Boletín Fármacos:

Agencias Reguladoras

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

SALUD
Y FÁRMACOS

Volumen 25, número 3, agosto 2022

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
Eduardo Espinoza, El Salvador
Federico Tobar, Panamá

Corresponsales
Rafaela Sierra, Centro América
Steven Orozco Arcila, Colombia
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster
People Walking

Equipo de Traductores
Núria Homedes, EE UU
Enrique Muñoz Soler, España
Antonio Ugalde, EE UU
Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

Editores Asociados
Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil
Albin Chaves, Costa Rica
Hernán Collado, Costa Rica
Francisco Debesa García, Cuba
Anahí Dresser, México
José Humberto Duque, Colombia
Albert Figueras, España
Sergio Gonorazky, Argentina
Alejandro Goyret, Uruguay
Eduardo Hernández, México
Óscar Lanza, Bolivia
René Leyva, México
Duilio Fuentes, 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 Nuria Homedes, 632 Skydale Dr, El Paso, Texas 79912, EE.UU. Teléfono: (202) 9999076. ISSN 2833-0099. DOI: 10.5281/zenodo.7015459

Índice

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (3)

Noticias sobre la Covid

Covid-19: una iniciativa audaz para administrar dosis de recuerdo a los niños de 5 a 11 años
Maryanne Demasi, 19 de mayo de 2022 1

Decisiones regulatorias poco razonadas: el caso del molnupiravir
Salud y Fármacos 2

Acceso a los datos recopilados durante los ensayos clínicos
Salud y Fármacos 3

La EMA adopta la primera lista de medicamentos críticos para covid-19
EMA, 8 de junio de 2022 4

La aprobación de CoronaVac en Brasil y Chile: algunas lecciones sobre los retos regulatorios de vacunas.
A Sojo 5

Regulación Internacional

Transparencia al descubierto
Barbara Mintzes 6

Las agencias reguladoras y el acceso a información independiente
Salud y Fármacos 8

Beneficio clínico y aprobación acelerada de medicamentos contra el cáncer en Estados Unidos, la Unión Europea, Suiza, Japón, Canadá y Australia
TJ Hwang, AS Kesselheim, A Tibau, CWC Lee, KN Vokinger 10

Tiempos de aprobación de terapias contra el cáncer, velocidad de revisión y publicación de los ensayos pivotales que se usan para su registro en Estados Unidos y Europa, 2010-2019.
MP Lythgoe, A Desai, B Gyawali, et al. 11

Análisis descriptivo de los resultados de las inspecciones de buenas prácticas clínicas de la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos.
JW Sellers, CM Mihaescu, K Ayalew, et al. 12

Cómo promover una revolución en oncología
Salud y Fármacos 13

América Latina

Regulación, fijación de precios y reembolso de medicamentos en Brasil
AM Ivama-Brummell, D Pingret-Kipman, PG Louly, et al. 15

Europa

Agencia Europea de Medicamentos: reiteradas fallas opacan la política de transparencia
Rev Prescrire 2022; 42 (460):136-146 16

Transparencia “proactiva” de la Agencia de Medicamentos Europea: ¿Adoptar la transparencia o evitar acciones legales?
Rev Prescrire 2022; 42 (460): 143-144 25

EMA aprueba medicamentos que la FDA ha rechazado
Salud y Fármacos 27

La EMA publica una guía sobre nuevos antibióticos en su lucha contra la RAM
Consalud.es, 24 de mayo de 2022 27

La EMA adopta su lista de medicamentos críticos para hacer frente a una nueva pandemia
Diario Farma, 10 de julio de 2022 28

EMA respalda el uso de datos procedentes de la práctica clínica para la toma de decisiones regulatorias
Salud y Fármacos 28

Requisitos posteriores a la comercialización de medicamentos oncológicos aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos, 2004-2014
A Cherla, E Mossialos, M Salcher-Konrad et al 29

La EMA usará los datos sin procesar en ensayos para mejorar las evaluaciones
Diario Farma, 13 de julio de 2022 30

La necesidad de ensayos clínicos aleatorios de doble ciego en oncología
Rev Prescrire 2022; 31 (234): 54 30

La MHRA publica una guía para la evaluación y supervisión de los riesgos de los ensayos clínicos
RAPS, 3 de febrero de 2022 31

La forma de regular, evaluar, fijar los precios y el reembolso de los medicamentos en el Reino Unido: combinar la innovación y el acceso
AM Ivama-Brummell, P Pinilla-Dominguez, AN Biz 31

Reino Unido: El regulador de medicamentos cuestionado por los vínculos de los miembros de la Junta Directiva con las empresas farmacéuticas
The Guardian, 17 de abril de 2022 32

EE UU y Canadá

La FDA se niega a imponer sanciones fuertes a los investigadores del Hospital de Minnesota que llevaron a cabo experimentos poco éticos de alto riesgo
Public Citizen, 2 de mayo 34

Uso de la extrapolación en la aprobación de los medicamentos nuevos por parte de la FDA
D Feldman, J Avorn, AS Kesselheim 35

La FDA es cada vez más reacia a solicitar la opinión de expertos externos antes de aprobar nuevos medicamentos
Michael Carome 36

Análisis de la evidencia que utilizó la FDA para aprobar los medicamentos nuevos en 2020
M Mitra-Majumdar, SJ Gunter, AS Kesselheim, et al 37

Conflictos de interés financiero durante las reuniones del comité consultivo de medicamentos cardiovasculares y renales
Bertolino B, Kinder N, Cooper C, Gray H et al 38

El laxo control de la FDA fomentó el aumento de los tratamientos con células madre no probados
Michael Carome 39

Terapias antibacterianas para pacientes con una necesidad médica insatisfecha relacionada con el tratamiento de enfermedades bacterianas graves - Preguntas y respuestas (Revisión 1); Proyecto de guía para la industria; Disponibilidad
Federal Registry, 24 de mayo de 2022 40

La FDA insta a los fabricantes de medicamentos a elaborar planes de gestión de riesgos para tener una cadena de suministro de medicamentos más sólida y resistente
Patrizia Cavazzoni, M.D. 41

La FDA propone que algunos medicamentos de venta con receta pasen a ser de venta libre
Salud y Fármacos 42

El programa de la FDA de inspecciones justificadas de los medicamentos en el extranjero se puede mejorar para proteger el suministro de medicamentos en el país
Office of the Inspector General, 24 de junio de 2022 44

Reformar los requisitos de la FDA para favorecer la entrada de genéricos
Salud y Fármacos 45

La FDA rechaza el biológico sintilimab
Salud y Fármacos, 46

Expertos en políticas de salud piden que se fortalezcan las reformas a la aprobación acelerada
ME Schneider 48

Un funcionario de la FDA habla de las deficiencias que con frecuencia hacen descarrilar las ANDA
JE Eglov 48

La FDA publica un plan de acción para las enfermedades neurodegenerativas raras, incluida la ELA
FDA, 23 de junio 2022 49

Guía de la FDA para medir la experiencia de los pacientes en los ensayos clínicos
Salud y Fármacos 50

Una auditoría de las cartas de advertencia emitidas por la FDA y dirigidas a los patrocinadores, juntas de revisión institucional e investigadores durante un período de seis años
U Saxena, D Bose, S Saha et al. 51

La FDA insta a las empresas a estar "preparadas para retirar sus productos" para proteger la salud pública en su guía final sobre las retiradas voluntarias
FDA, 3 de marzo de 2022 51

Declaración conjunta de los Centros para Medicare y Medicaid y la FDA sobre Aduhelm
Salud y Fármacos 53

Noticias sobre el Covid

Covid-19: una iniciativa audaz para administrar dosis de recuerdo a los niños de 5 a 11 años

(Covid-19: an audacious move to boost kids aged 5-11yrs)

Maryanne Demasi, 19 de mayo de 2022

https://maryannedemasi.com/publications/f/covid-19-an-audacious-move-to-boost-kids-aged-5-11yrs

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25(3)

Tags: CDC, FDA, pandemia, efectos adversos de vacunas, anticuerpos neutralizantes, efectividad de las vacunas, células T CD4 +, Peter Marks, VRBPAC

Esta semana, la FDA autorizó el uso de una única dosis de refuerzo de la vacuna covid-19 de Pfizer en niños de 5 a 11 años, al menos cinco meses después de haber finalizado la serie primaria de vacunas. Se espera que el comité consultivo de los CDC corrobore esta decisión.

Según la FDA, las pruebas en las que se basa su decisión proceden de un subconjunto de 67 niños que formaban parte de un ensayo en curso y que recibieron una dosis de refuerzo entre 7 y 9 meses después de su serie primaria. Estos niños mostraron niveles de anticuerpos más elevados un mes después del refuerzo que durante los meses previos.

La decisión de la FDA es audaz por varias razones.

Falta de datos

Justo cuando la FDA debería exigir mejores datos, la agencia rebaja sus estándares.

Ningún estudio riguroso ha demostrado que, en este grupo de edad, una tercera dosis pueda reducir eventos importantes como las hospitalizaciones y las muertes: los ensayos clínicos aleatorios no se han realizado, a pesar de que Pfizer ha ingresado miles de millones.

En su lugar, la decisión se basó en la presencia de "anticuerpos neutralizantes" porque son fáciles de medir y estudiar. Los niveles de anticuerpos no sólo desaparecen rápidamente, sino que además no se correlacionan necesariamente con los niveles de protección.

La propia página web de la FDA [1] dice que "las pruebas de anticuerpos no se deben utilizar para evaluar el nivel de inmunidad o de protección que tiene una persona frente al covid-19". Y, sin embargo, esto es lo que ha hecho la agencia.

Datos previos de Nueva York [2], que se obtuvieron durante la oleada de ómicron muestran que la efectividad de la vacuna de Pfizer en personas de 5 a 11 años se desplomó del 68% a mediados de diciembre de 2021, hasta sólo el 12% en enero de 2022, muy por debajo del umbral original de la FDA del 50%.

El acercamiento miope de los reguladores y las autoridades de salud que solo se han fijado en los anticuerpos ha sido a expensas de considerar otros aspectos importantes del sistema inmunológico, como las células T CD4 + y las respuestas asesinas naturales, que desempeñan un papel crucial en la prevención de la infección y se cree que son más duraderas que los anticuerpos. Por desgracia, las autoridades han ignorado, en gran medida, esta información.

El Dr. Peter Marks, director del Centro de Evaluación e Investigación Biológica de la FDA, reconoció que cada vez tenemos más datos que muestran que la protección después de dos dosis disminuye con el tiempo, y que una tercera dosis podría contribuir a aumentar la protección de los niños en el grupo de 5 a 11 años porque los "beneficios superan los riesgos".

Sin embargo, en términos de seguridad, la FDA sólo ha evaluado a unos 400 niños que recibieron una dosis de refuerzo, una muestra demasiado pequeña para detectar daños graves y poco frecuentes.

Ignorar la inmunidad natural

Autorizar una tercera dosis para todos los niños de 5 a 11 años - la mayoría de los cuales ya tienen inmunidad natural- es poco probable que aporte más beneficios y puede exponer a esos niños a daños innecesarios.

Los CDC de EE UU informaron que alrededor del 75% de los niños y adolescentes tienen pruebas serológicas (anticuerpos) de haber tenido una infección previa y, por tanto, ya han desarrollado una protección sólida y duradera contra el covid-19 [3].

El gobierno del Reino Unido estimó [4] que más del 85% de los niños de entre 5 y 11 años habían contraído el covid-19 en enero de 2022, y que la inmunidad natural que habían adquirido les proporcionaría protección contra la enfermedad grave o una futura reinfección.

Marty Makary, profesor de la Facultad de Medicina de Johns Hopkins, escribió en The Wall Street Journal que es probable que la inmunidad natural sea muy fuerte en los niños, dado que su sistema inmunitario es más fuerte. Dijo que si un niño ya había tenido covid-19, "no habría base científica para vacunarlo".

También observó que, durante el ensayo de Pfizer, entre los niños que habían sido infectados previamente con SARS-CoV-2, no se documentó ningún caso de covid-19 ni en el grupo de niños vacunados ni en el grupo placebo, lo que refuerza el beneficio de la inmunidad natural.

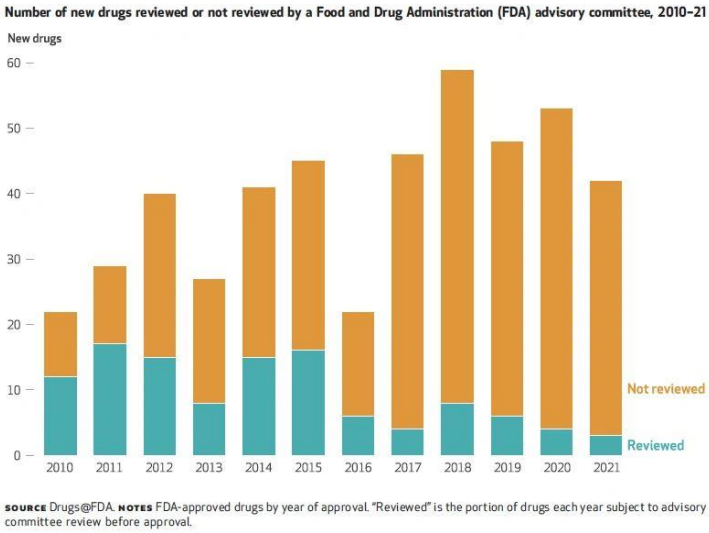
Comité consultivo

El Comité Consultivo de Vacunas y Productos Biológicos Relacionados (VRBPAC) no sólo aporta conocimientos y experiencia a la agencia, sino que aporta credibilidad y confianza al proceso de toma de decisiones de la FDA.

Sin embargo, la FDA no ha convocado a su grupo consultivo esta semana, alegando que ya había debatido el tema de los refuerzos en una reunión anterior y que un nuevo debate no aportaría beneficios.

Algunos miembros han expresado su preocupación por que la agencia que regula los medicamentos ha tomado decisiones, en repetidas ocasiones, sobre las dosis de refuerzo sin celebrar debates públicos abiertos; y afirman que, antes de aprobar los medicamentos, la agencia confía cada vez menos en la asesoría de expertos independientes.

En un análisis reciente [5], los investigadores mostraron que en 2021 sólo el 6% de los medicamentos aprobados por la FDA fueron revisados por paneles asesores, frente al 55% en 2010 (ver figura).



Si la confianza del público se parece a estas cifras, los organismos reguladores tienen un largo camino por recorrer para recuperar la confianza en sus procesos de toma de decisiones.

