher sí realizó estudios de estabilidad, según una revisión de la agencia (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/207987Orig1s000ChemR.pdf).

Por eso, los ejecutivos de la industria farmacéutica están enfurecidos.

Sostuvieron, en una carta abierta

(<https://www.linkedin.com/feed/update/urn:li:activity:6635900853532311553/>), que esto equivale a una "recopilación técnica de datos existentes, en lugar de a una verdadera innovación. ... En nuestra opinión, siete años de exclusividad basados en investigaciones publicadas y conocimientos existentes es un mal uso de la Ley de Medicamentos Huérfanos (ODA), y sirve para alimentar los argumentos de las compañías biofarmacéuticas sobre los precios justos y equitativos de los medicamentos. También podría comprometer a la misma Ley de medicamentos

huérfanos, perjudicando la capacidad de la Ley para conseguir enormes beneficios a los pacientes con enfermedades raras".

"Para estar seguros, los que desarrollan medicamentos innovadores deberían poder aspirar a un precio justo, que refleje el valor agregado que ofrece a los pacientes y al sistema de salud. También puede haber un espacio importante para las mejoras incrementales a los medicamentos más antiguos, a veces a través de vías de aprobación abreviadas y (relativamente) económicas, pero el precio de estas mejoras debe ser consistente con los beneficios que ofrecen a los pacientes, no un mecanismo para lograr una ganancia inesperada", escribieron.

"En este caso, Belcher debería poder explicar claramente qué nivel de innovación y valor aporta a los pacientes que justifique el precio que han establecido; la explicación no puede limitarse a que invirtieron "varios millones" para presentar "una nueva solicitud de comercialización de un medicamento".

Firmaban la carta John Crowley, director ejecutivo de Amicus Therapeutics; Ron Cohen, director ejecutivo de Acorda Therapeutics; Douglas Williams, director ejecutivo de Codiak BioSciences; Rachel King, directora ejecutiva de GlycoMimetics; John Maraganore, director ejecutivo de Alnylam Pharmaceuticals; Ted Love, director ejecutivo de Global Blood Therapeutics, Paul Hastings, director ejecutivo de Nkarta Therapeutics, y Jeremy Levin, director ejecutivo de Ovid Therapeutics.

Se encontraban entre unos 200 ejecutivos de la industria que el mes pasado organizaron un pacto social en el que prometieron hacer un nuevo compromiso con los pacientes para garantizar el acceso a los medicamentos y actuar con integridad y responsabilidad en relación con los aumentos de precios.

Sin embargo, un observador argumentó que los "malos actores" no son los únicos culpables.

"Es fácil para la industria señalar esto y hacer un escándalo, pero estos actores son solo un poco más agresivos de lo que es habitual en toda la industria", dijo Robin Feldman, profesor de la Facultad de Derecho de la UC Hastings, director del Centro para la Innovación, y autor de *Drugs, Money & Secret Handshakes: The Unstoppable Growth of Prescription Drug Prices* (Medicamentos, dinero y apretones de manos secretos: el crecimiento imparable de los precios de los medicamentos recetados).

"En definitiva, si queremos que el comportamiento sea diferente, tenemos que cambiar las estructuras de incentivos. Las empresas van a actuar defendiendo sus propios intereses. Las compañías farmacéuticas generalmente no son organizaciones benéficas sin fines de lucro. Si queremos que se comporten de manera diferente, nuestro sistema de recompensas debe incluir incentivos diferentes para el desarrollo de fármacos".

Nota de Salud y Fármacos: No podemos aceptar que el precio de un medicamento se fije en base al valor agregado que ofrece a los pacientes y al sistema de salud. Los medicamentos son un bien necesario, cuyo precio debe responder al gasto invertido en su desarrollo más un porcentaje justo de ganancia. Llama la atención que las empresas farmacéuticas se nieguen a entregar a

las autoridades los gastos incurridos en el desarrollo de un medicamento. Si los gastos incurridos convirtieran al medicamento en un bien inasequible, sería responsabilidad del Estado pagar por el medicamento, como ya lo hacen muchos países.

PhRMA gastó un récord de US\$29 millones en cabildeo en 2019 (*PhRMA spent record-high \$29 million on lobbying in 2019*)

Jessie Hellmann

The Hill, 22 de enero de 2020

<https://thehill.com/policy/healthcare/479403-phrma-spent-record-high-29-million-lobbying-congress-trump-administration>

Traducido por Salud y Fármacos

En 2019, la poderosa cámara que representa a la industria de medicamentos de venta con receta gastó un récord de US\$29 millones en presionar a miembros del Congreso, según informes de divulgación publicados el martes.

Esto representa un aumento del 5% sobre lo que la cámara de la industria farmacéutica Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) gastó en 2018, y es lo máximo que ha gastado en cabildeo en un solo año.

A pesar de la ira de los legisladores y de la administración de Trump por el aumento de los costos de los medicamentos de venta con receta, la industria terminó el 2019 indemne, ya que el Congreso no aprobó ninguna legislación para reducir los precios para los consumidores.

No está claro si 2020 será diferente, porque tiende a ser más difícil que el Congreso apruebe una legislación importante en un año electoral.

Pero el presidente del Comité de Finanzas del Senado, Chuck Grassley (R-Iowa) y el miembro de alto rango Ron Wyden (D-Ore.) esperan que su proyecto de ley de precios de medicamentos esté incluido en un paquete de gastos de atención médica que debe aprobarse antes del 22 de mayo.

El proyecto de ley, al que se opone la industria, pero que ha sido respaldado por el presidente Trump, limitaría la capacidad de las empresas para aumentar los precios de sus productos. El año pasado no se pudo votar por la oposición de los republicanos en el Senado.

Si bien Grassley ha dicho que su proyecto de ley tiene los 60 votos necesarios para ser aprobado en el Senado, necesita más apoyo del Partido Republicano antes de que el líder de la mayoría, Mitch McConnell (R-Ky.) permita la votación.

McConnell es reacio a que los republicanos tomen una decisión difícil sobre un tema de salud antes de las elecciones, porque el partido espera mantener el control del Senado.

Un proyecto de ley demócrata que requeriría que el gobierno federal negociara precios más bajos para los medicamentos cubiertos por Medicare fue aprobado por la Cámara el año pasado, pero McConnell ha dicho que en la Cámara Alta estará

"muerto nada más llegar". También se opone la industria farmacéutica.

Bajar los precios de los medicamentos también es una prioridad para Trump, pero hasta ahora su agenda se ha visto frustrada por los tribunales y la oposición de intereses especiales.

Aun así, este año la administración planea finalizar una regulación que permitiría que algunos estados importen medicamentos de venta con receta, más baratos, de Canadá.

La administración también está trabajando en una propuesta que vincularía lo que EE UU paga por los medicamentos con lo que pagan otros países.

También está apelando un fallo emitido el año pasado por un juez federal que bloquea una regulación que requeriría que las compañías farmacéuticas divulguen el precio de lista de sus medicamentos en los anuncios televisivos.

A pesar de haber gastado millones en cabildeo en 2019, la industria farmacéutica se enfrentó a un revés importante: la eliminación de una disposición farmacéutica en el Acuerdo Estados Unidos-México-Canadá, que habría dado a los fabricantes de algunos de los medicamentos más caros 10 años de protección frente a la competencia genérica.

La disposición fue eliminada por la administración Trump a instancias de los demócratas de la Cámara de Representantes, que la vieron como un regalo para las compañías farmacéuticas.

Cómo el lobby de los medicamentos perdió su influencia en Washington (*How the drug lobby lost its mojo in Washington*)

Brody Mullins, Stephanie Armour

The Wall Street Journal, 19 de febrero de 2020

https://mail.google.com/mail/u/0/#inbox/WhctKJVjXnqFZhVxhc_hMNCdwBCrDbwGsnVHmTrCBJxTJLKhffzqDgmLwLSNCWRhmkgTZVWg (\$\$\$)

Traducido por Salud y Fármacos

Para la industria farmacéutica el cabildeo ha perdido el impacto que tuvo en el pasado, y un signo raro es que ahora en la capital hay: una dosis de bipartidismo (para bajar los precios de los medicamentos).

En julio pasado, el senador Chuck Grassley (R., Iowa) se unió al senador Ron Wyden (D., Oregon) para redactar un proyecto de ley para regular los precios de los medicamentos de venta con receta, una idea que la industria ha esquivado desde la década de 1960. El senador John Cornyn (R., Texas) con el senador Richard Blumenthal (D., Conn.) patrocinó, en mayo, un proyecto de ley para impedir que las compañías farmacéuticas usen las leyes de patentes para retrasar la comercialización de genéricos más baratos.

El presidente Trump y la presidenta de la Cámara de Representantes, Nancy Pelosi (D., California), criticaron al lobby de las empresas farmacéuticas y abogaron por propuestas para reducir los costos, aunque no están de acuerdo en los enfoques. Trump respalda un plan para vincular algunos precios de medicamentos de EE UU a sus precios en otros países de altos

ingresos, un cambio que las estimaciones del instituto de investigación de salud de PricewaterhouseCoopers LLP estima podría costar a cinco grandes fabricantes de medicamentos US\$500 millones al año; el propio proyecto de ley de la Sra. Pelosi, que aprobó la Cámara de Diputados, permitiría al gobierno negociar los precios de algunos medicamentos costosos para el programa Medicare.

Una creciente brecha entre el Partido Republicano y los que desde hace mucho tiempo han sido aliados de la industria farmacéutica está sacudiendo la política farmacéutica, y por primera vez en una generación, algunos republicanos y demócratas se están poniendo de acuerdo para revisar la regulación de los precios de los medicamentos.

La mayoría de los legisladores republicanos todavía están del lado de PhRMA, la poderosa cámara de la industria farmacéutica. Las compañías farmacéuticas y PhRMA aún podrían descarrilar los esfuerzos de revisión, y los proyectos de ley sobre los precios de los medicamentos aún se están debatiendo sin que haya una indicación clara de si se aprobarán. Los cabilderos de la industria están preparados y las compañías farmacéuticas siguen siendo grandes donantes, tanto para los republicanos como para los demócratas.

En octubre, Trump dijo a una multitud de jubilados que no se sorprendería si el lobby de los medicamentos hubiera estado detrás del intento de destituirle (impeachment). "Estamos reduciendo el costo de los medicamentos recetados, enfrentándonos a las compañías farmacéuticas", dijo en un evento en Florida. "Nos atacan por todas partes".

La Sra. Pelosi, este mes, durante una conferencia de prensa donde le preguntaron por qué el Congreso no había aprobado un proyecto de ley de precios de medicamentos respondió: "Creo que PhRMA debe haber intervenido".

Sin embargo, la avalancha de nuevas medidas y propuestas muestra que la industria ha perdido parte de su influencia en Washington. PhRMA una vez tuvo el poder para bloquear casi cualquier política. Cuando Barack Obama era presidente y los demócratas controlaban el Congreso, PhRMA derrotó todas las propuestas importantes para regular los precios de los medicamentos.

Ahora, el malestar de la población sobre los precios de los medicamentos, la reacción violenta por la crisis de los opioides, los errores de cálculo de la industria farmacéutica y sus cabilderos, y la ola populista que llevó a Trump a la presidencia, están debilitando los lazos que los republicanos han tenido con la industria y abriendo la puerta a la regulación.

En enero, Trump firmó un tratado de libre comercio que renovaba el antiguo tratado entre EE UU, México y Canadá (TLCAN) después de que el Congreso quitara un plan respaldado por PhRMA que extendía los años de exclusividad en el mercado de ciertos medicamentos de mayor venta.

Para PhRMA, ya no es suficiente decir simplemente no. "En el pasado, PhRMA tenía fama de sacar los tanques contra cada propuesta, independientemente de su impacto", dice el director ejecutivo de PhRMA, Stephen Ubl. "Ahora estamos adoptando

un enfoque más proactivo, tratamos de llegar a la mesa para ofrecer soluciones a los encargados de formular políticas que aborden los desafíos de asequibilidad para el paciente".