¿Se están usando los refuerzos?

A pesar de que las poblaciones elegibles para recibir refuerzos se han ido ampliando, el entusiasmo por las vacunas parece estar disminuyendo. Las vacunas contra el covid-19 no son tan eficaces para prevenir la infección y la transmisión como se esperaba al principio, y como el riesgo de enfermedad grave en los niños es tan pequeño, los padres están cada vez menos convencidos de aplicarles las vacunas.

Según una encuesta reciente realizada en EE UU [6], casi un tercio de los padres de niños menores de 5 años afirmaron que "definitivamente no" vacunarían a sus hijos, otro 11% declaró que sólo lo haría si se lo exigieran (por obligación), y un 38% pensaba esperar a ver cómo funcionaba la vacuna en otros.

Pfizer aún no ha presentado su solicitud a la FDA para que autorice la vacuna de tres dosis para niños menores de 5 años, pero se espera que lo haga en las próximas semanas.

Referencias

1. https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/antibody-testing-not-currently-recommended-assess-immunity-after-covid-19-vaccination-fda-safety
2. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.25.22271454v1.full.pdf
3. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7117e3.htm
4. https://www.gov.uk/government/publications/jcvi-update-on-advice-for-covid-19-vaccination-of-children-aged-5-to-11/jcvi-statement-on-vaccination-of-children-aged-5-to-11-years-old
5. Daval CJR, Sarpatwari A, Kesselheim AS. Unwanted Advice? Frequency, Characteristics, And Outcomes Of Negative Advisory Committee Votes For FDA-Approved Drugs. Health Aff (Millwood). 2022 May;41(5):713-721. doi: 10.1377/hlthaff.2021.01927. PMID: 35500185.
6. https://www.kff.org/coronavirus-covid-19/poll-finding/kff-covid-19-vaccine-monitor-april-2022/

Decisiones regulatorias poco razonadas: el caso del molnupiravir

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2022; 25(3)

Tags: anunciar resultados en comunicados de prensa, exageración de beneficios, SARS-Co-V, MHRA, MOVe-OUT, aprobación condicionada, aprobación para uso en emergencia, aprobación acelerada, conflictos de interés, confianza en las decisiones regulatorias, ensayo clínico truncado

James Brody ha publicado un artículo en el BMJ donde, utilizando el caso de molnupiravir cuestiona la capacidad de las agencias reguladoras para gestionar la pandemia [1], lo resumimos a continuación.

El comunicado de prensa que emitió Merck el 1 de octubre de 2021 decía que, según los resultados preliminares del estudio de Fase 3 MOVe-OUT, el molnupiravir, un análogo de los nucleósidos que inhibe la replicación viral por mutagénesis había reducido el riesgo de hospitalización o muerte de los adultos no vacunados con infección confirmada por el SARS-Co-V con síntomas de leves a moderados que no requirieron hospitalización en un 50% durante los 29 días posteriores a la infección.

El 4 de noviembre, la agencia reguladora del Reino Unido (MHRA) concedió la aprobación condicional a molnupiravir con los datos preliminares que se utilizaron para emitir el comunicado de prensa, y el 23 de diciembre la FDA otorgó el permiso de comercialización para uso en emergencia en base a los datos completos del ensayo de Fase 3. En ambos casos la aprobó a puerta cerrada, y según Brophy este tipo de aprobaciones no se realizan con el rigor científico necesario e impiden que se hagan las evaluaciones necesarias.

Tanto la aprobación condicionada como las aprobaciones para uso de emergencia utilizan un umbral de eficacia inferior al estándar, lo mismo que sucede cuando se utilizan los procesos de aprobación acelerada, como hizo la FDA para aprobar el aducanumab (para el Alzheimer) y el eteplirsen (para la distrofia muscular). Además, la puerta giratoria entre los empleados de las agencias reguladoras y las empresas farmacéuticas cuestionan la objetividad de las decisiones regulatorias, pues podrían verse influenciadas por los conflictos de interés de los funcionarios.

Uno de los problemas con la aprobación de molnupiravir es que, por razones poco claras, el ensayo clínico MOVe-OUT se interrumpió antes de tiempo, y cuando se publicaron los resultados del ensayo, la diferencia en el resultado primario entre el grupo experimental y el control era inferior a la que se había informado en el comunicado de prensa de Merck, y además el límite superior del intervalo de confianza del 95% se aproximaba a cero.

La debilidad de estas pruebas quedo ofuscada por el optimismo que generó el comunicado de prensa de Merck entre los políticos y el público, que los animó a exigir rápidamente el acceso al medicamento.

Se ha demostrado que los ensayos clínicos que se concluyen antes de lo programado tienden a sobreestimar el tamaño del efecto de la intervención [2]. Los ensayos truncados con menos de 200 eventos (MOVe-Out tenía 112 eventos) informaron una reducción en el riesgo relativo que era un 63% superior que la que se informó en ensayos similares que no fueron truncados. Curiosamente, la reducción del riesgo relativo del ensayo truncado MOVe-Out (0,5) es un 66% mayor que la reducción del riesgo relativo no truncado (0,3), lo que subraya los peligros de tomar decisiones basadas en un único ensayo finalizado prematuramente.

Por otra parte, para decidir si los resultados son clínicamente significativos hay que determinar la mejor manera de definir la significación clínica y asegurar que la prueba para medir la significancia de la hipótesis nula es adecuada. Según Brophy, MOVe-Out se diseñó para detectar una reducción absoluta del 6% en los ingresos hospitalarios o la muerte, por lo que es razonable aceptar que esta diferencia fuese la mínima clínicamente significativa. El intervalo de confianza en torno a la reducción publicada en el resultado primario (-3%, IC del 95%: -5,9 a -0,1) excluye el 6%, lo que lleva a cuestionar la importancia clínica de estos resultados.

El perfil de seguridad del molnupiravir también es incierto porque MOVe-Out reclutó a una muestra demasiado pequeña para detectar efectos secundarios clínicamente importantes. Su acción mutagénica podría, en teoría, favorecer la aparición de otras variantes del SARS-CoV-2. La generalización de los resultados tampoco está clara, ya que la población del ensayo no estaba vacunada, se reclutó antes de que aparecieran las variantes más recientes, y el 70% procedían de países de ingresos bajos y medios.

Otra incertidumbre surge de dos estudios más recientes sobre el molnupiravir que no informan ningún beneficio clínico ni en pacientes ambulatorios ni en pacientes hospitalizados con covid-19 [3,4]. La importancia de que aporte beneficio clínico se ve acrecentada por los elevados costes del molnupiravir. Se espera que el tratamiento de cinco días cueste unos US$700 (£500; €600), por lo que hay que valorar el coste-oportunidad de utilizar este medicamento.

Brophy concluye que la evidencia para incorporar el molnupiravir a la práctica habitual es frágil, y su autorización reglamentaria fue prematura, pues se basó en los resultados de ensayos truncados, que no se replicaron, y los que tomaron la decisión de recomendarlo no tuvieron en cuenta su importancia clínica ni si representaba una inversión razonable de recursos.

Documento Fuente

1. Brophy JM Molnupiravir's authorisation was premature BMJ 2022; 376;o443 doi: https://doi.org/10.1136/bmj.o443 (Published 03 March 2022)

Otras referencias

2. Bassler D, Briel M, Montori VM, et al., STOPIT-2 Study Group. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. JAMA2010;303:1180-7. Doi:10.1001/jama.2010.310 pmid:20332404
3. Walsh M, Srinathan SK, McAuley DF, et al. The statistical significance of randomized controlled trial results is frequently fragile: a case for a fragility index. J Clin Epidemiol2014;67:622-8. Doi:10.1016/j.jclinepi.2013.10.019 pmid:24508144
4. Bassler D, Briel M, Montori VM, et al., STOPIT-2 Study Group. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. JAMA2010;303:1180-7. Doi:10.1001/jama.2010.310 pmid:20332404

Acceso a los datos recopilados durante los ensayos clínicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25 (3)

Tags: secretismo, medicina basada en la evidencia, reanalizar los resultados de los ensayos clínicos, agencias reguladoras, transparencia de información de ensayos clínicos, FDA, EMA, Health Canada, MHRA, recomendaciones clínicas, Pfizer, Regeneron, covid, vacunas covid, terapias covid

Tres personas que son o han sido editores de revistas médicas importantes, incluyendo el BMJ, han publicado un artículo [1] explicando las razones por las que los datos de los ensayos clínicos deberían estar disponibles para el escrutinio público. A continuación, resumimos los puntos más relevantes del artículo.

Según los autores, el interés por el acceso a los datos de los ensayos clínicos surgió a partir de la pandemia de la gripe de hace una década, cuando los países invirtieron miles de millones en la compra de oseltemavir (Tamiflu), sin que se hubiera demostrado su efectividad en la reducción de las complicaciones, los ingresos hospitalarios o las muertes. Las agencias reguladoras autorizaron su comercialización en base a los ensayos patrocinados por el fabricante, la mayoría de los cuales no se llegaron a publicar, y los que se publicaron habían sido redactados por escritores pagados por los patrocinadores y los que figuraban como autores no habían tenido acceso a las bases de datos. Algunos académicos solicitaron el acceso a los datos para hacer un análisis independiente, pero les fue denegado.

A partir de ese momento surgieron una serie de campañas para mejorar la transparencia en los ensayos clínicos y tanto la industria farmacéutica como los reguladores prometieron una nueva era en la transparencia de la información. Sin embargo, esos esfuerzos no han sido suficientes y durante la pandemia del covid los datos anonimizados de los participantes en los ensayos

clínicos con las vacunas y terapias covid siguen sin estar disponibles.

Pfizer ha indicado que no empezará a responder a las solicitudes de datos del ensayo de su vacuna hasta mayo de 2025, 24 meses después de la fecha de finalización del estudio primario, que según dice el registro estadounidense se cerrará el 15 de mayo de 2023 (NCT04368728). Los datos de Moderna podrían estar disponibles cuando se publiquen sus resultados a finales de 2022. AstraZeneca dijo que los datos podrían estar disponibles en diciembre de 2021, pero que la entrega sería lenta, pudiendo tardar un año a partir de la fecha de la solicitud.

Lo mismo sucede con los datos de las terapias covid. Regeneron dijo que no daría acceso a los datos sobre su terapia de anticuerpos monoclonales REGEN-COV, aunque podría hacerlo si recibe un permiso de comercialización por la vía regular (no solo para uso de emergencia). Los Institutos Nacionales de Salud (NIH) financiaron el estudio de remdesivir y han compartido algunos de los resultados en su página web (https://accessclinicaldata.niaid.nih.gov/).

Esta falta de acceso debería preocupar a los participantes en los ensayos, los investigadores, los médicos, los editores de las revistas, los responsables políticos y el público. No se deben tomar decisiones en base a los resultados de los ensayos clínicos que se publican en las revistas médicas. Las agencias reguladoras lo saben y por eso suelen evaluar la información completa. La FDA es quizás la que más datos recibe, pero no los comparte, y cuando los tiene que compartir en respuesta a solicitudes de libertad de información (FOIA), tacha gran parte de la información, no solo los que se pueden considerar secretos comerciales, y es muy lenta.

Health Canada y la EMA han contribuido a la transparencia divulgando documentos, y a partir de septiembre de 2021 han empezado a presentar los documentos con menos tachaduras. Sin embargo, estas dos agencias reguladoras no reciben ni analizan los datos brutos de los ensayos, aunque la EMA parece que va a empezar a hacerlo.

Hasta ahora, los únicos datos sobre las vacunas y tratamientos covid que se están divulgando son los de la vacuna de Pfizer; los correspondientes a los productos de otras industrias no se pueden empezar a solicitar a la FDA hasta que dichos productos reciban la aprobación regular. La industria posee los datos brutos, pero legalmente no está obligada a responder a las solicitudes de acceso de los investigadores independientes.

La agencia del Reino Unido (MHRA), al igual que la FDA y a diferencia de Health Canada y la EMA no divulga los documentos relacionados con los ensayos clínicos de forma proactiva y ha sido lenta en responder a las solicitudes.

En opinión de los autores, los reguladores y las agencias de salud pública deberían explicar cómo toman sus decisiones, y se preguntan por qué los ensayos de vacunas no se diseñaron para probar la eficacia contra la infección y la propagación del SARS-CoV-2, porque eso habría ayudado a conocer su efecto en la transmisión y las agencias de salud pública hubieran podido planificar en consecuencia.

El secretismo no beneficia a nadie. La transparencia es clave para generar confianza y una vía importante para responder a las preguntas legítimas de la gente sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas y los tratamientos, y sobre las políticas clínicas y de salud pública establecidas. Los datos deben estar disponibles cuando los resultados de los ensayos se anuncien, se publiquen o se utilicen para justificar las decisiones normativas.

Las empresas farmacéuticas están cosechando enormes beneficios sin un adecuado escrutinio independiente de sus afirmaciones científicas. El propósito de los reguladores no es bailar al son de las ricas corporaciones globales y enriquecerlas aún más; es proteger la salud de sus poblaciones.

Referencia

1. Doshi P, Godlee F, Abbasi K. Covid-19 vaccines and treatments: we must have raw data, now BMJ 2022; 376 :o102 doi:10.1136/bmj.o102

La EMA adopta la primera lista de medicamentos críticos para covid-19

(EMA adopts first list of critical medicines for COVID-19)

EMA, 8 de junio de 2022

https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-adopts-first-list-critical-medicines-covid-19

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2022; 25(3)

Tags: pandemia, desabasto de medicamentos covid, prevenir el desabastecimiento, vacunas covid, tratamientos covid

El 7 de junio de 2022, el Grupo de Trabajo sobre la Escasez de Medicamentos (Medicines Shortages Steering Group o MSSG) de la EMA adoptó la lista de medicamentos críticos [1] para la emergencia de salud pública por covid-19. Los medicamentos que figuran en la lista están autorizados para gestionar la covid-19 y su suministro y demanda se supervisarán estrechamente para identificar y gestionar los desabastecimientos potenciales o reales.

Dada la situación en que se encuentra la pandemia, la lista contiene todas las vacunas y terapias aprobadas en la Unión Europea (UE) para prevenir o tratar la covid-19. Se actualizará para reflejar los cambios en la evolución de la pandemia que puedan aumentar el riesgo de escasez de determinados medicamentos, y cuando se autoricen medicamentos nuevos. La lista no sustituye a las guías nacionales sobre la vacunación y la gestión clínica de la covid-19.