Ubl explica que la industria farmacéutica podría estar abierta a un acuerdo que combine elementos de los proyectos de ley del senador Grassley, la presidenta de la Cámara de Representantes y demócrata, la Sra. Pelosi, y los republicanos de la esa Cámara, añadió: "hay disposiciones en los tres proyectos de ley que tienen apoyo bipartidista y podrían mejorar significativamente la asequibilidad para los pacientes sin incluir controles de precios".

El año pasado, PhRMA retiró su resistencia a un proyecto de ley del senador Patrick Leahy (D., Vt.), después de algunos cambios, para comercializar medicamentos genéricos más rápidamente y competir con los medicamentos de marca. La propuesta se convirtió en ley en diciembre.

Preocupaciones por el costo de los medicamentos

Las encuestas muestran que, en general, los estadounidenses están contentos con su cobertura de atención médica, [Nota de Salud y Fármacos: esta es una afirmación bastante gratuita, el precio de los servicios hospitalarios es un gran problema, y no el único, incluso para personas que tienen seguros médicos. Algunos seguros tienen límites y copagos que pueden crear graves problemas económicos para las familias de la clase media], pero les preocupa el aumento de los costos

Los medicamentos de venta con receta son una herida abierta porque los consumidores generalmente ven la factura directamente. El gasto en medicamentos de venta con receta por parte de los ciudadanos y de los pagadores (aseguradoras) se ha incrementado a US\$1.025 en 2017 desde US\$819 en 2010, según un análisis de datos federales realizado por el Centro Peterson de Atención Médica y la Fundación Kaiser Family, aunque han disminuido algo desde entonces. Según una encuesta de Kaiser en octubre de 2019, casi ocho de cada 10 estadounidenses atribuyen el aumento de los costos de la atención médica a las ganancias de la industria farmacéutica.

La percepción pública de las compañías farmacéuticas es la más baja desde que Gallup comenzó a sondear sobre la percepción de las industrias en 2001. Escándalos como el de Martin Shkreli, CEO de "Pharma Bro", que subió el precio de un medicamento de US\$13,50 a US\$750, también han incrementado el clamor contra las farmacéuticas. Las cadenas de hospitales, las compañías de seguros y los gerentes de beneficios de medicamentos de venta con receta se han unido para pedir una legislación que controle las ganancias de la industria farmacéutica.

Los políticos republicanos, muchos de ellos conservadores que creen en el libre mercado, están atrapados entre la oposición a la regulación y los electores enfadados por los inasequibles precios de los medicamentos. "Si voy a la iglesia y me aborda un partidario de Bernie Sanders (senador socialista) y un partidario de Donald Trump", dice el senador Bill Cassidy (R., La.), gastroenterólogo hasta que se postuló al Congreso, "probablemente se trate de los precios de los medicamentos",

En febrero pasado, durante una audiencia en el Senado, él y otros republicanos interrogaron a los CEO de siete compañías

farmacéuticas sobre los precios. "Algo básico no funciona en nuestro sistema" si los ciudadanos de otros países pagan precios mucho más bajos por los medicamentos, dijo Cassidy a los ejecutivos.

Cassidy también dijo que los ejecutivos de las farmacéuticas necesitan incentivos financieros para invertir en la búsqueda de tratamientos innovadores, un punto en el que los ejecutivos insistieron durante la audiencia. El CEO de AbbVie Inc., Richard González, explicó que exigir a los fabricantes de medicamentos que iguallen los precios en EE UU a los precios europeos significaría que su compañía no "podría invertir en I + D lo que está invirtiendo hoy día".

Más tarde, Cassidy votó por el proyecto de ley de Grassley para limitar los precios de los medicamentos.

Fórmula simple

Durante mucho tiempo, la actuación de la industria farmacéutica en Washington se basó en una fórmula simple: mantener asegurado el apoyo de los legisladores republicanos mientras se gana el suficiente apoyo de los demócratas para bloquear los cambios de política. PhRMA, aseguraba sus victorias políticas gracias a sus abundantes recursos financieros, a un enorme número de cabilderos, y a demostrar que la industria farmacéutica es importante para la economía de EE UU.

El poder del lobbying de PhRMA es uno de los más fuertes en Washington. Cuenta con 47 firmas de cabildeo bajo contrato y 183 cabilderos registrados. Emplea abogados, economistas, estrategas políticos, encuestadores, asesores de medios y otros consultores. El presupuesto de la cámara de las farmacéuticas es el doble que el de las petroleras. Para presionar al Congreso, una división gasta decenas de millones al año para reclutar a médicos, personas mayores y pacientes que se han beneficiado de medicamentos.

Hasta ahora, en la campaña 2020, la industria ha donado US\$7,5 millones a legisladores, principalmente a republicanos, según datos del Centro de Política Responsiva, una organización sin afiliación política.

En 2003, PhRMA persuadió al presidente George W. Bush y al Congreso, controlado por los republicanos, para que aprobara una ley que permite que millones de personas de la tercera edad tengan acceso a medicamentos recetados a través de Medicare. La ley prohibió al gobierno negociar los precios que Medicare paga por ellos.

En 2010 hubo casi una escisión con los republicanos cuando la industria apoyó la Ley de Asistencia Asequible de Obama después de que los demócratas abandonaran sus esfuerzos por limitar los precios de los medicamentos.

Los ejecutivos farmacéuticos comenzaron a sentir una disminución de su fuerza política hacia 2015. Los ciudadanos se quejaban del aumento de los precios de los medicamentos que requieren receta y Shkreli estaba en los titulares. La industria temía que las elecciones presidenciales de 2016 fueran para Hillary Clinton, quien pidió eliminar la "manipulación de precios" de las compañías farmacéuticas y dejar que el gobierno negocie precios más bajos para las personas de la tercera edad.

PhRMA cambió la estrategia a fines de 2015, contratando al Sr. Ubl como CEO. Prometió deshacerse de la temible reputación del lobby y trabajar con los demócratas y otros en políticas que la industria podría apoyar.

El Sr. Ubl enfrentó algunas diferencias filosóficas después de contratar a una de las figuras más formidables de la industria, Rodger Currie. El Sr. Currie, cabildero de PhRMA en la década de 2000 y lo dejó para ir a trabajar a Amgen, había dirigido varios de los esfuerzos de cabildeo más exitosos de la industria. Es una figura reconocida y dominante que se ofrece como voluntario para la policía de Washington D.C. y, a veces, conduce la caravana del Sr. Trump por el centro de Washington en su motocicleta Harley-Davidson.

Al cabildear, el Sr. Currie creía más en la fuerza que en la negociación. El Sr. Ubl buscó limpiar la imagen de la industria y presentar a las compañías farmacéuticas como innovadoras de medicamentos.

En 2016, las compañías farmacéuticas acordaron duplicar sus cuotas para PhRMA y financiar una campaña publicitaria de aproximadamente US\$100 millones para promocionar los beneficios curativos de sus productos. Ubl expulsó de PhRMA a casi dos docenas de empresas farmacéuticas que la asociación decidió que no estaban gastando lo suficiente en investigación.

El presupuesto de PhRMA aumentó a US\$456 millones en 2017 de US\$271 millones en 2016, según muestran los registros de impuestos. Eso la convirtió en la mayor cámara industrial de EE UU, el doble que el de la Cámara de Comercio de EE UU.

Los farmacéuticos se sintieron aliviados cuando Trump ganó las elecciones, pero no por mucho tiempo. En una conferencia de prensa una semana antes de su toma de posesión, dijo que las compañías farmacéuticas "podían matar y no les pasaba nada" al no querer negociar con el gobierno para bajar los precios de los medicamentos para los beneficiarios de Medicare.

Tras reunirse con representantes farmacéuticos unas semanas más tarde, en 2017, invirtió el rumbo y equiparó la intervención del gobierno con la "fijación de precios". Bajar los precios de los medicamentos "sigue siendo una prioridad" para Trump, dice un portavoz de la Casa Blanca.

Ese año, PhRMA donó US\$2,5 millones a America First Policies, una organización sin fines de lucro que los aliados de Trump crearon para promover su agenda. El grupo declinó hacer comentarios. Y las farmacéuticas se animaron cuando Trump nombró a varios ex ejecutivos de la industria para puestos altos en su administración, incluyendo Alex Azar, quien era CEO de Eli Lilly, EE UU, para dirigir el Departamento de Salud y Servicios Humanos.

Una factura de US\$11.000 millones

Un episodio en 2018 mostró que el enfoque de línea dura de PhRMA estaba fallando. Los legisladores republicanos que escribieron el presupuesto del gobierno enfrentaban un déficit para el gasto de Medicare y querían que las compañías farmacéuticas ayudaran a cubrir la brecha.

Los asistentes de Paul Ryan, republicano y entonces presidente de la Cámara de Representantes, no compartieron los detalles con PhRMA porque temían que el Sr. Currie presionaría para matar el plan, dicen personas familiarizadas con el episodio. Cuando se dio a conocer el proyecto del presupuesto, PhRMA se enteró de que el Congreso requería que las compañías farmacéuticas pagaran US\$7.000 millones.

Currie se puso furioso y culpó al ayudante de salud de Ryan por no transmitir la información a la industria, dicen las personas familiarizadas con el episodio. Currie les dijo a otros cabilderos que el asistente había mentado a PhRMA. La noticia de la afirmación del Sr. Currie llegó a los funcionarios de la oficina del Congreso de Ryan, quién defendió a su ayudante de salud entre los cabilderos de la industria farmacéutica, dicen algunas de las personas.

Para empeorar las cosas, el Congreso se equivocó al calcular los pagos de las compañías farmacéuticas. Como no le mostraron la disposición a PhRMA antes de la presentación del proyecto de ley, nadie captó el error, dicen PhRMA y la oficina del Sr. Ryan, lo que resultó en una factura de US\$11.000 millones en lugar de US\$7.000 millones.

La oficina del Sr. Ryan reconoció el error y acordó tratar de arreglarlo, pero era demasiado tarde, dicen las personas familiarizadas con el episodio. El Congreso aprobó el proyecto de ley. El Sr. Currie dejó PhRMA el año pasado para unirse a una nueva empresa de detección de cáncer.

Otros problemas surgieron después de que Grassley asumió el control del Comité de Finanzas del Senado a principios de 2019 y comenzó un esfuerzo para redactar una legislación bipartidista sobre los precios de los medicamentos. Rick Scott, de Florida, y otros siete senadores republicanos enviaron una carta a PhRMA en junio pidiendo soluciones a "los elevados precios de los medicamentos". Cuando PhRMA escribió en julio, el Sr. Scott tuiteó que la respuesta "no proporciona una sola respuesta a nuestras preguntas. Eso es inaceptable".

La oficina del Sr. Scott dice que PhRMA "todavía no puede encontrar una sola solución o idea. Es triste, pero no sorprendente". El Sr. Uhl de PhRMA dice que el grupo "ha ofrecido una serie de soluciones concretas que reducirían lo que los pacientes pagan en el mostrador de la farmacia".

La administración Trump anunció un plan en mayo para exigir a las compañías farmacéuticas que divulguen los precios de lista de los medicamentos que se anunciaban por TV. Un mes después, Amgen Inc., Merck & Co. y Eli Lilly pusieron un juicio para bloquear la demanda de Trump. Cuando una corte federal en julio falló a su favor, Trump se molestó y dijo a sus asesores de atención médica que aceleraran el trabajo sobre una medida que permita a los consumidores estadounidenses pagar lo mismo por los medicamentos que los ciudadanos de otros países, dice una persona familiarizada con el tema. PhRMA creó un sitio web para divulgar los precios de lista de sus medicamentos.

Otras propuestas de la Casa Blanca están ahora en proceso, ya que Trump se enfoca en mover el proyecto de ley de Grassley. "Se están considerando muchas disposiciones excelentes en

Capitol Hill, incluyendo Grassley-Wyden, que es un enfoque bipartidista genuino", dice el portavoz de la Casa Blanca.

La legislación ha atraído cierto apoyo republicano, y la Cámara controlada por los demócratas aprobó su propio plan el año pasado. Las perspectivas del proyecto de ley del Senado Grassley son inciertas: ponerlo a votación depende de McConnell, un campeón de la industria desde hace mucho tiempo. No ha programado la propuesta de ley Grassley para su votación.

En su discurso sobre el estado de la Unión este mes, Trump pidió una legislación sobre precios de los medicamentos. "Preparen un proyecto de ley y lo firmaré inmediatamente".

Funcionarios estadounidenses critican al gobierno holandés por tomar medidas que "socavan" los derechos de patentes farmacéuticas (*U.S. officials lash out at the Dutch government for moves that 'undermine' pharma patent rights*)

Ed Silverman

Pharmalot, 6 de febrero de 2020

<https://www.statnews.com/pharmalot/2020/02/06/netherlands-patents-compulsory-licensing-compounding/>

Traducido por Salud y Fármacos

En un acto inusual, la embajada de EE UU en los Países Bajos está enfrentándose al gobierno holandés por haber adoptado políticas que podrían socavar los derechos de patente de los fabricantes de medicamentos, generando críticas de los defensores de los consumidores que argumentan que estas declaraciones priorizan las ganancias de la industria farmacéutica sobre las necesidades de los pacientes.

A fines del mes pasado, la embajada emitió una notificación criticando a los funcionarios holandeses por sus planes de ampliar las licencias obligatorias y la producción de medicamentos en las farmacias, porque "envía a las empresas el claro mensaje" de que en los Países Bajos las patentes "pueden socavarse o eludirse para obtener beneficios financieros a corto plazo".

La comunicación sostenía que tales cambios permitirían que los medicamentos patentados "simplemente fueran reemplazados por una copia no patentada más barata" y que, además de cualquier problema relacionado con las patentes, tales acciones "podrían presentar riesgos innecesarios para la salud pública". La embajada agregó que la protección "estricta" de las patentes es "esencial" para que el gobierno holandés tenga éxito en crear un centro de ciencias de la vida.

El esfuerzo fue denunciado rápidamente por los defensores de los consumidores.

"La declaración de la embajada utiliza amenazas veladas sobre el posible menoscabo del interés en invertir en los Países Bajos, evoca una imagen equivocada e infundada del riesgo que la producción de medicamentos en las farmacias acarrea para el paciente y la salud pública, y promueve la imagen de que copias baratas de medicamentos patentados van a inundar el mercado", dijo Health Action International, en un comunicado.

"Esto es poco menos que alarmismo, y tiene como objetivo frenar las intenciones que tiene un país de ejercer su derecho soberano a usar herramientas legítimas y legales para proteger la salud pública y promover el acceso a medicamentos para todos... A medida que los sistemas de salud experimentan una presión creciente para pagar los medicamentos que se comercializan a precios cada vez más altos, es más importante que nunca que quienes formulan políticas incluyan la propiedad intelectual como una parte de lo que hay que revisar para proteger la salud pública".

La afirmación de la embajada forma parte de una serie de enfrentamientos entre la industria farmacéutica y el gobierno holandés para controlar, como muchos otros países, el aumento del costo de los medicamentos de venta con receta. Con ese fin, los funcionarios holandeses han criticado y desafiado a los fabricantes de medicamentos por sus prácticas de fijación de precios.

Por ejemplo, el gobierno está estudiando si desea emitir una licencia obligatoria. Los países pueden otorgar licencias a un fabricante de medicamentos genéricos, lo que le permite producir copias de un medicamento patentado sin el consentimiento de la empresa dueña de la patente. Este derecho fue corroborado, cuando se dan ciertas circunstancias como es el caso de precios inasequible, en el Acuerdo de la Organización Mundial del Comercio conocido como Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, o ADPIC.

Durante el año pasado, el ministro de salud escribió una carta abierta a la industria farmacéutica y amenazó con reprimir públicamente a un fabricante de medicamentos no identificado si la compañía no explicaba las razones por las que un medicamento tenía cierto precio. Y el gobierno arremetió contra Novartis (NVS) por aumentar el precio de un medicamento contra el cáncer más de seis veces, a aproximadamente US\$26.000 por infusión, en un caso que estimuló el debate sobre el estado de los medicamentos huérfanos y la capacidad de los hospitales locales para producir alternativas más baratas.

En medio de todo esto, el comité farmacéutico de la Cámara de Comercio de EE UU en los Países Bajos respondió al argumento de que "se está presionando" el ambiente del mercado

internacional y cuestionó las políticas que "debilitan cada vez más" la capacidad de desarrollar y comercializar medicamentos nuevos.

Sin embargo, más recientemente, los Centros Médicos de la Universidad de Ámsterdam reanudaron la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad metabólica rara de origen genético. Una versión anterior estuvo disponible durante décadas a bajo costo, pero la compró una compañía que luego la retiró del mercado. En 2017, sin embargo, los reguladores otorgaron a la compañía exclusividad de comercialización y, al volverla a comercializar, aumentó muchas veces su precio. El episodio llevó a un grupo de defensa llamado Fundación de Responsabilidad Farmacéutica (Pharmaceutical Accountability Foundation) a presentar una queja antimonopolio ante las autoridades.

No es inusual que el gobierno de EE UU se involucre en los asuntos de patentes que conciernen a la industria farmacéutica en otros países. Cada año, el Representante de Comercio de EE UU emite un informe que nombra a los diferentes países que presuntamente no respetan los derechos de patente, a menudo a instancias del grupo comercial de la industria farmacéutica en EE UU PhRMA.

Durante los últimos años, las administraciones Obama y Trump presionaron a Colombia cuando el gobierno amenazó con emitir una licencia obligatoria para un medicamento contra el cáncer de Novartis. El Representante de Comercio de EE UU amenazó con impedir que la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico admitiera a Colombia si no revisaba sus políticas para facilitar el acceso a los medicamentos.

A finales de 2018, los funcionarios de la embajada de EE UU en Malasia comenzaron a presionar al gobierno para que descartara un plan para romper la patente y emitir una licencia para que los fabricantes de genéricos produjeran una versión del medicamento contra la hepatitis C de Gilead. También se unieron al esfuerzo los representantes de la Oficina del Coordinador de Cumplimiento de la Propiedad Intelectual de EE UU (Office of the U.S Intellectual Property Enforcement Coordinator), que es parte de la Oficina de Gestión y Presupuesto.

Organismos Internacionales

El MERCOSUR aprobó un Fondo de Emergencia para combatir el COVID- 19

Información para la Prensa N°: 068/20
Sábado 4 de abril de 2020

Ante el avance del coronavirus en la región, el Mercosur destinará a través de su Fondo de Convergencia Estructural (FOCEM) US\$ 16 millones al proyecto "Investigación, Educación y Biotecnología aplicadas a la Salud", que serán destinados exclusivamente al combate de la pandemia.

La iniciativa del Canciller Felipe Solá y sus pares del MERCOSUR tiene como objetivo colaborar de manera coordinada con las autoridades nacionales de los cuatro Estados Partes (Argentina-Brasil-Paraguay y Uruguay) en el combate al

COVID-19, en particular para mejorar las capacidades nacionales de realización de tests de detección del virus. Esta ampliación contempla las siguientes tareas:

- El MERCOSUR destinará US\$5,8 millones adicionales. En el caso de Argentina, se contará con 45.000 tests para detección del virus. Asimismo, se ha contemplado un fondo adicional de US\$10 millones para la ampliación de las acciones, destinado a aumentar:

- aún más la capacidad de testeo de los cuatro países y cuyo uso dependerá de la evolución de la pandemia;
- realización y análisis de detección del virus por parte de los cuatro países;

- desarrollo y distribución del kit de diagnóstico por parte de Fiocruz e Instituto Pasteur;
- desarrollo de la técnica de serodiagnóstico en el Instituto Pasteur y en Fiocruz;
- implementación del test de serodiagnóstico para el seguimiento de la pandemia en los cuatro países.

La cancillería argentina promovió esta iniciativa presentada por el Director del proyecto, Dr. Eduardo Arzt (Instituto de Investigación en Biomedicina de Buenos Aires) del CONICET, con el objetivo de contar con elementos vitales a fin de combatir la pandemia.

El proyecto es ejecutado en Argentina por el Instituto de Investigación en Biomedicina de Buenos Aires –CONICET-, en Brasil por la Fundação Oswaldo Cruz, en Paraguay por el Laboratorio Central de Salud Pública del Ministerio de Salud (LCSP) y el Centro para el Desarrollo de la Investigación Científica (CE-DIC), y en Uruguay por el Instituto Pasteur de Montevideo.

Pandemia de Covid-19: El acceso a la Prevención y al tratamiento es un Asunto de seguridad nacional e internacional.

Carta abierta de Carlos Correa, Director Ejecutivo del Centro Sur a:

Tedros Adhanom Ghebreyesus, Director General de la Organización Mundial de la Salud

Francis Gurry, Director General de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual

Roberto Acevedo, Director General de la Organización Mundial del Comercio

CC: Antonio Guterrez, Secretario General de la ONU

CC: Veronica Michelle Bachelet, Alta Comisionada de las Naciones Unidas para los Derechos Humanos

Queridos colegas,

La crisis de salud mundial sin precedentes causada por COVID-19 representa un desafío global para los intereses esenciales de seguridad de todos los países. Como lo establece la Constitución de la OMS, "la salud de todos los pueblos es fundamental para el logro de la paz y la seguridad y depende de la plena cooperación de las personas y los Estados".

Garantizar el acceso a la salud debe ser una prioridad para todos los gobiernos y organizaciones internacionales. Cualquier otro esfuerzo humano, por importante que parezca, debe estar subordinado a la necesidad de preservar y proteger la vida humana. Los derechos a la salud y a la vida son derechos humanos fundamentales. Las cifras disponibles sobre infección y mortalidad muestran que esta pandemia está teniendo un efecto devastador. Los más vulnerables son aquellos que viven en países en desarrollo y menos adelantados con sistemas de salud débiles. Millones dependen de los ingresos que obtienen todos los días y para quienes la opción de confinamiento plantea un dilema dramático: enfrentar el riesgo de contagio o la inanición.

El acceso a medicamentos, vacunas y diagnósticos asequibles y a equipos médicos, y a las tecnologías para producirlos, es

indispensable para tratar COVID-19. Dichas tecnologías deberían estar ampliamente disponibles para fabricar y suministrar lo que se necesita para tratar la enfermedad. Cualquier interés comercial respaldado por la posesión de derechos de propiedad intelectual sobre esas tecnologías no debe prevalecer sobre salvar vidas y defender los derechos humanos. Este debería ser siempre el caso, pero esta premisa a menudo se pasa por alto en momentos en que las asimetrías en el desarrollo y la desigualdad se consideran hechos normales.

A este respecto, deseo recordar que, de conformidad con la 'excepción de seguridad' contenida en el artículo 73 del Acuerdo sobre los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (Acuerdo sobre los ADPIC), cualquier miembro de la OMC puede tomar las 'medidas que considere necesarias para la protección de sus intereses esenciales de seguridad'. El uso de esta excepción estará plenamente justificado para adquirir productos y dispositivos médicos o para utilizar las tecnologías para fabricarlos según sea necesario para abordar la emergencia de salud actual.

Estimados colegas, les exhorto, en su calidad de Directores Generales de las tres organizaciones, a que apoyen a los países en desarrollo y otros países, según lo necesiten, para que hagan uso del artículo 73 (b) del Acuerdo sobre los ADPIC para suspender la aplicación de cualquier derecho de propiedad intelectual (incluidas patentes, diseños y secretos comerciales) que pueda representar un obstáculo para la adquisición o fabricación local de los productos y dispositivos necesarios para proteger a sus poblaciones.

Necesitamos tener el coraje de cambiar de rumbo. La brecha de recursos para abordar la crisis de salud es enorme y la desigualdad en salud es probablemente la injusticia más insostenible. Será una cuestión de reconstruir un mundo que sea viable, pues el que estamos dejando atrás, no lo fue.

Carlos Correa
Executive Director
South Centre

COVID-19: Principios para el Acceso, la Innovación y la Cooperación Global

Carta abierta de la Sociedad Civil, 13 de abril de 2020

El COVID-19 no tiene nación ni etnia. Si la pandemia no se resuelve en un país, se acelerará más allá de las fronteras de ese país, lo que podría abrumar la capacidad de respuesta del mundo.