Periódicamente, los titulares de los permisos de comercialización de los medicamentos incluidos en la lista deberán proporcionar a la EMA información pertinente actualizada, incluyendo datos sobre posibles desabastecimientos, desabastecimientos reales, y las existencias disponibles, así como las previsiones de oferta y demanda. Además, los Estados miembro proporcionarán informes periódicos sobre la demanda estimada de medicamentos

críticos a nivel nacional. Esto permitirá que el MSSG recomiende y coordine las acciones a nivel de la UE con la Comisión Europea y a los Estados miembros de la UE, con el objetivo de prevenir o mitigar los desabastecimientos potenciales o reales de medicamentos críticos para salvaguardar la salud pública. La EMA se pondrá en contacto individualmente con los titulares de los permisos de comercialización y las autoridades nacionales competentes para informarles de los plazos, procesos y herramientas para recopilar la información necesaria tras la adopción de la lista.

El MSSG se estableció recientemente en virtud del Reglamento (UE) 2022/123, que fortalece en papel de la Agencia en la prevención, preparación y gestión de las crisis relacionadas con los medicamentos y dispositivos médicos, con el objetivo de monitorear la escasez y garantizar una respuesta sólida a los acontecimientos importantes o a las emergencias de salud pública, así como para coordinar las acciones urgentes sobre el suministro de medicamentos en la UE. El Reglamento formaliza y refuerza las estructuras de gobernanza que la EMA había puesto en marcha para garantizar una respuesta rápida y coordinada durante la pandemia de covid-19. Una de las tareas del MSSG es establecer las listas de medicamentos críticos que se necesitan para enfrentar una emergencia de salud pública y que requieren estrecha vigilancia por un posible aumento del riesgo de escasez.

El MSSG adoptó la lista de medicamentos para la covid-19 tras consultar con el Grupo de Trabajo de Punto de Contacto Único para la Escasez de Medicamentos (Medicines Shortages Single Point of Contact Working Party SPOC WP), el Grupo de Trabajo de Emergencia (Emergency Task Force ETF) y el Grupo de Trabajo de Pacientes y Consumidores (Patients' and Consumers' Working Party -PCWP) y el Grupo de Trabajo de Profesionales de la Salud (Healthcare Professionals' Working Party HCPWP HCPWP) de la EMA, tal y como se establece en la metodología recientemente adoptada para crear listas de medicamentos críticos (https://www.ema.europa.eu/documents/other/methodology-establishment-lists-main-therapeutic-groups-crisis-preparedness-lists-critical-medicines/public-health-emergency_en.pdf). La lista también se ha compartido con las asociaciones industriales de la UE.

Referencia

1. Puede ver la lista de medicamentos incluidos en la lista en este enlace https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/list-critical-medicines-covid-19-public-health-emergency-phe-under-regulation-eu-2022/123_en.pdf

La aprobación de CoronaVac en Brasil y Chile: algunas lecciones sobre los retos regulatorios de vacunas.

A Sojo

Rev Panam Salud Publica. 2022;46:e104. https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.104

Este análisis compara y sistematiza algunos hitos de la aprobación en Brasil y Chile de la vacuna CoronaVac del laboratorio chino Sinovac, desde diciembre 2020 hasta octubre 2021, respecto de cómo se fundamentó su eficacia e inmunogenicidad. A tal fin se realizó un análisis exhaustivo de la documentación oficial pública sobre la aprobación de la vacuna en ambos países; asimismo, se consideraron artículos técnicos pertinentes sobre la materia, y la divulgación y discusión realizada en los medios de comunicación. En uno y otro caso se expresó nítidamente una puja de una amplia gama de actores privados y públicos en torno a la medición y difusión de las cifras de eficacia. Esto permite visualizar los sendos retos que enfrentan y enfrentarán los países de medianos ingresos para certificar la calidad de productos en una era epidemiológica pandémica, y la necesidad de fortalecer institucionalmente las autoridades regulatorias, para viabilizar una evaluación proba y certera de la calidad de las vacunas, en cuanto a su seguridad y eficiencia.

Desafíos para asegurar la calidad de los productos

Como la era pandémica acarrea "un recrudecimiento de demandas a los sistemas regulatorios" (27), es fundamental un fortalecimiento institucional de las autoridades regulatorias. En este caso, para viabilizar una evaluación proba y certera de la calidad de las vacunas, en términos de seguridad y de eficiencia. Nuevas tecnologías y procesos de producción implican también esfuerzos para familiarizarse con procedimientos y para poder evaluarlos (27). El incremento de estas capacidades, a su vez, debiera ejercer un influjo virtuoso respecto de las compañías farmacéuticas, en cuanto a mejorar la calidad de los productos ante el desarrollo de parámetros de evaluación más exigentes.

Al respecto se mencionan experiencias internacionales que han facilitado la cooperación regulatoria, como el Foro Africano de Reguladores de Vacuna que fortaleció las capacidades nacionales y armonizó estándares para acelerar la revisión de la vacuna contra el ébola. O el papel en la presente pandemia que ha cumplido la Coalición Internacional de Autoridades Regulatorias de Medicinas, al facilitar el alineamiento de requerimientos de datos sobre vacunas contra el COVID-19. Es necesario fortalecer capacidades para evaluar el diseño de ensayos clínicos relativos a vacunas y medicamentos en cuanto a que ofrezcan evidencias conclusivas; también respecto de acciones a emprender para recolectar, analizar y reportar los datos pertinentes en cuanto a la seguridad y eficiencia de los productos, y en cuanto a cooperar e intercambiar los resultados de las evaluaciones. ANVISA es miembro de esta coalición, y las agencias reguladoras de Argentina, Colombia y Cuba son miembros asociados. También es importante el papel del Sistema global de vigilancia y monitoreo global de la OMS que reúne y disemina información a los estados miembros para prevenir respecto de productos falsificados o de calidad inferior.

Como se ha planteado en general respecto de las contramedidas para prevenir, detectar y responder a brotes infecciosos y que abarca equipo de protección para el personal expuesto, tratamientos farmacológicos, capacidad diagnóstica y vacunas, es pertinente (28) a) propugnar que la capacidad reguladora sea parte integral de la preparación pandémica; b) apoyar la demanda vertiginosa de organismos de garantía de calidad y de sistemas de alerta temprana, y su adecuado financiamiento; c) considerar el fortalecimiento de redes para incrementar el intercambio de información entre autoridades regulatorias y para mejorar la coherencia de evaluación y de adjudicación de licencias, control

y vigilancia en estas materias d) coordinar orientaciones regulatorias, por ejemplo, en cuanto a estándares de aceptabilidad del diseño de ensayos clínicos; e) mejorar el intercambio de información clave respecto de detalles de las propuestas, el fundamento de decisiones y recomendaciones, y el asesoramiento sobre enfoques y metodologías.

Por otra parte, parece muy importante el señalamiento de la Junta de Vigilancia Mundial de la Preparación (Global Preparedness Monitoring Board) respecto de que los asuntos reguladores normalmente han sido pasados por alto en las discusiones sobre seguridad global de la salud, y de que en su calidad de Consejo recomienda que la capacidad reguladora sea parte integral de la preparación ante pandemias, y por tanto sea financiada de manera apropiada.

Conclusión

Como pudo observarse en Brasil y Chile, una puja de intereses de una amplia gama de actores privados y públicos se ha expresado de manera nítida en torno al manejo de las cifras sobre la eficacia de la vacuna CoronaVac. Se visualizan sendos desafíos que enfrentan y enfrentarán los países de medianos ingresos a la hora de certificar la calidad de productos en una era pandémica. A no ser que tenga lugar un cambio radical en la gobernanza global, en el futuro de nuevo se erigirán barreras de distinta naturaleza que afectan la distribución y acceso a las vacunas de mayor eficacia, y los países ricos incurrirán en acaparamientos que dificulten avanzar de una manera más equitativa y eficaz. Ante situaciones de escasez, los países de ingresos medios y de bajos ingresos y que no las producen, se verán ante el desafío de evaluar de forma adecuada la calidad de aquellas que les son más ofertadas pero que, precisamente por su menor eficacia, es muy probable que no sean sometidas a evaluaciones por parte de las agencias reguladoras de los países ricos.

Puede leer el artículo completo en el enlace que aparece en el encabezado

Regulación Internacional

Transparencia al descubierto *(Transparency unveiled)*

Barbara Mintzes

IJME, febrero, 2022. DOI:10.20529/IJME.2022.018

https://ijme.in/articles/transparency-unveiled/?galley=html

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Políticas 2022; 25(2)*

Tags: regulación farmacéutica, donaciones a prescriptores, acceso a datos de ensayos clínicos, CSR, multinacionales farmacéuticas, conflictos de interés, interés público, Health Canada, FDA, MHRA, relaciones financieras, secretos comerciales, Medicines in Europe Forum, MiEF, Alltrials, Doshi, privacidad de pacientes, corporaciones farmacéuticas

Katherine Fierlbeck, Janice Graham and Matthew Herder, editors. *Transparency, Power, and Influence in the Pharmaceutical Industry: Policy Gain or Confidence Game?* University of Toronto Press, 2021 June, Paperback: $26.96; E-book: $26.96, 304 pgs, ISBN: 9781487529048.

En el siglo XXI, desde la perspectiva del interés público, el cambio más importante en las políticas de regulación de los medicamentos fue la mejora de la transparencia. Hasta hace poco, la evidencia científica que las empresas proporcionaban a los organismos reguladores para respaldar las solicitudes de comercialización de los medicamentos se consideraba en gran medida, "información comercial confidencial", y era inaccesible a los investigadores, médicos, pacientes y el público. Esta información confidencial incluía los informes completos de los ensayos clínicos para probar la eficacia de los tratamientos. Los cambios de política para abrir este conjunto de pruebas científicas al escrutinio público son un gran avance, pues permiten que investigadores independientes vuelvan a analizar los resultados de los ensayos a partir de la información completa, sin filtrar. En algunos casos, al volver a analizar los datos se han dado cambios profundos en la comprensión de los beneficios y los efectos nocivos de los medicamentos.

Una segunda victoria importante para el interés público ha sido el descubrimiento no sólo de la ciencia, sino también de los vínculos financieros entre las empresas farmacéuticas y los médicos, gracias a que en EE UU y en varios países europeos las empresas están legalmente obligadas a compartir esa información. Otros países, entre ellos el Reino Unido, están considerando una legislación similar [1], y en toda la Unión Europea, Australia y el Reino Unido la industria se autorregula y tiene sistemas para divulgar esa información.

Transparency, Power, and Influence in the Pharmaceutical Industry: Policy Gain or Confidence Game? (Transparencia, poder e influencia en la industria farmacéutica: ¿Ganancia política o juego de confianza?), editado por Katherine Fierlbeck, Janice Graham y Matthew Herder, es el primer análisis en profundidad sobre este profundo cambio de política: del secreto al acceso público a la información. Los autores analizan las condiciones que han logrado las mejoras a la transparencia y evalúan los avances realizados para que la industria rinda cuentas. En segundo lugar, se preguntan si estos cambios son importantes: ¿han mejorado la seguridad pública y la responsabilidad de las empresas o son en gran medida "simbólicos y débiles"?

En última instancia, Fierlbeck y otros sostienen que el acceso a la información pública es importante, pero no es la panacea. Los logros alcanzados con mucho esfuerzo pueden desaparecer, como ocurrió temporalmente cuando la Agencia Europea del Medicamento (EMA) fue impugnada en los tribunales por poner a disposición del público los informes completos de los ensayos clínicos. En un principio, el Ministerio de Sanidad de Canadá sólo publicaba los datos si los investigadores firmaban un acuerdo de confidencialidad, lo que les impedía compartir la información. Solo hubo avances significativos en materia de transparencia después de que se impugnara con éxito este requisito de confidencialidad. Estos ejemplos ponen de

manifiesto la necesidad de estar defendiendo continuamente esta política. Fierlbeck advierte que "al igual que la pérdida de peso, la gratificación inmediata es improbable, y el mantenimiento a largo plazo, esencial" (p 46).

Los análisis de las políticas que lograron mayor transparencia en la Unión Europea (UE), EE UU y Canadá ilustran la importancia de defender la transparencia a largo plazo. En el capítulo 3, Davis, Mulinari y Jefferson describen el papel clave de una coalición de defensa de los consumidores, el Foro de Medicamentos en Europa (Medicines in Europe Forum o MiEF), en el cambio de política de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) hacia la transparencia. El MiEF unió a pacientes, profesionales de la salud, proveedores de información independiente, investigadores y empresas de seguros de salud en la defensa de un cambio de política [2]. La campaña AllTrials Open Data también contribuyó a la normalización de los argumentos en torno a la transparencia de los datos, incluso a través de una popular charla Ted de Ben Goldacre [3]. Como describen Davis y sus colegas en este capítulo, en 2007, la EMA se negó a entregar los informes de estudios clínicos (en inglés CSR clinical studies reports) y los protocolos de 15 ensayos de medicamentos contra la obesidad a los investigadores del Centro Nórdico de Cochrane. Tras un recurso ante el Defensor del Pueblo Europeo, esta decisión fue revocada en 2010, y la sentencia del Defensor del Pueblo acusó a la EMA de "mala administración" por no hacer públicos estos informes. Los CSR son los informes completos de los ensayos clínicos que las empresas presentan a los reguladores, a menudo tienen más de 1.000 páginas, e incluyen muchos más detalles sobre los métodos y los resultados que los informes publicados.

A raíz de la sentencia del Defensor del Pueblo, la EMA cambió radicalmente su política, anunciando la divulgación proactiva de los CSR para todos los medicamentos nuevos. Esta política fue objeto de recursos legales por parte de dos empresas farmacéuticas, pero finalmente fue confirmada por el Tribunal de Justicia de la Unión Europea, y también fue consagrada en la nueva normativa europea sobre ensayos clínicos promulgada en 2016.

La FDA tiene mucha legislación en materia de transparencia, que se remonta a la Ley de Libertad de Información de 1966 (capítulo 4). En un principio, la FDA definió el acceso a la información de forma restringida; por ejemplo, en 1970 rechazó una solicitud de los los activistas a favor de la salud de la mujer para que divulgara los informes de los ensayos clínicos con píldoras anticonceptivas en el contexto de las audiencias del Congreso sobre la seguridad de la píldora.