Las respuestas nacionalistas a COVID-19 son ineficaces. Los países deben trabajar juntos de manera urgente para aumentar la producción de todas las medidas médicas contra el virus, desde máscaras y ventiladores hasta pruebas, tratamientos y vacunas, y garantizar que todos reciban la atención médica que necesitan. Debemos atender no solo a COVID-19 y sus síntomas, sino también a las condiciones y necesidades de salud subyacentes de las personas, las cuales se agudizan en la medida que la pandemia siga su curso.

Existe un peligro real de que el acceso a los avances médicos relacionados con COVID-19 estén restringidos por nación, por precio, por producción limitada y líneas de suministro fragmentadas y por exclusividad y confidencialidad comercial. Debemos evitar esto; y ayudar a cambiar la innovación médica, la salud y el nacionalismo, presionando a las corporaciones, agencias de salud y gobiernos para que compartan la tecnología médica, inviertan en la capacidad de fabricación pública y promuevan el acceso para todos.

Nos preocupa que los países poderosos puedan favorecer a sus corporaciones farmacéuticas y acumular herramientas médicas a expensas de la cooperación global. Nos preocupa que las personas privilegiadas que reciben pruebas, tratamientos y vacunas primero no sean quienes más las necesitan. Nos solidarizamos con las personas desproporcionadamente afectadas por factores como el estado de salud, la geografía, la edad, el género o la raza.

Hacemos un llamado a los gobiernos, agencias, fabricantes, donantes y socios de desarrollo para que se comprometan a:

Innovación para todos: el desarrollo de medicamentos basado en monopolios está fallando a nivel global. Los gobiernos deben apoyar la ciencia abierta y la investigación en necesidades de salud vinculadas con COVID-19 alineadas con la innovación y el acceso oportuno. Los propietarios de las tecnologías deben someter sus patentes, secretos comerciales, conocimientos, líneas celulares, derechos de autor, software, datos y cualquier otra propiedad intelectual relevante al dominio público. El acceso y la asequibilidad deben ser requisitos integrales de todo el proceso de investigación y desarrollo (I + D) y de fabricación.

Acceso para todos: Las herramientas médicas que se necesitan con urgencia para diagnosticar, tratar, mitigar y prevenir el COVID-19 deben estar accesibles y disponibles para todos sin demora, con la prioridad necesaria para los trabajadores de la salud y las poblaciones vulnerables. Los gobiernos deben garantizar que los diagnósticos, los tratamientos, los dispositivos, las vacunas y los equipos de protección personal tengan un precio justo y asequible para los pagadores de atención médica y sean gratuitos al público en el punto de atención en todos los países. Las corporaciones y otros titulares de propiedad intelectual deben suspender la aplicación de exclusividades.

Solidaridad y cooperación global: Los gobiernos, los propietarios de tecnología y los investigadores deben coordinar de manera urgente con la Organización Mundial de la Salud la organización de plataformas para el intercambio público de resultados de I + D, datos, conocimientos y propiedad intelectual para acelerar la innovación, aumentar rápidamente la producción y mitigar la escasez y vulnerabilidad de la cadena de suministros. Los elementos médicos deben ser fabricados al público con un suministro robusto para satisfacer las necesidades globales sin precedentes y con mecanismos de distribución prestos, a través de las fronteras.

Buena gobernanza y transparencia: Los gobiernos y las organizaciones internacionales deben promover la transparencia y la participación significativa de la sociedad civil en los procesos críticos de toma de decisiones. Aquellos que financian y desarrollan tecnología deben asegurarse que los costos

relacionados con la I+D y la fabricación, así como los precios, la regulación y los reclamos sobre propiedad intelectual sean publicados de manera transparente.

Firmantes (organizaciones):

1. AIHTA
2. Council of Canadians
3. ARAS - Romanian Association Against AIDS
4. AIDS Healthcare Foundation
5. The Democracy Collaborative
6. Naturefriends Greece
7. A , INITIATIVE FOR HEALTH & EQUITY IN SOCIETY
- (2)All India Drug Action Network
8. Faith in Healthcare
9. Center for Popular Democracy
10. Citizen Action of Wisconsin
11. Bangladesh Krishok Federation
12. IT for Change
13. Fairwatch
14. Center for Economic Justice
15. European Alliance for Responsible R&D and Affordable Medicines
16. Salud por Derecho
17. Groupe sida Genève
18. Asociación por un Acceso Justo al Medicamento (AAJM)
19. Wemos
20. Health GAP (Global Access Project)
21. Global Humanitarian Progress Corp.
22. Indivisible
23. Commons Network
24. American Medical Student Association
25. STOPAIDS
26. Altroconsumo
27. 100%LIFE
28. European Alternatives
29. EPSU
30. Sula batsu coop
31. Institute for Agriculture & Trade Policy
32. DiEM25
33. University of Aberdeen
34. Médecins Sans Frontières Access Campaign
35. AIDES
36. Just Treatment
37. KEPKA - Consumers' Protection Center
38. Consumers Protection Association
39. Gen-ethisches Netzwerk e.V.
40. Corporate Europe Observatory (CEO)
41. Policy Analysis and Research Institute of Lesotho (PARIL)
42. Australian Fair Trade and Investment Network
43. Chronic Illness Advocacy & Awareness Group
44. Chronic Illness Advocacy & Awareness Group
45. Consumer Association the Quality of Life-EKPIZO
46. Public Eye
47. Initiative for Medicines, Access & Knowledge (I-MAK)
48. KEI
49. Universities Allied for Essential Medicines.
50. OXFAM
51. Salud y Farmacos USA
52. Third World Network
53. Médecins Sans Frontières Access Campaign
54. Prescrire

55. International Treatment Preparedness Coalition Latin American and Caribbean ITPC-LATCA.
56. Global Health Advocates
57. T1International
58. Korean Pharmacists for Democratic Society(KPDS)
59. Pharmaceutical Accountability Foundation
60. Global Justice Now
61. Asociación por un Acceso Justo al Medicamento (AAJM)
62. AIDS Action Europe
63. Campaign for Personal Prescription Importation
64. Attac France
65. Treatment Action Group
66. ReAct–Action on Antibiotic Resistance
67. Aitec
68. Ivy foundation
69. Focus on the Global South
70. Standing Committee of European Doctors (CPME)
71. Access to Medicines Research Group, China
72. Africa Japan Forum
73. Organisation for Sustainable Socio-Economic development Initiative in Malawi
74. Malawi Health Equity Network (MHEN)
75. Women's Network for Unity
76. Social Action for Community and Development
77. Nelson Mandela TB HIV Community Information and Resource Center CBO
78. People's Health Institute
79. CLIC, Northeastern University School of Law's Center for Law Innovation and Creativity
80. Access to Medicines Ireland

Resultados de la Asamblea Mundial de la Salud de 2019 Salud y Fármacos, 28 de abril de 2020

El South Center ha publicado un resumen de los resultados de la Asamblea Mundial de la Salud (ASM) celebrada del 21 and 26 de mayo de 2019 en Ginebra. A continuación, resumimos los puntos más importantes relacionados con el acceso y el uso apropiado de los medicamentos.

Acceso a medicamentos, vacunas y otros productos para la salud

Los temas que se consideraron forman parte de la implementación de la estrategia global de la OMS para la Salud Pública, la Innovación y la Propiedad Intelectual, que se discutirá más ampliamente en la próxima asamblea.

Plan de Acceso a los medicamentos, vacunas y otros productos para la salud. El secretariado de la OMS, de acuerdo con lo acordado en la AMS de 2018, presentó un plan para el acceso a los productos de salud, que incluye un calendario de actividades para el periodo 2019-2023, que se encuadra en el Plan General de Trabajo 2019-2013 de la organización. Previo a su presentación en la Asamblea, había sido sometido a comentarios de los estados miembros, organizaciones intergubernamentales y actores no estatales. Incluye los siguientes aspectos:

- Apoyar para que los productos de salud sean de calidad, seguros y eficaces, a través del programa de precalificación y

las listas de medicamentos y pruebas diagnósticas esenciales, y el monitoreo del mercado.

- Mejorar el acceso y lograr que sea más equitativo, moldeando el mercado, y apoyando a los países para que monitoreen y aseguren compras eficientes y transparentes, y establezcan buenos sistemas de suministro. Menciona específicamente el manejo de la propiedad intelectual, la selección de productos basada en la evidencia, el establecimiento de precios justos y asequibles, la gestión de la cadena de suministro, promover la prescripción y dispensación adecuadas, y el uso racional.

En cuanto al manejo de la propiedad intelectual, se enfatiza el uso de licencias para proteger la salud pública, la transparencia de las patentes, intercambios de experiencias sobre el uso de las flexibilidades ADPIC en los diferentes países, revisar las estrategias de financiamiento público de la I+D para promover el acceso, y ampliar los bancos de patentes (*patent pool*) para incluir a todos los medicamentos esenciales de la OMS. También dice que la OMS podría proveer asesoría sobre cómo implementar las flexibilidades de los ADPIC, y evaluar el impacto de los tratados bilaterales y multilaterales de comercio; y recomienda seguir colaborando con la OMPI, OMC, PNUD y UNCTAD.

El South Center añade que la OMS también debería educar sobre la importancia del uso de las flexibilidades ADPIC para promover el acceso a los medicamentos, y por otra parte crítica que la OMS no debe gestionar la propiedad intelectual, ya que no forma parte de su mandato, por lo que considera que este informe también da demasiada importancia a su colaboración con la OMC y la OMPI. Otro aspecto que conviene aclarar es que se entiende por precios justos, porque no hay acuerdo, y dicen que lo que hay que asegurar es que sean asequibles.

- Fortalecer la capacidad reguladora de los países y a nivel regional, y mejorar el suministro de productos de salud de calidad y seguros. Para ello hay que lograr que las agencias reguladoras alcancen los objetivos que establece la OMS. Sin embargo, esto se interpreta como promoción de la convergencia en el trabajo de las agencias, camino a la armonización. The South Center recuerda que, en la AMS de 2014, la resolución WHA67.20, dice explícitamente que los países en desarrollo rechazaban cualquier tipo de armonización regulatoria o la inclusión de los objetivos de la ICH. Por lo tanto, es importante asegurar que las actividades que se realicen en nombre de fortalecer a las agencias reguladoras no se vean influenciadas por los intereses comerciales de las multinacionales farmacéuticas, y no establezcan requisitos que estén fuera del alcance de los países en desarrollo.
- Definir una agenda de investigación y desarrollo (I+D) que responda a las prioridades de salud pública. El South Center critica que no se hace referencia a la recomendación de negociar un tratado de I+D biomédica que había hecho el Consultative Expert Working Group on Research and Development: Financing and Coordination (CEWG) y que posteriormente apoyó el Panel de Alto Nivel del Secretario General de Naciones Unidas sobre el Acceso a los Medicamentos.

- Facilitar que los países puedan responder a la resistencia antimicrobiana, a través de sistemas de vigilancia, laboratorios, programas de control y detección de infecciones, educación, e intervenciones basadas en la evidencia.

Este plan tiene en cuenta las resoluciones de la OMS de los últimos 10 años, es decir de 2008 en adelante. Por lo tanto, ignora las anteriores que obligan a la OMS a promover el acceso a los medicamentos y el uso de las flexibilidades de los ADPIC, incluyendo las siguientes: WHA49.14, WHA52.19, WHA53.14, WHA54.10, WHA57.14, WHA58.34 y WHA59.26

Mejorar la transparencia de los mercados de medicamentos, vacunas y otros productos de salud. Después de un largo proceso de negociación, la AMS aprobó una resolución para mejorar la transparencia. Alemania, el Reino Unido y Hungría no apoyaron la resolución, que obliga a los países a:

- Tomar las medidas y compartir en un espacio público el precio neto de los medicamentos. El South Center lamenta que no exija la divulgación del precio de compra, los precios para el mayorista, y las ganancias de los distribuidores.
- Apoyar la divulgación y mejorar la disponibilidad y el acceso a los resultados de los ensayos clínicos en seres humanos, respetando la confidencialidad de los pacientes, así como el costo de los ensayos clínicos. South Center critica que la resolución no exija, solo apoya, la divulgación del costo de la I+D, y de los ensayos clínicos.
- Colaborar para mejorar los informes sobre los productos registrados por proveedor, por ejemplo, los informes de ingresos por ventas, precios, unidades vendidas, costos de promoción, subsidios e incentivos
- Facilitar la información pública sobre el estatus de las patentes y los permisos de comercialización de los productos para la salud.
- Mejorar la capacidad local para producir productos para la salud.

Según El South Center, esta resolución es un avance importante, pero no exige la divulgación de suficiente información para tomar decisiones informadas sobre la asequibilidad de los medicamentos, vacunas y otros productos de salud.

Seguimiento a los temas de salud que se han discutido en las reuniones de alto nivel de Asamblea General de Naciones Unidas.

Los temas principales se relacionan con la resistencia antimicrobiana; la prevención de las enfermedades crónicas y la erradicación de la tuberculosis.

Resistencia antimicrobiana. La Asamblea Mundial de la Salud de 2019 adoptó la resolución WHA72.5 para renovar el compromiso con las actividades relacionadas con la resistencia antimicrobiana, y también una resolución complementaria sobre el agua, el saneamiento y la higiene. La resolución sobre la resistencia antimicrobiana pide a los países que se comprometan, al más alto nivel, a fortalecer el esfuerzo por implementar, desarrollar y fortalecer los sistemas de monitoreo y mejorar la

cooperación entre países. También solicita a los socios internacionales, regionales y nacionales que ayuden a los países miembros a elaborar planes de acción y coordinar actividades para evitar la duplicidad de esfuerzos, mejorar la colaboración en I+D y tener en cuenta la resistencia antimicrobiana en las decisiones de financiamiento. Todo esto en consonancia con el plan global de resistencia antimicrobiana, y el informe de la Asamblea General de las Naciones Unidas sobre el mismo tema.

La OMS también tiene que actualizar la lista de antimicrobianos que son de importancia crítica para la salud humana, y debe presentar informes cada dos años.

Prevención de enfermedades crónicas. En este aspecto, las recomendaciones y resoluciones de la OMS se relacionan con los estilos de vida y hábitos saludables.

Eradicación de la tuberculosis. Se hizo hincapié en la necesidad de implementar la estrategia STOP TB, y la declaración política sobre tuberculosis que se adoptó en 2016, después de la reunión de alto nivel. La declaración política exige que la OMS desarrolle una estrategia global para la investigación y la innovación en tuberculosis, y la OMS ya ha presentado un borrador, sobre el que espera recibir comentarios, la versión final se presentará en la asamblea de 2020. Uno de los temas de mayor importancia para los países es el abordaje de la tuberculosis multidrogo resistente, los sociodeterminantes de la enfermedad y la obtención de fondos para la I+D.

Preparación para pandemias

En 2011, los países miembros adoptaron el marco de preparación para una pandemia por influenza (PIP), incluyendo el fortalecimiento del intercambio de virus capaces de provocar una pandemia y mejoras en el acceso de los países en desarrollo a las vacunas y tratamientos para gestionar la pandemia. Este fue revisado en 2016, y en la Asamblea de la OMS de 2017 se adoptó una resolución solicitando al Director General que hiciera un análisis minucioso de los temas que se discuten en la revisión de 2016 y se relacionan con la secuencia genética del virus de la influenza estacional. En 2018, el Secretariado de la OMS dijo que informaría sobre su análisis en la Asamblea de 2019.

En el 2019, el Secretariado de la OMS dijo que era difícil determinar cuál es la mejor manera de compartir los virus de la gripe hasta que se concluyeran las discusiones sobre el protocolo de Nagoya (que tiene que ver con el acceso y la distribución de beneficios relacionados con los recursos genéticos que se adoptó en la Convención de Diversidad Biológica). La Asamblea adoptó la decisión WHA 72 (12), que entre otras cosas solicita al Director General que prepare un informe sobre como compartir el virus de la influenza, teniendo en cuenta todas las regulaciones de salud pública y el protocolo de Nagoya.

Protocolo de Nagoya

La Asamblea adoptó la resolución WHA 72 (13) por la que se ordena al Secretariado a producir un informe que resuma las prácticas y arreglos que se utilizan actualmente para compartir patógenos; y la implementación y distribución de beneficios de acuerdo con el protocolo de Nagoya, su impacto en salud pública y otras implicancias.

Referencia

Mirza Alas, Nirmalya Syam. Major Outcomes of the 2019 World Health Assembly *South Centre Policy Brief 71*, enero 2020.

https://www.southcentre.int/wp-content/uploads/2020/01/PB71_Major-Outcomes-of-the-2019-World-Health-Assembly_EN.pdf

La OMS y los biosimilares

Salud y Fármacos, 29 de abril de 2020

A finales de 2019, el Third World Network escribió una nota alertando que, aunque la lista de medicamentos esenciales de la OMS incluye 6 terapias biológicas, la OMS no está facilitando el acceso a los biosimilares. Al contrario, las guías vigentes para evaluar a los biosimilares datan de 2009

(https://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf), por lo que están desactualizadas, y en lugar de favorecer el desarrollo del mercado de genéricos lo impiden.

Durante la Asamblea Mundial de la Salud de 2014 se aprobó la resolución WHA 67.21 que solicita a la OMS que designe a un comité de expertos para actualizar las guías de 2009, tomando en consideración los avances tecnológicos y las necesidades y capacidades de los gobiernos nacionales. Sin embargo, los miembros del Comité de Expertos de la OMS para la Estandarización de los Biológicos (ECBS), han sido reticentes a hacerlo y no han respondido a las solicitudes de científicos (<https://twn.my/title2/health.info/2019/hi191004.htm>) y de la sociedad civil (<https://twn.my/title2/health.info/2019/hi191005.htm>) de revisar las guías.

Según Third World Network, la Guía de la OMS de 2009 en lugar de favorecer, impide la entrada de biosimilares porque muchos países han incorporado las recomendaciones, que son demasiado exigentes en su legislación nacional. Uno de los problemas más importantes es que exige la realización de ensayos clínicos controlados, con de 200 a 400 voluntarios para establecer la eficacia y seguridad del biosimilar. Esto supone comprar el producto original para la mitad de la muestra, a precios caros, por lo que cumplir con ese requisito resulta inasequible para muchos países.

Los científicos dicen que las premisas con las que se elaboró la Guía de 2009 ya no están vigentes. Por ejemplo, según la guía "Incluso pequeñas diferencias en el proceso de fabricación pueden afectar la farmacocinética, farmacodinámica, eficacia y / o seguridad del producto bioterapéutico" sin embargo, esto ya no es científicamente correcto.

La Guía propone el desarrollo gradual de biosimilares comenzando con una caracterización comparativa de la molécula para demostrar la similitud estructural con la molécula original, para luego hacer estudios preclínicos y clínicos.

A diferencia de las moléculas pequeñas, las moléculas basadas en proteínas no pueden exhibir una similitud estructural del 100%. Esto se aplica por igual, tanto a las moléculas originales como a las biosimilares. Las variaciones son tales que incluso diferentes lotes de producto original pueden no ser 100% similares entre sí. Según algunos científicos, utilizando las últimas técnicas analíticas, el ejercicio de caracterización puede establecer una similitud muy estrecha con la estructura de la molécula del

producto original; y la similitud estructural se traduce en similitud funcional.

Sorprendentemente, las Guías de la OMS no aceptan este hecho científico e insisten en la evaluación clínica a través de ensayos clínicos. Afirman además que aunque "se requieren ensayos clínicos para demostrar una eficacia similar entre el original y el biosimilar, en ciertos casos, los estudios comparativos de PK / PD pueden ser apropiados, siempre que 1) las propiedades PK (farmacocinética) y PD (farmacodinámica) del biológico original estén bien caracterizadas, 2) al menos un marcador PD está vinculado a la eficacia (por ejemplo, un marcador indirecto aceptado para la eficacia), y 3) la relación entre la dosis / exposición, el marcador o marcadores PD relevantes y la respuesta / eficacia del producto original está bien establecida". En muchos casos, los marcadores de PD para la eficacia no existen y, por lo tanto, los fabricantes biosimilares se ven obligados a realizar ensayos clínicos.

Los científicos y la sociedad civil escribieron solicitando la actualización de la guía y el 21 de octubre de 2019 hicieron una presentación oral y escrita (<https://twn.my/title2/health.info/2019/hi191004.htm>) en relación principalmente a la Sección 10 de la guía, durante la reunión de ECBS. En la presentación oral se incluyeron los siguientes puntos.

- Los análisis de la estructura biomolecular ahora, tanto técnica como empíricamente, han establecido rigurosamente que la información de comparabilidad estructural es suficiente para fines regulatorios. Por lo tanto, todos los requisitos de examen de eficacia deben eliminarse de las guías regulatorias. Los requisitos detallados de caracterización estructural deben incluirse en la guía. La demostración de similitud en la calidad es suficiente para garantizar la seguridad y la eficacia de la mayoría de los productos. El énfasis en las pruebas de calidad debe centrarse en los perfiles y la potencia de las impurezas.
- Si bien las biomoléculas son estructuralmente distintas de las moléculas pequeñas, y eso es suficiente para causar incertidumbres regulatorias sobre la estructura, el proceso que hace que sean eficaces se conoce con certeza a nivel celular molecular. Por lo tanto, las pruebas in vitro que examinan el desencadenamiento de las vías celulares involucradas en la eficacia son más que suficientes como análisis de eficacia para fines regulatorios. La eficacia de las biomoléculas debe evaluarse in vitro, no in vivo, para macromoléculas biosimilares. Todos los exámenes dirigidos a la eficacia in vivo deben eliminarse de las guías y reemplazarse por los requisitos de pruebas in vitro.
- Dada la demostración de similitud estructural y análisis de eficacia sustitutiva in vitro, los análisis de comparabilidad adicionales para demostrar la no inferioridad normalmente no deberían ser necesarios. Sin embargo, si fuera necesario, la evaluación de la potencia comparativa en los análisis moleculares celulares in vitro se consideraría suficiente para la toma de decisiones regulatorias.
- Los estudios de inmunogenicidad solo son necesarios si el biosimilar no coincide con los atributos críticos de calidad relacionados con la fabricación.

- La intercambiabilidad y la extrapolación a todas las indicaciones deben ser las predeterminadas, a menos que existan razones científicas para negar la extrapolación.

La presentación también hizo las siguientes propuestas:

- Organizar una consulta con expertos libres de conflictos de interés, coordinada o en coordinación con el Comité de Medicamentos Esenciales y la División de Ciencias. El propósito de esta consulta de expertos es discutir en profundidad los principales problemas relacionados con la Guía de Biosimilares de 2009, especialmente el requisito de ensayos clínicos comparativos, intercambiabilidad y extrapolación, etc.
- Hacer públicas las respuestas del ECBS a las propuestas mencionadas anteriormente, así como las que hemos incluido en el Memorandum y con los materiales de apoyo.

Durante la discusión, nadie objetó que las pruebas in vitro fuera suficientes para establecer eficacia. Toda la discusión giró en torno a la seguridad de los biosimilares. Sin embargo, la mayoría de los ensayos clínicos para los biosimilares tiene muestras demasiado pequeñas para establecer seguridad. Al final de la reunión, el secretariado de la OMS decidió que evaluaría la evidencia científica que exige su actualización.

1. K M Gopakumar, Chetali Rao. Access to Biotherapeutics undermined by WHO Expert Committee. Third World Network, 13 December 2019. <https://twm.my/title2/health.info/2019/hi191201.htm>

La OMS publica la versión digital de su Lista Modelo de Medicamentos Esenciales

OMS, 27 de febrero de 2020

<https://www.who.int/es/news-room/detail/27-02-2020-who-launch-e-eml>

La Organización Mundial de la Salud ha publicado una nueva versión digital y de fácil acceso de su Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, una iniciativa que revolucionará la forma de utilizar esta herramienta de consulta fundamental de la OMS.