El escándalo del Watergate incrementó la presión política en favor de una mayor apertura del gobierno, y en 1974 se modificó la Ley de Libertad de Información. Durante muchos años, la FDA divulgó mucha más información que otras agencias reguladoras, incluyendo la publicación en su sitio web de los informes detallados de los revisores de los medicamentos aprobados a partir de 1997, y la celebración de todas las reuniones de los comités consultivos a puerta abierta, permitiendo el pleno acceso del público a los materiales de referencia y a las transcripciones. Sin embargo, la FDA no publica los CSR. Y no divulga información sobre las no aprobaciones, a diferencia de la EMA y Health Canada.

La comparación entre EE UU y Canadá pone de manifiesto que el entorno normativo canadiense es mucho más cerrado, ya que las reuniones de los comités consultivos se celebran en privado y sólo se publica algo de información sobre la toma de decisiones normativas en los documentos Summary Basis of Decision (resumen de las bases de la decisión) cuando se aprueban los productos. Estos documentos se introdujeron en 2005 (capítulo 4).

Una oportunidad clave allanó el camino para que el Ministerio de Salud de Canadá (Health Canada) pasara de ser "rezagado" a "líder" en la política de transparencia: la aprobación de legislación para ampliar el papel regulador del Ministerio de Salud de Canadá en la supervisión de la seguridad (Ley de Vanessa) en 2014 (capítulo 5). Este proyecto de ley se modificó durante la revisión parlamentaria para incluir también disposiciones de transparencia. Inicialmente, Ministerio de Salud definió el acceso a la información de forma restringida, exigiendo que los investigadores firmaran acuerdos de confidencialidad para acceder a los CSRs. Este requisito fue anulado en 2018 gracias a una impugnación legal por parte de un investigador estadounidense, Peter Doshi, basada en Canadian Charter of Rights and Freedom (la Carta Canadiense de Derechos y Libertades). Como resultado, Health Canada comenzó a publicar los CSRs de manera proactiva, convirtiéndose en la agencia reguladora más transparente a nivel mundial en términos de acceso público a los CSR.

A pesar de su liderazgo en el acceso público a los CSR, el Ministerio de Salud de Canadá sigue teniendo una estrategia cerrada entorno a la comunicación al público de la toma de decisiones en materia de regulación. Joel Lexchin analiza la información que se ha revelado sobre la regulación de los ensayos clínicos, la aprobación de medicamentos, su seguridad y su promoción (capítulo 7).

Las lagunas de información superan ampliamente los elementos a los que se puede acceder. Por ejemplo, el control de la seguridad después de la comercialización permanece en gran medida cerrado, ya que sólo se publican informes de seguridad resumidos y hay poca información sobre la toma de decisiones a disposición del público. Básicamente, el Ministerio de Salud de Canadá delega la supervisión de la promoción farmacéutica a las múltiples partes interesadas y a la autorregulación, sin publicar en su página web información sobre los dictámenes de estas organizaciones y proporcionando información mínima sobre sus propias acciones reguladoras en materia de promoción de medicamentos.

Como atestiguan estas descripciones de las tres agencias reguladoras, se ha producido un cambio radical en el acceso público a los CSRs, pero el acceso a otra información científica y reguladora sigue siendo poco sistemático. ¿El acceso a los CSRs ha tenido algún impacto en los servicios clínicos? Nav Persaud analiza cuatro situaciones en las que volver a analizar los resultados de los ensayos llevó a conclusiones opuestas a las publicadas originalmente: los antidepresivos para la depresión en adolescentes; el oseltamivir para las complicaciones de la gripe; la doxilamina-pirodixina para las náuseas y los vómitos del embarazo; y los opioides de acción prolongada para el dolor crónico no paliativo (capítulo 6).

En los cuatro casos, los datos completos de los ensayos mostraron que los tratamientos eran más perjudiciales que útiles, ya sea por falta de eficacia, por problemas de seguridad o por ambas cosas. Sin embargo, los resultados de estos nuevos análisis apenas influyeron en las tasas de prescripción. Persaud destaca varias razones que están entrelazadas, como las prácticas clínicas arraigadas, el escepticismo ante la nueva información, el presentar a los nuevos análisis como "controvertidos", el rechazo de los reanálisis de estudios antiguos al catalogarlos como "noticias viejas" y los efectos compensatorios del marketing y la promoción de la industria. Estos ejemplos constituyen una nota de advertencia, una mayor transparencia no necesariamente resulta en una mejor salud pública.

Otro estudio de caso analiza las presiones contrapuestas: los derechos de privacidad de los participantes en los ensayos clínicos y los derechos de acceso público a la información sobre los ensayos de medicamentos para enfermedades raras (capítulo 9). Esta "falsa dicotomía" ignora los avances técnicos para mantener el anonimato y presenta a la divulgación de los datos como algo contrario a los intereses de los pacientes. De hecho, los afectados por enfermedades raras pueden beneficiarse de compartir la información, quizás más que otros grupos, por la gravedad de su situación de salud y a la necesidad de evitar la duplicación innecesaria de estudios cuando el número de participantes potenciales en los ensayos es muy reducido.

Dos análisis teóricos analizan por qué la transparencia no cambia necesariamente la práctica y por qué la lucha por el acceso público a la información científica ha sido tan difícil. Katherine Fierlbeck define la transparencia como "...no un simple objetivo de la política, sino más bien como una herramienta que se puede emplear en una contienda más amplia sobre la política y la influencia" (p 51).

La defensa eficaz de las políticas debe tener en cuenta la dinámica de poder subyacente y el modo en que los actores poderosos enmarcan el discurso. Por ejemplo, los conceptos pueden redefinirse de forma que su significado quede neutralizado. Cita la forma en que se han redefinido ampliamente los conflictos de intereses, incluyendo los "conflictos de intereses intelectuales", creando una distracción de la dinámica del poder: la financiación generalizada de los profesionales de la salud por parte de la industria.

Marc-André Gagnon vuelve a poner de relieve esta dinámica de poder en su análisis de la economía política de la influencia y la gestión del sector farmacéutico por fantasmas (personas que operan en la retaguardia, de forma anónima) (capítulo 8). Sostiene que las empresas farmacéuticas necesitan producir "los determinantes sociales del valor", influyendo y moldeando la forma de pensar de la comunidad en función de sus intereses, con el fin de maximizar la rentabilidad.

Esta economía política de la influencia suele estar oculta, y usa ejemplos como el uso que hacen las empresas farmacéuticas de las empresas de relaciones públicas para crear "activistas" a favor de la agenda de la empresa. Identificar y mapear cómo se genera esta influencia es clave para enfrentar cualquier desafío, y el acceso público a la ciencia va en contra de las estrategias corporativas que se centran en "producir selectivamente ignorancia a través de la no divulgación de los datos de los ensayos clínicos" (p 176).

Como destacan los autores de *Transparency, Power, and Influence in the Pharmaceutical Industry* (Transparencia, poder e influencia en la industria farmacéutica), revelar las estrategias corporativas de control social y las pruebas científicas que sustentan el uso de los medicamentos son pasos "necesarios, pero no suficientes" para encontrar soluciones a los sesgos corporativos indebidos en la investigación médica y en la política regulatoria.

Este libro ofrece un relato histórico detallado de los cambios de política que han logrado que se divulguen las pruebas científicas que anteriormente eran secretas. Como análisis detallado de las lecciones aprendidas en la lucha por la transparencia, es una lectura obligada para los activistas de la salud pública.

Referencias

1. Macleod S. A sunshine payment act for the UK. *BMJ* 2021; 374:n1900 doi:10.1136/bmj.n1900
2. Prescrire International. A Global Network: Medicines in Europe Forum. 2016 Nov [cited 2022 Jan 4]. Available from: https://english.prescrire.org/en/82/177/0/312/About.aspx
3. Goldacre B. What doctors don't know about the drugs they prescribe. *Youtube.* 2012 Jun [cited 2022 Jan 4]. Available from: https://www.ted.com/talks/ben_goldacre_what_doctors_don_t_know_about_the_drugs_they_prescribe

Las agencias reguladoras y el acceso a información independiente

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(3)

Tags: financiamiento de las agencias reguladoras de medicamentos, contribuciones de la industria a presupuestos de los reguladores, captación del regulador, independencia para la toma de decisiones

Maryanne Demasi ha publicado un artículo en el BMJ sobre la supuesta independencia de las agencias reguladoras y su dependencia económica de las industrias que deben regular [1]. Este estudio fue financiado por el BMJ, y el Cuadro adjunto ofrece un panorama general de los resultados.

Cuadro 1: Comparación de las agencias reguladoras de Australia, Europa, Reino Unido, Japón, EE UU y Canadá

	Australia TGA	Europa EMA	Reino Unido MHRA	Japón PMDA	EE UU FDA	Canadá HC
Presupuestos y tarifas						
Proporción del presupuesto que proviene de la industria⏲	96%	89%	86%	85%	65%	50.5%
Presupuesto total↟	AU$170m (£95m)	€386m (£331m)	£159m	¥29.1bn (£175m)	US$6.1bn (£5bn)	C$2.7bn (£1.7bn)
Transparencia, conflictos de interés y datos						
Proporción de miembros del comité para autorizar las vacunas covid-19 que declararon conflictos de interés de tipo financiero	50%	3%	32%	75%	<10%	0%
Conflictos de interés declarados que están disponibles al público	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No
El regulador recibe rutinariamente las bases de los datos de los pacientes	No	No	No	Yes	Yes	No
Autorizaciones de medicamentos						
Proporción de decisiones a favor de aprobar nuevos medicamentos (vs no aprobar)	94%	88%	98.5%	No declarado	69%^ 29%#	83%
Proporción de nuevos medicamentos aprobados a través de vías aceleradas en 2020	20%	50%	36%↟	26%	68%	16%

↟Los datos se refieren al año natural 2021 o al ejercicio fiscal 2020-2021.
⏲Muchas agencias regulan más allá de los productos médicos (por ejemplo, los alimentos); cuando ha sido posible (EE.UU., Canadá), hemos utilizado la proporción del presupuesto para medicamentos de uso humano.
EMA: Agencia Europea de Medicamentos; TGA: Therapeutic Goods Administration; HC: Health Canada; MHRA: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Agencia de Productos Farmacéuticos y Médicos)
- Las agencias siguen teniendo la capacidad de solicitar a los patrocinadores las bases de datos a nivel de paciente
- ^ Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA
- # Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos de la FDA

Entre los comentarios más relevantes de este artículo figuran los siguientes:

- El presupuesto de las agencias reguladoras es cada vez más dependiente de los pagos de la industria.
  - La FDA estuvo financiada por los contribuyentes hasta 1992, que es cuando se aprobó la ley de tarifas de usuario (PDUFA), que ahora también se aplican a los dispositivos médicos y a los productos genéricos. En 1993 recibió US$29 millones de la industria y en 2016 US$884 millones. El 65% del presupuesto de la FDA para la evaluación de medicamentos procede de las tasas de usuario que paga la industria.
  - En 1995, la industria financiaba el 20% del presupuesto de la EMA, en 2010 el 75% y ahora el 89%.
- De los seis reguladores, Australia es la agencia con la mayor proporción de presupuesto procedente de las tasas de la industria (96%); y en 2020-2021 aprobó más de nueve de cada diez solicitudes de comercialización de las empresas farmacéuticas. Los expertos han pedido una revisión completa de la estructura y función de la TGA (Australia), porque consideran que la agencia es demasiado cercana a la industria.
- Los académicos llevan décadas planteando dudas sobre la influencia de este tipo de financiación en las decisiones reguladoras, especialmente tras una serie de escándalos relacionados con medicamentos y dispositivos, como los opioides, los fármacos para el Alzheimer, los antivirales para la gripe, las mallas pélvicas, las prótesis articulares, los implantes mamarios y anticonceptivos, los stents cardíacos y los marcapasos. Un análisis realizado en EE UU de las tres décadas de PDUFA ha mostrado cómo la dependencia de los honorarios de la industria está contribuyendo al declive en los estándares de evidencia, perjudicando en última instancia a los pacientes.
- La preocupación por los conflictos de interés afecta a los funcionarios y a los grupos que asesoran a las agencias reguladoras:
  - varios expertos que formaban parte de los comités consultivos sobre la vacuna contra el covid 19 del Reino Unido y de EE UU tenían vínculos financieros con los fabricantes de vacunas, y los reguladores los consideraban aceptables.
  - Hay evidencia de que los asesores con conflictos de interés suelen favorecer al producto de la empresa con la que tienen vínculos financieros.
  - En Australia, el nombre de los miembros del Comité Asesor sobre Vacunas de la TGA se publica en el sitio web de la agencia. Sin embargo, los formularios para registrar los intereses financieros y no financieros pasados y vigentes no se hacen públicos.
- De las seis agencias reguladoras que se incluyeron en el estudio del BMJ, sólo los reguladores de medicamentos de Canadá no solicitan habitualmente el consejo de un comité independiente, y su equipo de evaluación es el único que está

completamente libre de conflictos de interés de tipo económico. Los reguladores europeos, japoneses y británicos publican la lista de miembros de los comités asesores con sus declaraciones de conflictos de interés completas en línea, es decir que son de acceso público, mientras que la FDA juzga los COI en cada reunión y puede conceder exenciones, que permiten la participación de miembros con conflictos.

- En la última década se han producido mejoras en la transparencia y accesibilidad a los datos de los ensayos. Tanto la EMA como Health Canada (HC) publican en su sitio web cantidades importantes de información clínica que les entregan los patrocinadores. La PMDA (Japón) publica resúmenes de datos no clínicos.

- La mayoría de las agencias reguladoras no utilizan los datos de cada paciente para hacer su propia evaluación, sino que se basan en los resúmenes preparados por el patrocinador del medicamento. Solo la FDA y la PMDA obtienen habitualmente las bases de datos de los pacientes, pero ninguno de ellos publica esa información de forma proactiva.

- En la actualidad, los seis reguladores ofrecen vías de aprobación acelerada que se utilizan en una proporción significativa de aprobaciones de medicamentos nuevos. En 2020, el 68% de las aprobaciones de medicamentos que se otorgaron en EE UU se procesaron a través de vías aceleradas, el 50% en Europa y el 36% en el Reino Unido. Los medicamentos que se han aprobado a través de esta vía tienen más probabilidades de ser retirados por razones de seguridad, más probabilidades de que se tenga que añadir una advertencia de caja negra, y más probabilidades de que el fabricante suspenda voluntariamente una o más formas de dosificación.

- La evidencia de eficacia que se requiere para las aprobaciones aceleradas es inferior a la que se exige en las aprobaciones regulares. Con frecuencia no se exigen medidas de impacto clínico del medicamentos, sino que basta con que se presenten medidas indirectas de impacto.