Más de 150 países utilizan actualmente la Lista OMS para determinar los medicamentos que mejor se adaptan a su contexto y prioridades en materia de salud, y poder así compilar su propia lista de medicamentos esenciales.

Los medicamentos esenciales son los que cubren las necesidades sanitarias prioritarias de la población y que, en un sistema de salud que funcione correctamente, deben estar disponibles en todo momento, en la forma farmacéutica adecuada, con garantía de calidad y a precios que los particulares y la comunidad puedan pagar.

Mantener listas actualizadas de los principales medicamentos que necesita un país es crucial para lograr el objetivo de salud para todos de forma sostenible.

Desde 1977, cada dos años un grupo de expertos revisa la Lista OMS de Medicamentos Esenciales (la última revisión es de 2019), que se publica impresa o en formato PDF. La Lista incluye información sobre las formas y dosis farmacéuticas disponibles; especificaciones sobre quién debe tomar un medicamento determinado; las enfermedades que pueden tratarse con el medicamento y cómo debe tomarse, además de pormenores sobre las pruebas clínicas que avalan las recomendaciones formuladas.

La nueva versión electrónica permitirá acceder a la Lista desde teléfonos inteligentes y pantallas de computadora en una base de datos exhaustiva y de acceso gratuito en línea. En lugar de hojear páginas y páginas de información, los usuarios pueden buscar un medicamento, por ejemplo, o un problema de salud con un solo clic. También pueden elaborar listas personalizadas exportando la Lista (completa o solo en parte) a un archivo Excel o Word.

La Lista electrónica es la última fase en los esfuerzos de la OMS por aprovechar las tecnologías digitales para mejorar la salud pública mundial y avanzar hacia la cobertura sanitaria universal.

Enlace a la Lista digital:

https://www.who.int/topics/essential_medicines/es/

La OMS, preocupaciones por la influencia de la industria farmacéutica, retira la guía sobre opioides (*WHO retracts opioid guidance following concerns of pharmaceutical industry influence*)

The Pharmaceutical Journal, enero de 2020 DOI:

10.1211/PJ.2020.20207579

<https://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/news-in-brief/who-retracts-opioid-guidance-following-concerns-of-pharmaceutical-industry-influence/20207579.article?firstPass=false>

Traducido por Salud y Fármacos

En mayo de 2019, dos políticos estadounidenses, Katherine Clark y Hal Rogers, publicaron un informe en el que afirmaban que había evidencia de que las dos guías habían sido influenciadas por "los principales protagonistas de la industria de los opioides". Después de este informe, la OMS ordenó una revisión de la guía.

En la edición de enero de 2020 del Boletín de la Organización Mundial de la Salud se publicó una declaración que confirma la retracción de la guía, aunque la declaración se había publicado originalmente en el sitio web de la OMS el 20 de junio de 2019.

En la declaración, la OMS dijo que se toma "muy en serio" las preocupaciones planteadas en 2019, pero dijo que la guía se suspendió "a la luz de la evidencia científica que ha surgido desde su publicación". Sin embargo, agregó que la retirada también "abordaría cualquier problema de conflicto de interés entre los expertos que se haya surgido".

La declaración agregó que la OMS sigue preocupada por el "bajo acceso a los medicamentos para el dolor moderado y severo, particularmente en países de ingresos bajos y medios", pero que la necesidad de acceso debe equilibrarse con la conciencia del daño que puede derivarse del mal uso de los analgésicos.

La falta de nuevos antibióticos pone en peligro los esfuerzos mundiales por contener las infecciones farmacorresistentes OMS

Comunicado de prensa, 17 de enero de 2020

<https://www.who.int/es/news-room/detail/17-01-2020-17-01-2020-lack-of-new-antibiotics-threatens-global-efforts-to-contain-drug-resistant-infections>

La disminución de la inversión privada y la falta de innovación en el desarrollo de nuevos antibióticos están socavando los esfuerzos por combatir las infecciones farmacorresistentes, según la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Dos nuevos informes ponen de manifiesto que hay muy pocos agentes antibióticos en vías de desarrollo. Los 60 productos en desarrollo (50 antibióticos y 10 biológicos) aportan pocos beneficios con respecto a los tratamientos existentes y muy pocos están concebidos específicamente para luchar contra las bacterias resistentes que representan una mayor amenaza (bacterias gramnegativas).

Aunque los candidatos preclínicos (los que se encuentran en las primeras etapas de los ensayos) son más innovadores, pasarán años antes de que lleguen a los pacientes.

«Nunca ha sido tan inmediata la amenaza que representa la resistencia a los antimicrobianos ni más urgente la necesidad de soluciones», dice el Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, Director General de la OMS. «Se han emprendido numerosas iniciativas para reducir la resistencia, pero también necesitamos que los países y la industria farmacéutica den un paso adelante y aporten una financiación sostenible y nuevos medicamentos innovadores.»

En los informes (Antibacterial agents in clinical development - an analysis of the antibacterial clinical development pipeline y la publicación conexas Antibacterial agents in preclinical development) también se concluyó que la investigación y el desarrollo de antibióticos son impulsados principalmente por pequeñas o medianas empresas, mientras que las grandes farmacéuticas siguen quedándose fuera.

Examen del desarrollo clínico

La OMS publicó en 2017 la lista de patógenos prioritarios, en la que figuran 12 clases de bacterias —más el bacilo de la tuberculosis— que suponen un riesgo creciente para la salud humana porque son resistentes a la mayoría de los tratamientos existentes. La lista fue elaborada por un grupo de expertos independientes dirigido por la OMS para alentar a la comunidad de investigación médica a desarrollar tratamientos innovadores contra estas bacterias resistentes.

De los 50 antibióticos en vías de desarrollo, 32 están concebidos para luchar contra patógenos considerados prioritarios por la OMS, pero la mayoría solo tienen beneficios limitados en comparación con los antibióticos existentes. Dos de ellos son activos contra las bacterias gramnegativas multiresistentes, que se están propagando rápidamente y requieren soluciones urgentes.

Las bacterias gramnegativas, como *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, pueden causar infecciones graves y a menudo mortales que suponen una amenaza especialmente para las personas con sistemas inmunitarios debilitados o aún no plenamente desarrollados, como los recién nacidos, las poblaciones de edad avanzada, las personas que se someten a operaciones quirúrgicas y las personas en tratamiento contra el cáncer.

En el informe se pone de relieve una preocupante brecha en la actividad contra la NDM-1 (Nueva Delhi metalo-β-lactamasa 1) altamente resistente, ya que solo hay tres antibióticos en vías de desarrollo. La NDM-1 hace que las bacterias sean resistentes a una amplia gama de antibióticos, incluidos los de la familia de los carbapenemas, que hoy en día son la última línea de defensa contra las infecciones bacterianas resistentes a los antibióticos.

«Es importante centrar la inversión pública y privada en el desarrollo de tratamientos que sean eficaces contra las bacterias altamente resistentes porque se nos están agotando las opciones», dice Hanan Balkhy, Subdirectora General para la Resistencia a los Antimicrobianos de la OMS. «Y tenemos que asegurarnos de que una vez que tengamos estos nuevos tratamientos, estos estén disponibles para todas las personas que los necesiten.»

Como dato más positivo cabe señalar que los agentes antibacterianos en vías de desarrollo para tratar la tuberculosis y la infección por *Clostridium difficile* (que provoca diarrea) son más prometedores, ya que más de la mitad de los tratamientos cumplen todos los criterios de innovación definidos por la OMS.

Examen del desarrollo preclínico

La línea de desarrollo preclínico es más innovadora y diversa: se están desarrollando 252 agentes para tratar los patógenos prioritarios establecidos por la OMS.

Sin embargo, estos productos se encuentran en las primeras fases de desarrollo y todavía se tiene que demostrar su eficacia y seguridad. Según el informe, en el mejor de los casos, los primeros dos a cinco productos estarán disponibles en unos 10 años.

Consideraciones de la OMS sobre la resistencia a los antimicrobianos

Los nuevos tratamientos no serán suficientes por sí solos para combatir la amenaza de la resistencia a los antimicrobianos. La OMS trabaja con los países y los asociados para mejorar la prevención y el control de las infecciones y fomentar el uso adecuado de los antibióticos actuales y futuros.

En el ámbito de la investigación y el desarrollo, la OMS y la Iniciativa Medicamentos para las Enfermedades Desatendidas han establecido la Alianza Mundial para la Investigación y Desarrollo de Antibióticos (GARDP), una organización de investigación y desarrollo sin fines de lucro que acelera el desarrollo de nuevos y mejores antibióticos para combatir las infecciones farmacorresistentes. La estrategia de la GARDP es ofrecer cinco nuevos tratamientos para 2025. La GARDP trabaja con más de 50 asociados de los sectores público y privado en 20 países para desarrollar y garantizar el acceso sostenible a los tratamientos, promoviendo su uso responsable y su asequibilidad para todos los que los necesiten.

EB146: la OMS propone cambios en las modalidades de participación de los actores no estatales en los órganos rectores de la OMS (EB146: *WHO proposes changes to the modalities of non-State actors' engagement in WHO's governing bodies*)

KEI, 15 de diciembre de 2019

<https://www.keionline.org/32065>

Traducido por Salud y Fármacos

Actualmente, la participación de actores no estatales que tienen relaciones oficiales con la Organización Mundial de la Salud (OMS) está regulada por el Marco de Compromiso de la OMS con actores no estatales (WHO's Framework of Engagement with non-State actors -FENSA), que dice que se trata de "un privilegio que el Comité Ejecutivo puede otorgar a organizaciones no gubernamentales, asociaciones empresariales internacionales y fundaciones filantrópicas que han tenido y continúan teniendo un compromiso sostenido y sistemático con los intereses de la Organización" (Fuente: reforma de la OMS, participación de actores no estatales en los órganos rectores de la OMS, EB146 / 3)

(http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB146/B146_33-en.pdf).

El documento EB146/33 sobre la reforma de la OMS señala lo siguiente:

Si bien, durante varias décadas, la participación de los actores no estatales que se dirigen a los órganos rectores de la OMS después de que los representantes de los Estados miembros hayan tomado la palabra para discutir un tema determinado ha beneficiado a la Organización, el creciente número de actores no estatales que participan y el correspondiente aumento en las solicitudes de palabra no ha logrado que la participación sea más significativa. Cuando un gran número de actores no estatales hablan uno por uno al final de una discusión, sus intervenciones tienen poco impacto en el contenido o la dirección del debate.

En términos de reforma, la secretaría de la OMS propone nuevas formas para regir la participación de los actores no estatales en los órganos rectores de la OMS, incluyendo la Asamblea Mundial de la Salud y el Consejo Ejecutivo, y sugiere que se pongan a prueba en la Septuagésima tercera (2020) o la Septuagésima cuarta Asamblea (2021).

Los cambios propuestos incluyen los siguientes:

Se podría organizar una reunión informal entre los Estados Miembros y los actores no estatales con los que hay relaciones oficiales, incluyendo múltiples eventos paralelos y un foro con los programas técnicos y regiones de la OMS, que se organizarían en paralelo a las sesiones del Comité de Presupuesto y Administración del Programa de la Junta Ejecutiva, y se prolongarían durante el fin de semana previo a la Asamblea de la Salud. Esto permitiría intercambios más profundos entre los actores no estatales, las unidades técnicas de la OMS, las oficinas regionales y de país de la OMS y los Estados miembros, y brindaría una oportunidad para que los actores no estatales se consulten entre sí, formen grupos y preparen una declaración conjunta.