- Los críticos sostienen que la captura regulatoria no sólo se está viendo afectada por la forma en que se financian las agencias, sino también por su personal. La "puerta giratoria" ha hecho que muchos funcionarios de las agencias acaben trabajando o siendo consultores de las mismas empresas que regulan. Nueve de los diez ex comisionados de la FDA (2006 y 2019) pasaron a desempeñar funciones vinculadas a empresas farmacéuticas, y su undécimo y más reciente comisionado, Stephen Hahn, trabaja para Flagship Pioneering, una empresa que actúa como incubadora de nuevas empresas biofarmacéuticas.

- Más de una cuarta parte de los empleados de la FDA que aprobaron medicamentos contra el cáncer y hematología entre 2001 y 2010 dejaron la agencia y ahora trabajan o son consultores de empresas farmacéuticas.

- Ian Hudson, director ejecutivo de la MHRA del Reino Unido entre 2013 y 2019, ahora forma parte del consejo de la empresa de biotecnología Sensyne Health y es asesor principal de la Fundación Bill y Melinda Gates. Antes de incorporarse a la MHRA, Hudson ocupó varios puestos de responsabilidad en SmithKline Beecham.

- Los críticos sostienen que hay que hacer pequeños y grandes cambios estructurales para ayudar a restaurar la capacidad de los reguladores para tomar decisiones independientemente, libre de la influencia de la industria.

- Lexchin dice que los miembros de los comités asesores deberían revelar todos los conflictos de interés financiero, incluido el importe de los pagos; y la FDA debería explicar por qué estas personas no pueden ser sustituidas por alguien sin puntos de interés.

- Kesselheim afirma que la FDA debe analizar el proceso de aprobación acelerada. "Tiene que haber más claridad sobre los criterios de valoración y cuál es la base científica para elegir un criterio de valoración", y hay que asegurar que se completan oportunamente los estudios confirmatorios.

- Light afirma que es imposible que los médicos y los pacientes reciban evaluaciones imparciales y rigurosas de las agencias reguladoras. Sugiere que se creen organizaciones sin ánimo de lucro como el Instituto para la Calidad y la Eficiencia en la Asistencia Sanitaria de Alemania, que se creó para realizar evaluaciones de los medicamentos aprobados, independientes de la industria, rigurosas, imparciales y transparentes.

Documento Fuente

1. Demasi. M. From FDA to MHRA: are drug regulators for hire? *BMJ* 2022; 377:o1538 doi: https://doi.org/10.1136/bmj.o1538

Beneficio clínico y aprobación acelerada de medicamentos contra el cáncer en Estados Unidos, la Unión Europea, Suiza, Japón, Canadá y Australia *(Clinical Benefit and Expedited Approval of Cancer Drugs in the United States, European Union, Switzerland, Japan, Canada, and Australia)*

Thomas J. Hwang, Aaron S. Kesselheim, Ariadna Tibau, ChangWon C. Lee, and Kerstin N. Vokinger

JCO Oncology Practice, junio 2022
https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/OP.21.00909
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2022; 25(3)

Tags: Health Canada, FDA, EMA, TGA, PMDA, Swissmedic, autorización de medicamentos oncológicos, beneficios de productos para el cáncer, alargar la sobrevivencia, más aprobaciones sin beneficio clínico

Objetivo: Las agencias reguladoras han intentado acelerar la revisión de los medicamentos oncológicos nuevos y reducir los retrasos en su aprobación entre los diferentes países. Analizamos las tendencias en el tiempo que tardan las agencias en hacer la revisión reglamentaria y su asociación con el beneficio clínico que aportan los nuevos medicamentos contra el cáncer en seis

jurisdicciones: EE UU (FDA), Unión Europea (Agencia Europea de Medicamentos [EMA]), Suiza (Swissmedic), Japón (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency [PMDA]), Canadá (Health Canada) y Australia (Therapeutic Goods Administration).

Métodos: Estudiamos todos los oncológicos nuevos que se aprobaron en las seis jurisdicciones mencionadas, entre 2007 y 2020. Obtuvimos información de todos los programas de revisión acelerada aplicables, los tiempos totales de revisión regulatoria y, en el caso de los medicamentos que fueron primero aprobados por la FDA, el periodo de tiempo hasta la siguiente aprobación regulatoria. El beneficio clínico se evaluó mediante la Escala de Magnitud del Beneficio Clínico de la Sociedad Europea de Oncología Médica *(European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale)* y los estándares del Comité de Investigación del Cáncer de la ASCO. Se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para comparar la duración total de la revisión de los fármacos de alto y bajo beneficio clínico.

Resultados: Ciento veintiocho fármacos recibieron la aprobación inicial en al menos una de las seis jurisdicciones incluidas. La mayoría de los fármacos aprobados por la FDA (91%) y Health Canada (59%) calificaron para al menos un programa de aprobación acelerada en sus correspondientes jurisdicciones, en comparación con el 46% de las aprobaciones de la EMA y el 18% de las aprobaciones de la PMDA. La FDA fue el primer regulador en aprobar 102 (80%) medicamentos. Los retrasos en la presentación de solicitudes fueron responsables de una mediana del 20,2% (EMA) y hasta el 83,8% (PMDA) del tiempo transcurrido hasta la siguiente aprobación. No hubo asociación entre que el medicamento aportara un gran beneficio clínico y tiempos totales de revisión más cortos.

Conclusión: La mayoría de las nuevas terapias contra el cáncer fueron aprobadas en primer lugar por la FDA, y los retrasos en la presentación de las solicitudes regulatorias fueron la causa de retrasos sustanciales en la aprobación de los medicamentos contra el cáncer en otros países. Los organismos reguladores deberían dar prioridad a la revisión más rápida de los fármacos con alto beneficio clínico.

Articulo disponible en inglés en el enlace que aparece en el encabezado.

Nota de Salud y Fármacos. Una editorial [1] publicada en el mismo número de la revista añade que, aunque la velocidad de los tiempos de revisión de la FDA y el subsiguiente número de aprobaciones se ha ido acelerando, la proporción de medicamentos contra el cáncer que mejoran la supervivencia ha disminuido. Además, aunque otros países aprueban menos medicamentos que EE UU, las terapias disponibles tienden a ofrecer más beneficios para los pacientes. Por ejemplo, 48 de 78 fármacos (61,5%) recomendados por el Pan-Canadian Oncology Drug Review -el organismo nacional canadiense de evaluación de tecnologías sanitarias- demostraron un beneficio clínico sustancial según la Escala de Magnitud del Beneficio Clínico de la ESMO, en comparación con el 43,8% (46 de 105) de las aprobaciones otorgadas por la FDA en el mismo periodo.

Asimismo, aunque los tiempos de revisión son más largos en Europa, es más probable que se disponga de datos sobre la supervivencia global, lo que reduce considerablemente la incertidumbre sobre la magnitud del beneficio clínico. De hecho, la mediana del beneficio en la supervivencia que aportan los nuevos fármacos contra el cáncer en EE UU ha ido disminuyendo con el tiempo. En comparación con Canadá e Inglaterra, es menos probable que EE UU apruebe medicamentos basándose en datos de supervivencia global y, cuando lo hace, la mediana del beneficio de supervivencia es inferior a la de otros países.

Referencia

1. Jenei K. The Timing of Cancer Drug Approvals in the United States and Europe. JAMA Netw Open. 2022;5(6):e2216191. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.16191

Tiempos de aprobación de terapias contra el cáncer, velocidad de revisión y publicación de los ensayos pivotales que se usan para su registro en Estados Unidos y Europa, 2010-2019.

(Cancer Therapy Approval Timings, Review Speed, and Publication of Pivotal Registration Trials in the US and Europe, 2010-2019)

MP Lythgoe, A Desai, B Gyawali, et al.

JAMA Netw Open. 2022;5(6):e2216183. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.16183

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2022; 25(3)

Tags: FDA, EMA, terapias oncológicas, estudios poscomercialización, estudios confirmatorios, eficacia clínica, influencia de las decisiones de la FDA en otros países, precios de los medicamentos

Puntos clave

Pregunta: Cuando la FDA y la EMA aprueban una nueva terapia contra el cáncer ¿hay diferencias importantes en los plazos de aprobación y la velocidad de revisión?

Hallazgos: Este estudio transversal identificó 89 nuevas terapias oncológicas aprobadas tanto por la FDA como por la EMA entre 2010 y 2019. La FDA aprobó primero el 95% de las terapias, con una mediana de retraso en recibir el permiso de comercialización en Europa de 241 días.

Significado: Los hallazgos de este estudio sugieren que los pacientes de EE UU tienen acceso a las nuevas terapias oncológicas antes que los pacientes que residen en Europa.

Resumen

Importancia: Uno de los objetivos de las agencias reguladoras es garantizar que los pacientes tengan acceso a medicamentos seguros y eficaces en el momento oportuno, y esto reviste especial importancia en el ámbito de la oncología debido a la gran necesidad no cubierta de nuevas terapias. Las dos agencias reguladoras más importantes, la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), desempeñan un papel fundamental a nivel mundial, y con frecuencia otros reguladores nacionales siguen sus recomendaciones y aprobaciones.

Objetivo. Comparar las fechas en que se otorgaron los permisos de comercialización de las nuevas terapias oncológicas en EE UU y Europa durante la última década, y analizar y contrastar las actividades reguladoras de la FDA y la EMA en la aprobación de nuevos medicamentos contra el cáncer.

Diseño, entorno y participantes. Este estudio transversal revisó las bases de datos regulatorios de la FDA y la EMA para identificar las nuevas terapias oncológicas aprobadas tanto en EE UU como en Europa entre 2010 y 2019, y caracterizar los plazos de las actividades regulatorias. El análisis estadístico se realizó de enero a abril de 2022.

Principales resultados y medidas. Fecha de aprobación regulatoria, tiempo de revisión, presentación de la solicitud de comercialización, si se trata de una aprobación acelerada o autorización de comercialización condicional, y proporción de aprobaciones antes de que se publique un documento revisado por pares con los resultados de los ensayos pivotales.

Resultados. En total, entre 2010 y 2019 se aprobaron 89 nuevas terapias oncológicas en EE UU y Europa. La FDA aprobó 85 terapias oncológicas (95%) antes de que recibieran la autorización europea y 4 terapias (5%) después. La mediana (Rango Intercuartil RIQ en inglés IQR) de la demora en entregar el permiso de comercialización para las nuevas terapias oncológicas en Europa fue de 241 (150-370) días en comparación con EE UU. La mediana (RIQ) del tiempo de revisión fue de 200 (155-277) días para la FDA y de 426 (358-480) días para la EMA. Sesenta y cuatro nuevas solicitudes de licencia (72%) se presentaron primero a la FDA, frente a 21 (23%) a la EMA. Treinta y cinco terapias oncológicas (39%) fueron aprobadas por la FDA antes de la publicación del estudio pivotal, mientras que la EMA sólo aprobó 8 (9%) antes de que se publicaran los estudios.

Conclusión y relevancia. En este estudio transversal, las nuevas terapias oncológicas se aprobaron antes en EE UU que en la Unión Europea. La FDA recibió antes las solicitudes de licencia y tuvo tiempos de revisión más cortos. Sin embargo, se aprobaron más terapias antes de la publicación de los estudios que se incluyeron en las solicitudes de licencia, lo que genera dudas en los profesionales sobre la utilidad clínica y la seguridad de las terapias recién aprobadas.

Nota de Salud y Fármacos. Una editorial [1] publicada en la misma revista añade que si bien en EE UU se aprobaron más rápidamente los medicamentos que en Europa, también se retiraron más fármacos del mercado estadounidense. Por otra parte, como la FDA no exige que se terminen los estudios confirmatorios en los plazos estipulados, muchos fármacos permanecen en el mercado sin que se hayan confirmado sus beneficios. El Centro de Excelencia en Oncología de la FDA anunció recientemente el Proyecto FrontRunner, una iniciativa para abrir el programa de aprobación acelerada a otros tratamientos y ha reconocido la necesidad de mejorar la recopilación de datos posteriores a la comercialización.

Las vías de revisión acelerada que utiliza la FDA reducen los estándares de aprobación, y las repercusiones de estas prácticas en otros países están infravaloradas, algunos reguladores han dicho que les resulta difícil tomar decisiones contrarias a las de la FDA. Los países de ingresos bajos y medios suelen confiar en las evaluaciones de seguridad y eficacia de la FDA, una práctica que se denomina dependencia regulatoria extranjera. Por tanto, los altos niveles de incertidumbre que tolera la FDA se trasladan a otros países, muchos de ellos sin capacidad reguladora para retirar los medicamentos en caso de que surja evidencia contradictoria.

El que los medicamentos se comercialicen primero en EE UU también podría contribuir a aumentar los precios en otros países, pues EE UU está dispuesto a pagar precios más altos, y los otros países deben negociar teniendo en cuenta los precios de los medicamentos que fueron diseñados para el mercado estadounidense. Además, las empresas son conscientes de que los precios en EE UU se incluyen en los cálculos de los precios internacionales de referencia. Por lo tanto, al someterse primero en EE UU, el precio medio en la cesta de países de referencia aumenta, elevando directamente los precios a nivel mundial.

Las agencias reguladoras tienen la difícil tarea de equilibrar el acceso temprano de los pacientes a los nuevos tratamientos y garantizar que las terapias sean eficaces y seguras. Sin embargo, los tiempos de revisión y las aprobaciones más rápidas no son motivo de celebración; lo son los mejores resultados para los pacientes. En otras palabras, calidad sobre cantidad.

Referencia

1. Jenei K. The Timing of Cancer Drug Approvals in the United States and Europe. JAMA Netw Open. 2022;5(6):e2216191. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.16191

Análisis descriptivo de los resultados de las inspecciones de buenas prácticas clínicas de la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos. *(Descriptive Analysis of Good Clinical Practice Inspection Findings from U.S. Food and Drug Administration and European Medicines Agency)*

JW Sellers, CM Mihaescu, K Ayalew, et al.

Ther Innov Regul Sci. 2022 May 24. doi: 10.1007/s43441-022-00417-w.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35610469/
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2022; 25(3)

Tags: Vigilancia de la bioinvestigación; Investigador clínico; Inspección de buenas prácticas clínicas; Resultado de la inspección; Patrocinador.

Resumen

Antecedentes: La FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han estado colaborando en las inspecciones de buenas prácticas clínicas (BPC) desde septiembre de 2009. Las dos agencias utilizan marcos regulatorios diferentes para hacer la

supervisión de las BPC. No se ha informado ninguna evaluación sistemática de los resultados de las inspecciones de BPC.

Métodos: Se identificaron las inspecciones realizadas por ambas agencias a investigadores clínicos, patrocinadores y organizaciones de investigación por contrato en el contexto de las solicitudes de comercialización presentadas entre 2009 y 2015 que incluyeron datos de los mismos ensayos. Agrupamos los hallazgos de las inspecciones según las áreas de deficiencias. Revisamos y comparamos estos hallazgos y calculamos la tasa de concordancia para cada área de deficiencia.

Resultados: Veintiséis centros de investigación clínica y 23 patrocinadores/organizaciones de investigación por contrato fueron inspeccionados por ambas agencias en apoyo de 31 solicitudes de comercialización durante este período. En el caso de la FDA, los hallazgos más frecuentes en materia de BPC fueron las deficiencias relacionadas con la adherencia a los protocolos durante las inspecciones a los investigadores clínicos, y los problemas de gestión de los ensayos durante las inspecciones de patrocinadores/ organizaciones de investigación por contrato. En el caso de la EMA, las deficiencias relacionadas con la documentación (incluyendo el archivo maestro del ensayo) fueron los hallazgos más frecuentes tanto en las inspecciones a los investigadores clínicos como en las que se hicieron a patrocinadores/organizaciones de investigación por contrato. Hubo una alta concordancia entre las dos agencias, de aproximadamente el 90%,para las deficiencias relacionadas con la adherencia a los protocolos en las inspecciones a los investigadores clínicos y para la gestión de los ensayos en las inspecciones a los patrocinadores/organizaciones de investigación por contrato. Hubo una tasa de concordancia de aproximadamente el 70% para las deficiencias en la documentación en las inspecciones de BPC a los investigadores clínicos y a los patrocinadores/organizaciones de investigación por contrato.

Conclusión: Los hallazgos durante las inspecciones de BPC de las 49 inspecciones que hicieron tanto la EMA como la FDA a los investigadores clínicos y a los patrocinadores/ organizaciones de investigación por contrato fueron comparables, lo que apoya el que ambas agencias sigan colaborando en las inspecciones de BPC.

Cómo promover una revolución en oncología

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25 (3)

Tags: innovar en oncología, medir lo que importa a los pacientes, diseños inapropiados en la investigación oncológica, permisos de comercialización inmerecidos, tratamientos oncológicos de bajo valor, exageración de beneficios de los medicamentos, tratamientos tóxicos, sesgos de publicación, avanzar la ciencia, beneficiar al paciente oncológico

La revista Nature Medicine ha publicado un artículo muy interesante sobre la crisis de la investigación en oncología y algunas propuestas de solución, lo resumimos a continuación [1]. Como sabemos, el impacto de las terapias oncológicas se ha exagerado y con frecuencia los ensayos clínicos no miden lo que en realidad importa a los pacientes.

La comunidad oncológica tilda de "revolucionarios" los resultados de estudios oncológicos de un solo brazo, los que solo presentan datos observacionales e incluso los procedentes de modelos animales; y muchos de los ensayos clínicos aleatorios también tienen problemas metodológicos (priorizan la significancia estadística por encima de la significancia clínica, utilizan brazos control inapropiados, estudios de no inferioridad, análisis de subgrupos, y criterios de valoración indirectos. Inscribir a los pacientes en estudios de poco valor impide que puedan participar en otros estudios mejor diseñados y más prometedores. Los autores afirman que se requiere un cambio de paradigma en la educación, el diseño de la investigación, y la atención oncológica (Ver Cuadro 1).

Entre las amenazas a la medicina basada en la evidencia los autores mencionan:

- El abandono de los ECA (por ejemplo, cuando se aprueba la comercialización de medicamentos con estudios de un solo brazo, o utilizando estudios observacionales).
- Uso de brazos control inapropiados (controlar con placebo o con un tratamiento obsoleto cuando hay tratamientos mejores).
- Utilizar como criterios primarios de valoración medidas indirectas (como tasas de respuesta, o sobrevivencia libre de progresión).
- Criterios de inclusión demasiado estrictos (los participantes no representan a la población objetivo).
- Estudios de no inferioridad mal justificados.
- Estudios con diseño cruzado inapropiado.
- Terapias inapropiadas al concluir el protocolo.
- Censuras a la información (por ejemplo, los pacientes podrían retirarse del estudio por los efectos secundarios o porque no perciben beneficio).
- Análisis de subgrupo que no se habían programado pueden aportar resultados que son falsos positivos.
- Quitarle importancia a la toxicidad (utilizando términos como manejable o tolerable.
- Sesgo en la publicación de resultados (no publicar los ensayos negativos).
- Publicación de artículos escritos por personas con conflictos de interés.

Cuadro 1: Problemas y soluciones a la educación, la investigación, las políticas oncológicas y los servicios de oncología

Educación	
Los oncólogos clínicos no están formados para hacer evaluaciones críticas	Incluir más medicina basada en la evidencia y pensamiento crítico en la formación de oncólogos
Los cursos de formación continuada promueven la exageración de los resultados de los ensayos clínicos	Organizaciones sin ánimo de lucro deberían ser responsables de la formación continuada
Los pacientes aceptan servicios de baja calidad	Lograr que una organización independiente eduque a los pacientes en medicina basada en la evidencia, en las herramientas para medir el valor de las terapias, y en los criterios de valoración
Los medios de comunicación contribuyen a exagerar los resultados	Educar a los periodistas en los principios de la medicina basada en la evidencia y evaluación crítica. Las organizaciones profesionales y los investigadores no deben exagerar los resultados en sus comunicados de prensa
La investigación de mala calidad influye en la práctica	Los editores de las revistas deben asegurar de que las publicaciones no exageran y están libres de sesgo. Se deben minimizar los conflictos de interés, no basta con declararlos. Los CEI y los financiadores no deben facilitar los estudios que aportan poco valor y están mal diseñados
Investigación y política	
Los ensayos clínicos no responden a las necesidades de los pacientes y se diseñan para promover pequeños cambios en criterios de valoración indirectos	Hay que involucrar a los pacientes en los diseños de los ensayos, y se debería educar a algunos pacientes sobre las ventajas y desventajas de algunos diseños. Hay que invertir en grupos de investigación colaborativos para que se adueñen de la agenda de investigación, que no debe estar en manos de la industria
Más fondos para hacer investigación que requiere alta tecnología y tratamientos sofisticados que para estudiar tratamientos más sencillos y baratos	Hay que cambiar la forma en que se financia la investigación
Los estándares para la aprobación de medicamentos se han debilitado	Obligar a completar los estudios de poscomercialización cuando se otorga una aprobación acelerada, involucrar a pacientes en los diseños de los ECA y, al aprobar un medicamento, tener en cuenta su impacto clínico en lugar de la significancia estadística
Las guías clínicas podrían estar sesgadas	Asegurar que los que elaboran las guías clínicas no tienen conflictos de interés con la industria e incluir a pacientes en los comités que las elaboran
Los precios de los oncológicos son insostenibles	Los precios deberían estar basados en su valor (Nota de SyF: SyF considera que los precios deben estar basados en los costos de producción con un margen de ganancia)
Los cabilderos de la industria ejercen presión indebida en las políticas oncológicas	Los legisladores y el público deben pensar en formas de mitigar esa influencia
Prestación de servicios	
Los pacientes oncológicos reciben tratamiento hasta que mueren	Promover y educar en los servicios al final de la vida
Los médicos recetan tratamientos de eficacia marginal y poco valor	Educar en la forma de escoger tratamientos sabiamente, así como en evitar sabiamente otros medicamentos

Se prescriben medicamentos que aportan pocos beneficios y acarrean riesgos y altos costos	Compartir con los pacientes los riesgos y beneficios de los tratamientos, así como su costo. Al final de su entrenamiento, los oncólogos deben recibir formación en economía de la salud.

Un reto importante es que casi todos los ECA de oncología están financiados por la industria farmacéutica, que no tiene incentivos para financiar ensayos de terapias o estrategias poco costosas.

Los países de ingresos bajos y medios deben dar prioridad a los ensayos que aborden los cánceres que son relevantes en el contexto local y testar las intervenciones que se podrían implementar de forma viable en un entorno de bajos recursos. Entre los ejemplos de ensayos que podrían resultar en terapias poco costosas los autores mencionan las siguientes: probar el papel de la resección del tumor primario en el cáncer metastásico; probar la no inferioridad de una duración más corta de las terapias adyuvantes; y probar la reutilización de fármacos en los tumores sólidos. Los resultados de estos ensayos podrían cambiar inmediatamente la práctica clínica en todos los sistemas de salud, independientemente de la situación económica.

Los ensayos de nuevos fármacos deberían utilizar los criterios de valoración que importan a los pacientes: la supervivencia global y la calidad de vida. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia sin progresión sólo se deberían utilizar si se ha demostrado que son sustitutos válidos de la supervivencia global y la calidad de vida.

Debería haber más inversión en grupos colaborativos para hacer ECA con fondos públicos que prioricen que los nuevos productos aporten beneficios significativos para los pacientes. Esto garantizará una cartera de investigación que equilibre mejor los ensayos de la industria que implementan las organizaciones de investigación por contrato (CRO).

La aprobación de los nuevos medicamentos no se debe basar en datos de la práctica clínica (real world data), y se deben retirar del mercado los productos aprobados por la vía acelerada que no obtienen resultados positivos en los estudios confirmatorios. Lamentablemente esto no sucede, a pesar del fracaso de los ensayos confirmatorios, en 2021, el Comité Asesor de Medicamentos Oncológicos de la FDA. votó a favor de mantener en el mercado cuatro de los seis medicamentos aprobados por la vía acelerada.

Se deberían evitar los tratamientos que solo aportan beneficios mínimos o marginales. La mayoría de los pacientes sobrestiman los posibles beneficios del tratamiento. Al final de su vida, el tiempo de los pacientes es muy valioso y se debe evitar que lo pierdan sumándose a protocolos de investigación o a recibir tratamientos que no les aportarán beneficios.

Los grupos profesionales relacionados con la oncología podrían liderar esta revolución. La adopción de "Choosing Wisely" por parte de la Sociedad Americana de Oncología Clínica [2], el Marco de Valores de la Sociedad Americana de Oncología Clínica [3] y la Escala de Magnitud del Beneficio Clínico de la Sociedad Europea de Oncología Médica [3] son ejemplos de iniciativas importantes en este contexto.

Documento Fuente

1.Gyawali B, Booth CM. Cancer treatments should benefit patients: a common-sense revolution in oncology. *Nat Med* 28, 617–620 (2022). https://doi.org/10.1038/s41591-021-01662-6

Otras referencias

2. Schnipper, L. E. et al. J. Clin. Oncol. 30, 1715–1724 (2012).
3. Schnipper, L. E. et al. J. Clin. Oncol. 33, 2563–2577 (2015).
4. Cherny, N. I. et al. Ann. Oncol. 28, 2340–2366 (2017).
5. Gyawali, B. et al. ESMO Open 6, 100117 (2021).
6. Abola, M. V. & Prasad, V. JAMA Oncol. 2, 139–141 (2016).
7. Abola, M. V. & Prasad, V. Mayo Clin. Proc. 91, 1668–1670 (2016).
8. Del Paggio, J. C. et al. JAMA Oncol. 7, 728–734 (2021).
9. Sharma, S. et al. J. Natl. Compr. Canc. Netw. https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.7016 (2020).
10. Del Paggio, J. C. et al. Lancet Oncol. 18, 887–894 (2017).
11. Del Paggio, J. C. et al. Ann. Oncol. 28, 157–162 (2017).
12. Gyawali, B. et al. Lancet Oncol. 19, 288–290 (2018).
13. Gyawali, B. et al. Nat. Cancer 1, 142–145 (2020).
14. Raphael, M. J. et al. Nat. Rev. Clin. Oncol. 17, 271–272 (2020).
15. Booth, C. M. et al. Nat. Rev. Clin. Oncol. 16, 312–325 (2019).
16. Gyawali, B. et al. Br. Med. J. 374, n1959 (2021).
17. Gyawali, B. et al. Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book 39, 374–387 (2019).
18. Hoffmann, T. C. & Del Mar, C. JAMA Intern. Med. 177, 407–419 (2017).
19. Smith, T. J. & Hillner, B. E. N. Engl. J. Med. 364, 2060–2065 (2011).
20. Weeks, J. C. et al. N. Engl. J. Med. 367, 1616–1625 (2012).
21. Hoffmann, T. C. & Del Mar, C. JAMA Intern. Med. 175, 274–286 (2015).
22. Fundytus, A. et al. JAMA Oncol. 7, 1757–1758 (2021).
23. Schnipper, L. E. et al. J. Clin. Oncol. 30, 1715–1724 (2012).
24. Schnipper, L. E. et al. J. Clin. Oncol. 33, 2563–2577 (2015).
25. Cherny, N. I. et al. Ann. Oncol. 28, 2340–2366 (2017).

América Latina

Regulación, fijación de precios y reembolso de medicamentos en Brasil

(Medicines regulation, pricing and reimbursement in Brazil)

AM Ivama-Brummell, D Pingret-Kipman, PG Louly, et al.

Rev Bras Farm Hosp Serv Saude. 2022;131:0769. DOI: 10.30968/rbfhss.2022.131.0769.
https://rbfhss.org.br/sbrafh/article/download/769/647
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2022; 25(3)

Brasil es un país de renta media-alta con un alto índice de desarrollo humano (IDH): 0,765 (2019). El Sistema Único de Salud (SUS) es un sistema universal y descentralizado, gratuito en el punto de atención, aunque el 27% de los brasileños tienen un seguro médico complementario voluntario. Los medicamentos

se suministran gratuitamente a través del Sistema Único de Salud (SUS), aunque para algunos productos se exige copago.

Alrededor del 87% del gasto total en medicamentos y dispositivos médicos es gasto de bolsillo, lo que pone de manifiesto la importancia de la regulación de los precios. El permiso de comercialización y la aprobación del precio máximo son requisitos obligatorios para la comercialización de los medicamentos. Las políticas de precios incluyen la aprobación del precio máximo, la regulación de los márgenes de beneficio, la exención de impuestos, el ajuste anual de los precios y un descuento obligatorio para las compras públicas y los procesos para exigir el cumplimiento de las normas.