Los actores no estatales podrían elegir los puntos del orden del día sobre los cuales se emitirían un máximo de cinco declaraciones conjuntas al inicio del debate. Las declaraciones estarán sujetas al mismo límite de tiempo que se asigna a los representantes de los Estados Miembros y la oportunidad de hablar se otorgará a discreción del presidente de la reunión. Dichas declaraciones conjuntas deben representar los puntos de vista de amplios grupos de actores no estatales que tengan relaciones oficiales con la OMS. Para los puntos del orden del día que incluyan declaraciones conjuntas, no habrá posibilidad de recibir declaraciones individuales de actores no estatales, aunque antes del debate se podrán publicar en el sitio web de la OMS. Para los temas de la agenda sobre los que los actores no estatales hayan decidido no realizar declaraciones conjuntas, se aplicaría la práctica anterior, con un máximo de siete declaraciones individuales por orden de llegada al final del debate. La Secretaría haría una propuesta inicial con respecto a los puntos del orden del día que puedan atraer el mayor interés para las declaraciones conjuntas. Esta propuesta podría estar sujeta a cambios, con el acuerdo de los actores no estatales

Este modelo de formar grupos por temas de interés que propone la Secretaría se asemeja más a lo que hacen las agencias de salud mundiales, incluyendo el Fondo Mundial de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria, GAVI y Unitaid.

La Secretaría de la OMS propuso los siguientes tipos de grupos: "grupos por tema de interés, donde los actores no estatales podrían participar en tres o cinco grupos; áreas de interés mutuo o experiencia; áreas operacionales de la OMS; o temas técnicos alineados con el trabajo de las divisiones de la OMS. La representación geográfica no debe olvidarse".

En términos de declaraciones individuales de un actor no estatal en las reuniones de los órganos rectores de la OMS, la OMS propuso limitar el número de intervenciones a un "máximo de tres por actor no estatal". En cuanto al tamaño de la delegación, la secretaría de la OMS propuso limitar el tamaño de las delegaciones de actores no estatales a un "máximo de 25 delegados".

Se apagan las luces en el Órgano de Apelación de la OMC, a pesar de las concesiones ofrecidas a EE UU (*Lights go out at the WTO's Appellate Body despite concessions offered to US*)

Danish, Aileen Kwa

The South Centre Policy Brief No. 70, diciembre 2019

https://www.southcentre.int/wp-content/uploads/2019/12/PB70_Lights-Go-Out-at-the-WTOs-Appellate-Body-Despite-Concessions-Offered-to-US_EN.pdf

Traducido por Salud y Fármacos

El 11 de diciembre de 2019, el Órgano de Apelación de la Organización Mundial del Comercio (OMC) dejó de funcionar. Esta nota es un resumen de los temas que discutieron los Miembros de la OMC durante los últimos dos años, en sus valientes esfuerzos para abordar las preocupaciones de EE UU con respecto al Órgano de Apelación. Los problemas incluyen: el uso de los servicios de los miembros de Órgano de Apelación para completar una apelación después de que su plazo haya expirado oficialmente; plazos para la emisión de informes del Órgano de Apelación; el significado de ley municipal; opiniones

consultivas; establecimiento de precedencia; y extralimitación por parte del Órgano de Apelación.

Después de mucho esfuerzo por parte de los Miembros en el 'proceso Walker' de negociación, se propusieron concesiones a EE UU. en el borrador de Decisión del Consejo General del 28 de noviembre de 2019. Se utilizó lenguaje que limita el alcance de las apelaciones a cuestiones de derecho, aunque existen situaciones donde los límites entre cuestiones de derecho y de hecho son difíciles de trazar. El texto también establece que no se crea "precedente" a través de los procedimientos de solución de diferencias de la OMC. En el área antidumping, se confirma el lenguaje insertado por EE UU en el acuerdo antidumping para proteger sus prácticas de reducción a cero. Sin embargo, EE UU ha rechazado las concesiones que se le han ofrecido. Parece decidido a ampliar su influencia tomando como rehén al Órgano de Apelación de la OMC, para extraer aún más de otros Miembros, incluso en términos de "Reformas a la OMC" de largo alcance.

El texto entero (9 págs.) se puede leer en inglés en el enlace que aparece en el encabezado

Comunicación al Director General de la Organización Mundial de Propiedad Intelectual (OMPI), Francis Gurry para tomar medidas urgentes que orienten a los países frente a las problemáticas emergentes en materia de propiedad intelectual en la actual crisis por COVID-19.

140 +organizaciones, instituciones, investigadores, educadores y estudiantes

Abril 3, 2020

Director General Francis Gurry
Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
34, chemin des Colombettes CH-1211
Geneva 20, Switzerland

Estimado Dr. Gurry,

Escribimos como organizaciones e individuos que representan como colectivo a investigadores, educadores, estudiantes y las instituciones que les brindan apoyo, para incentivar a la OMPI a que tome una posición clara en favor de asegurar que los regímenes de propiedad intelectual sirvan de apoyo y no sean un obstáculo para los esfuerzos para enfrentar tanto el brote de coronavirus como sus consecuencias.

La pandemia del COVID-19 ha echado luz sobre la importancia que tienen las limitaciones y excepciones a la propiedad intelectual para el desarrollo y el florecimiento humano. Los investigadores descubrieron la propagación del virus a través de un proyecto de minería de datos y textos que analizó artículos periodísticos protegidos por derecho de autor, gracias a las flexibilidades previstas por el trato justo con fines de investigación establecidas en las leyes de Canadá. Los tratamientos potenciales más tempranos han sido desarrollados a través de los medicamentos existentes, permitidos por las excepciones sobre patentes previstas para los usos experimentales.

Ahora, escuelas, universidades, bibliotecas, archivos, museos e institutos de investigación a lo largo del mundo, forzados a cerrar sus edificios, están transfiriendo sus materiales a plataformas en línea y proveyendo acceso remoto, pero solamente donde lo permiten las leyes de derecho de autor. Sin embargo, estas y otras actividades críticas para enfrentar la crisis no están siendo realizadas en todos los lados —incluyendo los lugares donde se han pagado suscripciones por adelantado— simplemente porque no son legales en todos los lados.

Hemos visto algunos pasos útiles por parte de un número de países, y por parte de algunos titulares de derechos, para facilitar el acceso a artículos académicos y otras obras, a materiales educativos y culturales, datos de investigación, bibliotecas químicas y medicinas y dispositivos médicos necesarios que están sujetos a derechos de propiedad intelectual. Estos pasos deben ser elogiados. Pero se necesita mucho más. Y la OMPI puede ayudar a liderar el camino.

Lo instamos a que utilice su posición como el líder del sistema global de propiedad intelectual para tomar acciones urgentes para guiar a los Estado Miembros y otros en su respuesta a las cuestiones de propiedad intelectual que plantea el coronavirus. Estos pasos deberían incluir:

- Incentivar a los Estados Miembro de la OMPI a utilizar las flexibilidades del sistema internacional que permite el uso de obras protegidas por derechos de propiedad intelectual para la educación en línea, para usos de investigación y usos experimentales, y para intereses públicos vitales, tales como el acceso a medicinas y el acceso a la cultura;
- Llamar a todos los titulares de derechos a que remuevan las restricciones de licenciamiento que inhiben la educación remota, la investigación (incluyendo para proyectos de minería de datos y texto y para inteligencia artificial) y acceso a la cultura, incluso a través de fronteras, tanto para ayudar a resolver la pandemia global como para minimizar la disrupción causada por ella;
- Apoyar el llamado de Costa Rica hacia la Organización Mundial de la Salud para crear un fondo global de derechos sobre tecnologías y datos relacionados con el COVID-19, así como promover el uso del Fondo de Patentes Medicinales, el licenciamiento voluntario, las prendas voluntarias de propiedad intelectual, el licenciamiento obligatorio, utilización de las leyes de competencia, y otras medidas para eliminar barreras a una producción, distribución y venta global y competitiva de productos potencialmente efectivos para detectar, prevenir y tratar el COVID-19.
- Apoyar los derechos de los países para habilitar y utilizar excepciones para los secretos comerciales y otros derechos de propiedad intelectual necesarios para facilitar mayor acceso a la información de producción, líneas celulares, información comercial confidencial, datos, software, borradores de productos, procesos de manufactura y otra materia de interés necesaria para alcanzar acceso universal y equitativa a las medicinas y tecnologías médicas vinculadas al COVID-19 tan rápido como sea razonablemente posible.

Creemos que la OMPI a través de su liderazgo puede mostrar su compromiso de alcanzar el desarrollo sostenible tomando una acción rápida y clara para asegurar que el sistema global de

propiedad intelectual promueve la investigación, la educación, el acceso a la cultura y la salud pública.

Suyo sinceramente,

Para firmas, vea <https://tinyurl.com/GurryCorona>

Cómo el tramadol, promocionado como un opioide más seguro, se convirtió en un peligro en el tercer mundo (*How tramadol, touted as safer opioid, became 3rd world peril*)

Emily Schmall, Claire Galofaro

AP News, 12 de diciembre de 2019

<https://apnews.com/56b0e448d317684a2344b5efcd9cca37>

Traducido por Salud y Fármacos

Los reportes fueron llegando cada vez con mayor urgencia: camiones de píldoras incautadas, escolares tomando píldoras, píldoras en los bolsillos de terroristas muertos.

Se ha anunciado en todo el mundo que estas píldoras son más seguras que las OxyContin, las Vicodins y las fentanilos que han causado tanta devastación. Pero ahora son la raíz de lo que las Naciones Unidas han llamado "la otra crisis de los opioides", una epidemia que no aparece tanto en titulares en las noticias en EE UU pero que se extiende por los países más vulnerables del planeta.

El abuso masivo del opioide tramadol tiene lugar en varios continentes, India, África y el Medio Oriente, creando estragos internacionales que algunos expertos atribuyen a una falta de regulación de narcóticos y un error al calcular los riesgos del medicamento. El opioide se promocionó como una forma de aliviar el dolor con poco riesgo de abuso. A diferencia de otros opioides, el tramadol se comercializaba libremente por todo el mundo, sin controles internacionales que tienen los narcóticos más peligrosos.

Pero el abuso ha llegado a ser tan enorme que algunos países están pidiendo a las autoridades internacionales que intervengan.

Grunenthal, la compañía alemana que originalmente fabricó el medicamento está haciendo campaña por mantener el statu quo, explicando que son las píldoras falsificadas las que en gran medida están causando problemas. Las regulaciones internacionales dificultan la entrada de narcóticos en países con sistemas de salud desorganizados, dice la compañía, y agregar tramadol a la lista impediría que los pacientes que sufren pudieran acceder a algún tipo de opioide.

"Este es un gran dilema de salud pública", dijo el Dr. Gilles Forte, secretario del comité de la OMS que recomienda cómo regular los medicamentos. El tramadol, porque no está regulado, está disponible en zonas de guerra y naciones empobrecidas. Pero se abusa mucho de él por exactamente esa misma razón. "Es un equilibrio realmente muy complicado de alcanzar".

El tramadol no ha sido tan mortal como otros opioides (<https://apnews.com/e1a20ea9537d079696d5300caaa53344>), y la crisis no está matando tanto como en EE UU. Aun así, los gobiernos, desde EE UU a Egipto y Ucrania se han dado cuenta de que el medicamento es más peligroso de lo que se creía y han

tratado de controlar el comercio de tramadol. El estado de Punjab, en el norte de India, es el centro de la epidemia de opioides de India y fue el último en tomar medidas enérgicas. Las píldoras estaban en todas partes, como medicamentos legítimos vendidos en farmacias, pero también había falsificaciones ilícitas que distribuían los vendedores ambulantes.

Este año, las autoridades incautaron cientos de miles de tabletas, prohibieron la mayoría de las ventas en farmacias y cerraron las fábricas que las producían, y subieron el precio de US\$0,35 por paquete de 10 píldoras a US\$14. El gobierno abrió una red de centros de tratamiento, temiendo que aquellos que se habían vuelto adictos a los opioides se desesperaran y recurrieran a la heroína. Muchas personas se apresuraron a buscar ayuda para manejar una abstinencia insoportable.

Para algunos, el tramadol se había vuelto tan esencial como la comida.

"Cuando no comes, empiezas a sentir hambre. Algo parecido sucede cuando no consumes tramadol", dijo Deepak Arora de 30 años, soldador en una tienda de autos, quien tomaba 15 tabletas al día, tanto que tuvo que robar a su familia para poder comprarlas. "Vives como si estuvieras muerto".