La fijación de precios de los nuevos medicamentos tiene en cuenta la situación de la patente y el beneficio terapéutico que aportan. Se establece a partir de una evaluación de la tecnología sanitaria y de los precios de referencia externos o internos, ya que para establecer los precios de los medicamentos con principios activos en el mercado se utilizan los precios internos de referencia. El precio máximo de los genéricos no debe superar el 65% del precio de referencia.

Los precios máximos aprobados y los precios de compra pública están disponibles públicamente.

Para la incorporación de medicamentos y otras tecnologías al SUS Brasil se utiliza un proceso de toma de decisiones basado en el valor que aportan estos productos. En este momento se está trabajando en hacer una evaluación de la situación actual, ver cómo se puede mejorar la participación de los pacientes en la toma de decisiones y en la reevaluación de las tecnologías.

Como sistema descentralizado, el Ministerio de Salud, los estados y los municipios adquieren medicamentos, según su nivel de responsabilidad. Las políticas de precios y reembolsos, incluida una política consolidada de genéricos, han sido importantes para promover la transparencia, la previsibilidad y la estabilidad de los precios, contribuyendo a su vez a la contención de costes y al acceso. Entre los retos actuales se encuentran los elevados índices de judicialización, los medicamentos con precios excesivos que no se corresponden con sus beneficios clínicos, la ausencia de disposiciones para la revisión de los precios y los problemas relacionados con la gobernanza y las políticas.

Para hacer frente a estos retos, los autores hacen tres recomendaciones principales. La primera: mejorar la gobernanza regulatoria, la segunda: incentivar el desarrollo y promover el acceso a medicamentos en base a mayor evidencia, que aporten beneficios clínicos adicionales a los existentes y que tengan precios justos, y la tercera: aumentar la concienciación de las partes interesadas, evitar la judicialización y minimizar su impacto; contribuir a cerrar la brecha entre la innovación y el acceso a los medicamentos.

Puede leer el artículo completo en portugués en el enlace que aparece en el encabezado

Europa

Agencia Europea de Medicamentos: reiteradas fallas opacan la política de transparencia

Rev Prescrire 2022; 42 (460):136-146
Traducido por Marcela Rodríguez, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25 (3)

Tags: EMA, transparencia en la información, divulgación de datos de ensayos clínicos, respuesta a solicitudes de información, secretismo, informes de ensayos clínicos, CSR, análisis de datos de ensayos clínicos, agencias reguladoras, PSUR, demandas judiciales para evitar la divulgación de la información, litigios, defensor del pueblo

- Hasta fines del 2010, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se negó a divulgar documentos importantes – que contenían información clínica elaborada por empresas farmacéuticas, lo que no es coherente con el derecho a acceder a los documentos administrativos que rige en la Unión Europea. Prescrire y un grupo de investigadores daneses que desde que se constituyó la Agencia en 1995 han estado solicitando documentos a la EMA de forma regular, denunciaron con éxito a la EMA ante el Defensor del Pueblo Europeo. En 2011 EMA se comprometió a establecer una nueva política de transparencia.

- A juzgar por las respuestas a las solicitudes de acceso a documentos de Prescrire, la EMA fue más transparente. Sin embargo, persistió el secreto en algunos apartados, y a lo largo de los años se fue haciendo más evidente. En la actualidad, se puede divulgar la identidad de los solicitantes, como Prescrire, a la empresa farmacéutica que elaboró el documento solicitado. La EMA ha establecido una serie de procedimientos que han incrementado considerablemente los tiempos de respuesta: un mecanismo de espera; la entrega por etapas de los documentos a lo largo de varios meses; y una demora para permitir que las empresas farmacéuticas entablen acciones legales si no están de acuerdo con la divulgación de los documentos.

- Cuando las empresas farmacéuticas han interpuesto casos frente a los tribunales europeos para evitar que la EMA divulgue documentos relacionados con los permisos de comercialización, la EMA se ha negado a proporcionar los documentos solicitados por Prescrire, aludiendo a dichos procesos legales, aun cuando nuestras solicitudes no estuvieran relacionadas con esos casos.

- Mientras la EMA hacía todo lo posible por cumplir con su obligación de garantizar transparencia, surgieron signos de preocupación relacionados con la implementación de su política de divulgación “proactiva”. De manera espontánea, en 2016, la EMA comenzó a divulgar gran cantidad de información clínica proveniente de las solicitudes de permisos de comercialización. Sin embargo, este importante avance se vio opacado por haber otorgado a las empresas farmacéuticas la posibilidad de censurar (es decir, tachar)

grandes secciones de estos documentos antes de su divulgación, algunas de las cuales incluían información clínica proveniente de los informes de estudios clínicos.

- Los ciudadanos europeos tienen derecho a acceder a la información que se incluye en las solicitudes de permisos de comercialización. Es un derecho que permite proteger mejor a los pacientes.

- Los fallos de la EMA justifican una investigación oficial para analizar sus causas y permitir que los Miembros del Parlamento Europeo tomen las medidas adecuadas: asegurar que la EMA reciba los recursos adicionales que necesite para cumplir con sus obligaciones de transparencia; una estricta supervisión y un seguimiento minucioso de la información que tachan las empresas en los documentos que se divulgan; además de prestar especial atención a los solicitantes independientes de la industria farmacéutica, tales como Prescrire.

Se sabe que las agencias reguladoras de medicamentos ocultan información. Sus razones son conocidas y entre ellas se pueden citar: una débil cultura de transparencia y una débil política de transparencia, personal insuficiente, extremada precaución por temor a las acciones legales que puedan entablar las empresas farmacéuticas, y la falta de supervisión política o institucional para que las agencias puedan cumplir con sus obligaciones relacionadas con la transparencia [1]. No obstante, el derecho de acceso a documentos en posesión de instituciones europeas es un principio general de la ley de la Unión Europea (UE) [2]. Se supone que las instituciones europeas se rigen por una política de transparencia, y sólo en casos excepcionales dejan de divulgar la información [3]. El Reglamento Europeo exige que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se adhiera a estos principios [4].

Las respuestas de la EMA a las solicitudes de información de Prescrire dan idea de su nivel de transparencia. En nuestra primera evaluación que abarcó el período 2005-2008, la EMA se había comportado de manera particularmente reservada con Prescrire, al negarse de manera sistemática a divulgar documentos importantes que contenían información clínica elaborada por empresas farmacéuticas [5].

Esta situación ¿mejoró durante la década del 2010?

2010: El secretismo de la EMA en su punto máximo

Durante la década del 2000-2010, Prescrire participó activamente en el desarrollo de una disposición que mejoró la transparencia de las agencias reguladoras de medicamentos de la UE [6]. Cuando esta disposición entró en vigor, Prescrire comenzó a solicitar manera regular información clínica adicional a la EMA para realizar sus evaluaciones, en particular sobre los efectos adversos detectados tras haber otorgado el permiso de comercialización. Estas evaluaciones se hacían con el objetivo de ofrecer mejor información a los profesionales de la salud que están suscritos a Prescrire y así proteger mejor a los pacientes [5].

Rechazo a la divulgación de documentos importantes sobre los efectos adversos. La ley exige que los titulares de los permisos de comercialización envíen informes periódicos actualizados sobre la seguridad de sus medicamentos (en inglés PSUR Periodic safety update reports). El PSUR reúne los datos recolectados a nivel mundial sobre los efectos adversos de un medicamento durante un período determinado (a). Los PSUR se envían a la EMA, y luego son evaluados por los expertos designados de entre las agencias reguladoras de medicamentos de los estados miembros de la UE [7]. Durante el período 2008-2010 solicitamos a la EMA varios PSUR. La EMA se negó a divulgar los informes durante dicho período [8]. También se negó a enviar maquetas o fotos de los embalajes de varios medicamentos (cajas, etiquetas y folletos para los pacientes). Estos documentos permiten que Prescrire pueda evaluar la calidad y la seguridad del embalaje, y así prevenir errores en el uso de la medicación [8,9].

El lamentable caso de rimonabant. En 2006, la UE autorizó el uso de *rimonabant* para ayudar a los pacientes obesos y con sobrepeso a perder peso. Unos años más tarde, fue retirado del mercado por sus efectos adversos neuropsiquiátricos (depresión y pensamientos suicidas) [10]. Mientras estuvo en el mercado, solicitamos a la EMA el informe detallado que había elaborado la agencia reguladora de medicamentos sueca, incluyendo la evaluación del PSUR sobre *rimonabant*. Como Suecia fue el país de la UE que se responsabilizó de evaluar este medicamento para la UE, la agencia reguladora de medicamentos sueca era la fuente más relevante de información sobre el análisis de los datos de evaluación [5]. La EMA nos envió dicho informe, pero se había eliminado (tachado) el equivalente de 61 de las 68 páginas [5,8]. En los intercambios de correos electrónicos, antes de que nos enviaran dicho informe tachado, la EMA dio a entender que hubieran preferido enviarnos su propio informe, que estaba basado en el informe sueco [9]. Sin embargo, nosotros queríamos consultar el informe original.

Otros rechazos que provocaron denuncias ante el Defensor del Pueblo Europeo. La EMA se negó a enviar a Prescrire el informe europeo que el tribunal supremo administrativo de Francia, the Conseil d'Etat, había utilizado para sustentar su sentencia de revocar la decisión la agencia reguladora de medicamentos francesa (Afssaps, que posteriormente pasó a ser ANSM) de suspender el permiso de comercialización del *ketoprofeno* debido a sus graves efectos adversos en la piel. La EMA también se negó a compartir información sobre la combinación *dextropropoxifeno + paracetamol*, que fue posteriormente retirada del mercado europeo [8]. La EMA rechazó ambas solicitudes porque se estaba haciendo una evaluación europea (nos referiremos a ello más adelante) [9].

A raíz de estos rechazos, Prescrire denunció a la EMA en cinco oportunidades ante el Defensor del Pueblo en agosto 2010. En sus denuncias adujo falta de transparencia y mala administración [8]. El Defensor del Pueblo Europeo es el órgano de la UE que investiga las denuncias a instituciones y agencias europeas, tales como la Comisión Europea y la EMA. Dichas denuncias acaban de "manera amistosa" o el Defensor del Pueblo hace alguna recomendación a la institución. El Defensor del Pueblo Europeo puede iniciar una investigación para que los Miembros del Parlamento Europeo (MEPs) puedan tomar las medidas correspondientes (b) [11].

Fines de 2010: El Defensor del Pueblo llama la atención a la EMA. En 2007, la EMA impidió el acceso de investigadores del Nordic Cochrane Center de Dinamarca a los informes de los estudios clínicos (CSRs según sus siglas en inglés) de dos medicamentos para perder peso, *orlistat y rimonabant.* Dicha institución realiza evaluaciones sistemáticas de publicaciones científicas [12]. Las empresas farmacéuticas entregan los informes de los estudios clínicos a la EMA para respaldar las solicitudes de permisos de comercialización. Estos documentos contienen información muy detallada que permite identificar el sesgo metodológico, que no sería evidente en los resúmenes que la EMA difunde. Cuando se otorgan los permisos de comercialización por primera vez, se tienen en cuenta los documentos que poseen la información más detallada sobre el medicamento, especialmente sobre los efectos adversos [13].

La intención de la EMA de negarse a divulgar estos informes tuvo como objetivo proteger los intereses comerciales de las empresas farmacéuticas que los elaboraron, y prevenir el hipotético riesgo de que un competidor pudiera utilizar dicha información para elaborar un medicamento similar. Los investigadores daneses no aceptaron dicho argumento y presentaron una denuncia ante el Defensor del Pueblo Europeo [12]. El Defensor del Pueblo alegó que el argumento de que la divulgación de estos estudios clínicos podía perjudicar los intereses comerciales de las empresas era infundado. El Defensor del Pueblo basó su decisión en: el principio general de la ley de la UE que ofrece un acceso público amplio a los documentos en poder de las instituciones europeas, el Reglamento Europeo 1049/2001 que permite el acceso a los documentos administrativos, y a la jurisprudencia [12].

2011 a 2017. La transparencia mejora, pero aún hay partes oscuras.
La decisión del Defensor del Pueblo Europeo de 2012 provocó que la EMA reconsiderara su perspectiva sobre las excepciones al derecho de acceso a los documentos, y modificara su política de transparencia [9,14]. La Agencia nos envió los PSUR que le solicitamos. En un mensaje de 2013 enviado en respuesta a nuestras denuncias, el Defensor del Pueblo recomendó que la EMA nos enviara la información sobre el embalaje que les habíamos solicitado [15].

Una política de acceso a los documentos que se solicitan (Política 0043). Como resultado de la decisión del Defensor del Pueblo con relación la denuncia de los investigadores daneses, la EMA redactó su primera política de transparencia, que seguía estando vigente a comienzos de 2022. Esta política, llamada Política 0043, incluye las normas que la EMA pretende aplicar para permitir el acceso a los documentos que posee.

La EMA precisó dos tipos de informes. El primero incluye los documentos con información clínica relacionada con las evaluaciones europeas, tales como los PSUR y los informes de estudios clínicos, además de los documentos elaborados por la misma agencia. Por ejemplo, las evaluaciones de un PSUR o de una solicitud de permiso de comercialización. Estos documentos que contienen información clínica se consideran “divulgables”. Entre dichos documentos se pueden incluir los documentos que Prescrire solicita habitualmente. Un segundo tipo de informes se refiere a una lista de documentos que no incluyen información clínica y que se relacionan con las actividades internas desempeñadas por la EMA. Algunos de esos documentos contienen información que se puede divulgar y otros contienen información que no se puede divulgar [14].

En general, una mejora considerable. A Comienzos de 2011, en general, observamos una mejoría considerable en las respuestas de EMA a nuestras solicitudes. La agencia entregó casi todos los documentos y otras informaciones que le solicitamos (aproximadamente 40 por año).

La mayoría de nuestras solicitudes de información eran resoluciones poscomercialización, sobre las cuales la EMA publica poca información, y se basan en las conclusiones del Comité que Autoriza la Comercialización (Comité de Medicamentos de Uso Humano, en inglés CHMP Committee for Medicinal Products for Human Use) o en las evaluaciones de su Comité para la Evaluación de Riesgo en Farmacovigilancia (en inglés Pharmacovigilance Risk Assessment Committee PRAC).