Jeffery Bawa, un funcionario de la Oficina de las Naciones Unidas contra las Drogas y el Delito, se dio cuenta de lo que estaba sucediendo en 2016, cuando viajó a Mali en África occidental, uno de los países más pobres del mundo, atrapado por la guerra civil y el terrorismo. Preguntaron a la gente cuáles eran sus preocupaciones más apremiantes. La mayoría no dijo hambre o violencia, sino tramadol.

Una mujer dijo que los niños intoxicados por el opioide se tambalean por las calles; los padres lo agregan al té para calmar el dolor del hambre. Funcionarios nigerianos dijeron en una reunión de las Naciones Unidas sobre el tráfico de tramadol que el número de personas que viven con adicción es ahora mucho mayor que el número de personas con SIDA o VIH.

El uso de tramadol está tan extendido que hace unos años los científicos de Camerún creían que habían descubierto una versión natural en las raíces de los árboles. Pero no era natural: los agricultores compraron píldoras y se las dieron a su ganado para evitar los efectos del calor debilitante. Sus desechos contaminaron el suelo y el químico se filtró en los árboles.

Bawa explicó que la policía descubrió que los terroristas tenían tramadol, y traficaban con el medicamento para financiar sus redes y lo tomaban para fortalecer su capacidad de violencia.

La mayor parte provenían de India. La industria farmacéutica de genéricos baratos, crece rápidamente en el país. Las fábricas producen imitaciones y las envían a granel a todo el mundo, en dosis superiores a las recomendadas.

En 2017, la policía informó que había confiscado tramadol de India por un valor de US\$75 millones destinado al grupo terrorista del Estado Islámico. Las autoridades interceptaron 600.000 tabletas dirigidas a Boko Haram. Se encontraron otros tres millones en una camioneta en Níger, en cajas disfrazadas con

logotipos de la ONU. La agencia advirtió que el tramadol estaba jugando "un papel directo en la desestabilización de la región".

"No podemos permitir que la situación se salga de control", decía la alerta.

Grunenthal sostiene que el tramadol tiene un bajo riesgo de abuso; la mayoría de las píldoras que causan problemas son imitaciones, no productos farmacéuticos legítimos, y las encuestas estadounidenses han mostrado niveles más bajos de abuso que con otros analgésicos de venta con receta. La compañía presentó un informe a la OMS en 2014, diciendo que el evidente abuso en "un número limitado de países" debería considerarse "en el contexto de las inestabilidades políticas y sociales de la región".

Pero algunos países ricos, preocupados por el aumento del abuso, también están tratando de controlar el medicamento.

Reino Unido y EE UU lo regularon en 2014. El Dr. Karsten Juhl Jorgensen, director interino del Nordic Cochrane Center y uno de los médicos que analizaron los materiales dijo que Dinamarca no controló el tramadol hasta 2017, cuando los periodistas pidieron a los médicos que revisaran los estudios presentados a los reguladores para respaldar la afirmación de que tiene un bajo riesgo de adicción. Todos acordaron que los documentos no prueban que sea más seguro.

Jorgensen añadió "Sabemos que los opioides figuran entre los medicamentos más adictivos del planeta, por lo que la afirmación de que alguien diga que ha desarrollado uno que no es adictivo, es una afirmación extraordinaria, y las afirmaciones extraordinarias requieren evidencia. Y allí no estaba esa evidencia. Nos han engañado a todos y la gente está molesta por eso".

Jorgensen compara las afirmaciones de que el tramadol es de bajo riesgo con el de las compañías estadounidenses que ahora enfrentan miles de demandas que alegan que las campañas engañosas que promocionaban la seguridad de los opioides desataron la epidemia de adicción en EE UU.

Stefano Berterame, jefe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes, dijo que hay una diferencia crítica: la crisis no es tan mortal como la estadounidense, que comenzó con los opioides de venta con receta y pasó a la heroína y el fentanilo. En general, el tramadol no causa la depresión respiratoria que lleva a la muerte por sobredosis.

Pero está afectando principalmente a las naciones pobres, donde las estadísticas de sobredosis son erráticas, dijo Berterame, por lo que se desconoce las consecuencias verdaderas del tramadol.

Las Naciones Unidas establecieron la Junta Internacional de Control de Narcóticos en 1961 para evitar al mundo el "daño grave" que causa la adicción. Desde entonces la Junta ha seguido la venta internacional de los opioides.

La exención del tramadol significa que no se requiere autorización cuando el medicamento cruza fronteras. Según los expertos, su fácil disponibilidad también genera confusión entorno a qué es el tramadol. En muchos países, se cree que

mejora el estado de ánimo o se usa para la depresión y el estrés postraumático. Algunos lo toman para mejorar la función sexual o soportar un trabajo agotador.

Grunenthal sintetizó tramadol en la década de 1960, cuando la compañía se vio envuelta en un escándalo por la promoción de su sedante, la talidomida, que causó defectos de nacimiento extremos en miles de bebés cuyas madres lo consumieron durante el embarazo. Inicialmente se creía que el tramadol tenía un riesgo bajo de abuso porque los ensayos iniciales estudiaron el tramadol inyectado, la ruta más potente para la mayoría de los opioides. Pero los investigadores descubrieron más tarde que el tramadol libera una dosis mucho más potente si se toma por vía oral, por la forma en que se metaboliza en el hígado.

El mercado mundial de tramadol se expandió rápidamente en la década de 1990. En el 2000, la OMS, que evalúa los medicamentos y recomienda su clasificación, identificó informes de dependencia. Desde entonces, un comité ha revisado el medicamento varias veces, y aunque recomendó que permanezca bajo vigilancia se negó a incluirlo en la regulación internacional.

No hay alternativa al tramadol, dijo Forte, el secretario del comité. Es el único opioide disponible en algunos de los lugares más desesperados del mundo; las organizaciones de ayuda humanitaria que operan en zonas de guerra y desastres naturales dependen de él. Se usa ampliamente, no porque sea un medicamento particularmente bueno, dijo. El opioide más efectivo es la morfina, pero la morfina está estrictamente controlada y los países en crisis temen su abuso. El tramadol se convirtió en el producto preferido precisamente porque no está controlado.

La OMS está analizando si algún otro medicamento podría ocupar su lugar, pero hasta ahora no ha encontrado ninguno. Mientras tanto, dijo Forte, la agencia está trabajando con las naciones afectadas para descubrir falsificaciones.

El tramadol legítimo sigue siendo un negocio lucrativo: una investigación de mercado estima que el mercado global asciende a alrededor de US\$1.400 millones, según Grunenthal. Hace mucho tiempo que perdió la protección de la patente. Ahora lo fabrican muchas compañías y se vende bajo unas 500 marcas. Grunenthal lo comercializa como Tramal y también Zaldiar, que es tramadol combinado con paracetamol. En 2018, esos productos generaron €174 millones (US\$191 millones), según el informe anual de la compañía.

"El objetivo de Grunenthal es desarrollar y entregar medicamentos y soluciones que aborden las necesidades no satisfechas de los pacientes, con el objetivo de mejorar su calidad de vida", escribió la compañía en un comunicado donde reconoce que los opioides representan un riesgo de abuso y adicción. "Lo hacemos con los más altos estándares éticos".

Grunenthal también vende otros opioides y se está expandiendo por todo el mundo. The Associated Press reveló este año que los ejecutivos se vieron envueltos en un caso de corrupción en Italia, donde alegan que pagaron ilegalmente a un médico para promover el uso de opioides.

La compañía ha hecho campaña para evitar que se regule el tramadol. Financió encuestas que encontraron que la regulación impediría el tratamiento del dolor y pagó a consultores para que fueran a la OMS a defender que es más seguro que otros opioides.

El portavoz Stepan Kracala dijo que la regulación no necesariamente reduciría el comercio ilícito y podría ser contraproducente: cuando no hay opciones legales, algunos pacientes desesperados por el dolor recurren al mercado negro. La larga lucha de Egipto contra el abuso de tramadol es un ejemplo, dijo. El país promulgó una regulación estricta en 2012 y una encuesta posterior descubrió que algunos pacientes con cáncer usaban tramadol falsificado para aliviar su dolor.

Kracala también identificó a las decisiones regulatorias como prueba de la seguridad del tramadol: EE UU en 2014 agregó el tramadol a su lista de sustancias controladas, pero lo incluyó en una categoría inferior a la de los opioides como la oxycodona o la morfina, lo que indica que es menos riesgoso.

Aumentan las solicitudes para cambiar eso.

El hospital de la Clínica Mayo de Minnesota, a medida que la epidemia estadounidense se intensificaba, trató de reducir la prescripción de opioides después de la cirugía, dijo el cirujano Cornelius Thiels. Los médicos comenzaron a cambiar a los pacientes a tramadol porque se promovía como más seguro. Pero Thiels y sus colegas analizaron los datos de prescripción y se sorprendieron al descubrir que los pacientes a los que se les recetó tramadol tenían la misma probabilidad de acabar utilizándolo a largo plazo.

Este año publicaron estos resultados para alertar a las autoridades, dijo Thiels: "No hay un opioide seguro. Tramadol no es una alternativa segura. No haberlo descubierto antes es un error. Es lamentable que nos haya tomado tanto tiempo. Necesitamos aprender mucho más al respecto, pero creo que sabemos lo suficiente como para empezar a actuar".

Los reguladores indios sabían que las grandes cantidades que se fabricaban en el país se estaban distribuyendo a nivel nacional e innumerables indios han acabado con adicción. Pero S.K. Jha, responsable de la región norte de la Oficina de Control de Narcóticos de India, dijo que se sorprendió al enterarse en 2018 que el tramadol que se producía en India estaba causando enormes daños en África. Y añadió que entonces se dieron cuenta de que tenían que hacer algo.

India reguló el tramadol en abril de 2018. Los reguladores dicen que las exportaciones al extranjero y el abuso en India

disminuyeron. Pero reconocen que el enorme tamaño de la industria farmacéutica y el ingenio de los traficantes hacen que reducir el abuso y las exportaciones ilegales sea casi imposible. El tramadol sigue siendo fácil de encontrar.

Jyoti Rani se paró en la entrada de su casa y señaló las casas en donde dijo que todavía se vende tramadol. Vive en un vecindario de calles estrechas y desagües abiertos, donde los niños en edad escolar están sentados en la calle, encorvados en vez de estar en la escuela.

La adicción de Rani comenzó con la heroína. Cuando murió su hijo de 14 años, le entró la depresión.

"Quería suicidarme, pero terminé convirtiéndome en adicta", explicó llorando. Un médico le recetó tramadol para ayudar a dejar la heroína; pero ella acabó con una adicción. Se encerró en su habitación, sin comer ni cuidar a sus dos hijos. Rani usó tramadol hasta que se quedó sin dinero y entró en tratamiento. Ahora su familia le dice que vuelve a ser la misma.

La ofensiva contra el tramadol coincidió con la apertura de docenas de clínicas para las adicciones que administran medicamentos y asesoran a más de 30.000 por día.

"Estamos haciendo nuestro mejor esfuerzo", dijo Jha, "pero es un desafío para todos nosotros".

El esfuerzo de los países para controlar el tramadol por sí solos a menudo fracasa, particularmente en lugares donde la adicción se ha arraigado, según el Centro de Estudios Estratégicos e Internacionales.

India consume el doble de opiáceos ilícitos que el promedio mundial. Los investigadores estiman que cuatro millones de indios consumen heroína u otros opioides, y una cuarta parte de ellos viven en Punjab, el corazón agrícola de la India que limita con Pakistán, donde algunos de los más vulnerables y desesperados recurren a las drogas.

Amandeep Kaur estaba embarazada cuando su esposo murió de un ataque al corazón. Ella recurrió al comercio sexual para llegar a fin de mes. No quería sentir, y una compañera que se dedicaba también a la prostitución le sugirió tramadol. No tenía idea de que se convertiría en adicta, pero eventualmente necesitó tres píldoras para pasar el día.

"Si no tenía tramadol, me sentía sin vida, me dolía el cuerpo como si me fuera a morir", dijo, y se unió a la fila de espera que se acumulaba a las puertas de la clínica de adicciones.