Para citar algunos ejemplos: solicitamos el informe, que no se había divulgado, de la evaluación que ocasionó que se tomara la decisión de ampliar el uso de *duloxetina* (Cymbalta) para incluir a los niños con problemas generalizados de ansiedad, una modificación que se incluyó en la sección de “Posología” de la descripción de las características del producto (SPC según sus siglas en inglés) [16]. Solicitamos el informe de la evaluación del PRAC de los PSUR de la *pentoxiverina* [17]. Solicitamos varios PSUR, por ejemplo: uno sobre *melatonina* (Circadin) para un artículo que estábamos preparando sobre el riesgo de angioedema [18]. Además, solicitamos un informe de evaluación del PRAC en relación con un indicador de seguridad que sugiere exceso de mortalidad por consumo *selexipag* (Uptravi) [19].

En algunas ocasiones solicitamos documentos que se habían escrito antes de otorgar el permiso de comercialización, como, por ejemplo, un informe sobre un estudio clínico sobre la *defibrotida* (Defitelio) un medicamento autorizado para tratar la enfermedad hepática veno-oclusiva, cuya aprobación se basó en información muy limitada [20].

La EMA también genera evaluaciones para homologar los antiguos permisos de comercialización en toda Europa [21]. En Francia, en algunas ocasiones, estos procesos resultaron en nuevas indicaciones. Hemos solicitado y recibido, con regularidad, informes que no se habían divulgado en relación con estos procedimientos. Este fue el caso de la *cefuroxina*, por ejemplo [22].

Antes del lanzamiento de la versión pública de la base europea de datos de farmacovigilancia, Eudra Vigilance, recibíamos listas de informes sobre los efectos adversos de los medicamentos, por ejemplo: informes sobre *tiocolchicósido* o errores en la administración de medicamentos. Por ejemplo, errores que afectan las técnicas de vacunación [7,23]. Además, recibimos numerosos artículos de embalaje [24].

Muchos menos rechazos, pero sigue habiendo indicadores preocupantes. En mayo de 2011, la EMA se negó a enviar información a Prescrire sobre el riesgo asociado con el uso de *pioglitazona* (Actos) de desarrollar cáncer de vejiga, porque proporcionar esa información podía influir en las conclusiones

de la evaluación que la EMA estaba realizando del balance entre los daños y los beneficios de dicho medicamento [25]. La negativa de la EMA se basó en la excepción a la divulgación que figura en el artículo 4.3 del Reglamento 1049/2001 para casos "*en que la institución no ha tomado una decisión (…) y la divulgación de un documento socavará gravemente el proceso de toma de decisiones de la institución*". Durante el mismo período, la agencia reguladora de medicamentos de Francia nos envió tres informes sobre cáncer de vejiga y un estudio realizado por el seguro de salud de Francia que confirmaban un pequeño riesgo de desarrollar cáncer de vejiga por el uso de este medicamento [25]. La evaluación de la EMA sobre la *pioglitazona* tardó nueve meses, de marzo a diciembre de 2011, y durante este periodo Prescrire no pudo acceder a los informes recabados por la EMA [26,27].

Además, haciendo referencia a un proceso en curso, la EMA se negó a enviarnos los informes relacionados con una evaluación para establecer el riesgo para vida del uso de la combinación *dextropropoxifeno + paracetamol* (Di-Antalvic), lo que constituyó uno de los motivos de nuestra denuncia de 2010. En 2013, en respuesta a nuestra denuncia, el Defensor del Pueblo Europeo consideró que la divulgación de estos informes podría "*ejercer una presión indebida*" sobre la EMA y la Comisión Europea [8,15]. Dicha evaluación se había iniciado más de 400 días antes de que hiciéramos nuestra denuncia en 2010 [15]. Tardaron 800 días en finalizarla [15]. En reacción a la denuncia, la EMA se negó a demostrar cómo se podía prever que la divulgación de esos informes a Prescrire hubiera perjudicado gravemente su evaluación [9]. Y en realidad, el hecho de que tardara tanto tiempo en finalizar su evaluación (más de dos años), permitió que surgieran ciertas inquietudes como, por ejemplo, si la agencia desempeña su función de manera totalmente independiente y a favor del interés del público.

También en 2011, un grupo Cochrane solicitó a la EMA los informes sobre los estudios clínicos con *oseltamivir* (Tamiflu) para incluirlos en una evaluación sistemática que dicho grupo estaba realizando. Estos investigadores querían tener acceso a los documentos que se utilizaron para otorgar el permiso de comercialización porque habían identificado un sesgo metodológico en los artículos publicados y algunas diferencias entre la postura de la EMA y la FDA. Los informes que recibieron estaban incompletos: específicamente, habían desaparecido los informes anonimizados de los casos individuales de efectos adversos [28,29].

En otro ejemplo, la EMA se negó a otorgarnos el primer PSUR sobre *fingolimod* (Gilenya), después de que la FDA anunciara en 2011 que un paciente había muerto 24 horas después de la ingesta de la primera dosis. Nuevamente, la EMA utilizó una evaluación en curso para justificar su rechazo. Según nuestros cálculos había comenzado esa evaluación 34 minutos antes de que se venciera el plazo para responder a nuestra solicitud [30].

Demandas judiciales iniciadas por las empresas farmacéuticas que se oponen a la divulgación de la información

La política de transparencia de la EMA de 2011 (Policy 0043) generó esperanza en que la agencia ofreciera un acceso amplio a la información clínica que acompaña a las solicitudes de permisos de comercialización, especialmente a los informes de los estudios clínicos [14]. Sin embargo, a veces, las discrepancias entre la EMA y las empresas farmacéuticas entorno a algunos o todos los informes divulgados han terminado frente a los tribunales europeos [31,32]. Estas disputas han hecho que la EMA sea menos transparente, al menos, en sus relaciones con Prescrire.

Arreglo extrajudicial a costa de la transparencia. En abril de 2013, como parte de un recurso judicial presentado por la empresa farmacéutica AbbVie contra la EMA, el juez del Tribunal General de la UE emitió un fallo urgente para impedir la divulgación del informe del estudio clínico de *adalimumab* (Humira). Esta fue una medida temporal, pendiente de la sentencia sobre el fondo de la causa (c) [33]. La EMA apeló la sentencia y siete meses más tarde, el Tribunal de Justicia Europeo falló a favor de la EMA. Sin embargo, mientras tanto, la EMA había llegado a un acuerdo con AbbVie en relación a una versión del informe con tachaduras, dando por finalizada no solo la disputa sino también la posibilidad de que se emitiera una sentencia sobre la cuestión de fondo, la cual hubiera sentado un precedente jurídico [31]. Algunos meses más tarde, AbbVie inició una demanda cuando la EMA, de manera espontánea, anunció su intención de publicar los informes de los estudios clínicos [33].

2020: Primera sentencia importante del Tribunal de Justicia Europeo en apoyo a la divulgación de los informes de estudios clínicos. Se sucedieron otras demandas. La más importante comenzó en 2015, cuando el titular del permiso de comercialización de *ataluren* (Translarna), Therapeutics PTC, solicitó al Tribunal General Europeo la revocación de la decisión de la EMA de divulgar el informe del estudio clínico de fase 2 de dicho medicamento a otra empresa. Este informe fue parte de la documentación presentada a la EMA como parte de la solicitud del permiso de comercialización. PTC Therapeutics pidió que el tribunal reconociera que dicho informe era confidencial por naturaleza. El Tribunal General rechazó el punto de vista de la empresa en 2018, y también lo hizo el Tribunal de Justicia Europeo en 2020 [31,32,34].

El fallo del Tribunal de Justicia Europeo sobre el caso de Therapeutics PTC sentó un precedente importante porque dictó sentencia como tribunal de casación, por ejemplo: en relación a la interpretación de la ley de la UE. Aunque, hay que seguir monitoreándolo.

Cuando el Tribunal General se opuso a la decisión de la EMA de publicar el informe del estudio clínico sobre *ataluren* en 2015, concediendo medidas cautelares urgentes a PTC Therapeutics, la EMA apeló la medida, pero fue en vano. La EMA tuvo que aguardar la sentencia del tribunal sobre la cuestión de fondo. En 2019, ante la apelación de PTC Therapeutics presentada ante el Tribunal de Justicia, el abogado general (cuyo rol consiste en ofrecer una opinión legal independiente a los jueces del Tribunal General Europeo o a los jueces del Tribunal de Justicia Europeo) confirmó la presunción de confidencialidad de los informes de los estudios clínicos, apoyándose en que su divulgación ofrecería una ventaja considerable a sus competidores [31,32,34].

Prescrire y 42 organizaciones internacionales generaron atención en toda Europa sobre el peligro que la victoria de la empresa podría representar [34]. Sorprendentemente, el Tribunal de Justicia Europeo no estuvo de acuerdo con la opinión del abogado general y concluyó que el informe debía ser divulgado, principalmente, porque se había eliminado cierta información de naturaleza comercial [31]. Sin embargo, el Tribunal de Justicia no reconoció categóricamente, como principio general, que no se puede presuponer que todo el contenido de los informes de estudios clínicos sea confidencial [32].

Impacto negativo de los litigios en las respuestas a las solicitudes de Prescrire.
Los casos presentados por las empresas farmacéuticas ante el Tribunal General Europeo para evitar que la EMA divulgue los informes de los estudios clínicos tuvieron un impacto negativo en las solicitudes de Prescrire durante varios meses.

Los casos de cefuroxims y defibrotida. En Julio de 2013, mientras estaba en curso una demanda iniciada por AbbVie's contra la EMA ante los Tribunales Generales Europeos, la EMA se negó a enviar a Prescrire documentos relacionados con la armonización europea de los permisos de comercialización de medicamentos que contienen *cefuroxima* [35]. Habíamos solicitado dos informes, incluyendo el resumen clínico elaborado por la empresa farmacéutica, que es un documento clave para la armonización de los procesos [22]. Durante el mismo período, la EMA se negó a enviarnos muestras del embalaje de otro medicamento distinto, y se demoró cuando se los solicitamos por segunda vez [36].

La EMA dijo a la Corte General que había rechazado las solicitudes porque había un procedimiento legal en curso [35]. A pesar de que, estos documentos no guardaban relación con el caso de AbbVie. Cuando la EMA nos confirmó que no iba a enviarnos los informes sobre la *cefuroxima*, solicitamos dichos informes a GlaxoSmithkline, el titular del permiso de comercialización de Zinnat, que contiene *cefuroxima*, y nos fueron enviados [22].

En julio de 2014, la EMA se negó a enviarnos un informe de estudio clínico sobre la *defibrotida* (Defitelio), pero eventualmente lo hicieron, y durante ese proceso solicitaron a Prescrire que justificara la solicitud [20,37].

El caso de ataluren. En 2017, solicitamos a la EMA el informe de estudio clínico la fase 3 con *ataluren,* porque habíamos identificado importantes puntos débiles en su evaluación [38,39]. El caso de PTC Therapeutics sobre la divulgación del informe del estudio clínico de fase 2 estaba en pleno proceso, y la EMA sugirió en su respuesta a nuestra solicitud que la divulgación del informe podría comprometer el dictamen del Tribunal General *"confirmando que los informes de estudios clínicos deberían hacerse públicos"* [38]. Dicha respuesta, que no fue una negativa oficial, impidió que Prescrire pudiera reiterar su pedido. Sin embargo, era poco probable que el tribunal se hubiera opuesto a la divulgación del informe del estudio clínico, porque el Reglamento de Ensayos Clínicos de 2014 establece que la EMA debe divulgarlos (nos referiremos a ello más adelante) [38]. La EMA sabe que los solicitantes no pueden iniciar una denuncia ante el Defensor del Pueblo Europeo a menos que la institución a la que solicitaron un documento hubiera denegado dicho acceso en dos oportunidades [40,41]. No obstante, enviamos una segunda solicitud. La respuesta de la EMA parecía más claramente un rechazo [38].

Impacto negativo de la litigación sobre la transparencia proactiva de la EMA. No es de extrañar que estas acciones legales también tuvieran un impacto negativo en la política de transparencia proactiva de la EMA (vea más adelante la "transparencia proactiva de la Agencia Europea de Medicamentos").

En 2018, buscamos los principales informes sobre los datos de evaluación clínica que se incluyeron en la solicitud del permiso de comercialización de *migalastat* (Galafold) en el sitio web de la EMA. En el sitio web no había ningún documento disponible, pero había un mensaje explicando que se debía a que el titular del permiso de comercialización del medicamento, Amicus Therapeutics, había presentado una demanda ante el Tribunal General Europeo para evitar la divulgación del informe del estudio clínico [42]. En este caso, la empresa también alegó presunción general de confidencialidad en relación a los informes de estudios clínicos, y solicitó que dada la naturaleza de dichos informes fueran considerados totalmente confidenciales. El Tribunal General consideró que exigir que la EMA publicara los informes de estudios clínicos, como dice el Reglamento de Ensayos Clínicos de 2014, era evidencia irrefutable de que no hay presunción general de confidencialidad con relación a dichos documentos [31].

Los acuerdos internacionales sobre asuntos de propiedad industrial complican las cosas
El artículo 39 del acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC o TRIPS, según sus siglas en inglés), un anexo a los acuerdos de 1994 que instauraron a la Organización Mundial del Comercio (OMC) se relaciona con los permisos de comercialización de los medicamentos nuevos. Dicho anexo establece que todo estado miembro de la OMC deberá proteger "*la divulgación de pruebas u otra información confidencial, cuya obtención requiera un esfuerzo considerable (…) contra el uso comercial indebido*" cuando las empresas entreguen dicha información para obtener el permiso de comercialización [43]. A diferencia de la legislación europea, donde la transparencia es la norma, los acuerdos internacionales sobre los derechos de propiedad industrial consideran que la divulgación de la información es una excepción: "*Los miembros [que han suscrito el acuerdo] deberán proteger dicha información para evitar su divulgación, excepto cuando sea necesario para proteger al público, o cuando se toman precauciones para asegurar su protección contra el uso comercial indebido*" [43]. La UE ofrece dicha protección, ya que la información clínica suministrada en las solicitudes de comercialización está protegida, y los fabricantes de genéricos de la competencia no la pueden utilizar durante ocho años, y además gozan de dos o tres años de exclusividad en el mercado [31].

El objetivo de las solicitudes de acceso a estos datos por parte de Prescrire es la protección del público, una excepción prevista en el acuerdo ADPIC.

Desde 2015, la EMA impone procesos contraproducentes
Según el Reglamento Europeo 1049/2001, "*la solicitud de acceso a un documento se deberá gestionar oportunamente (…) dentro de los 15 días hábiles a partir del registro de la solicitud (…). En casos excepcionales, por ejemplo, en el caso de la solicitud de un documento muy extenso o de una gran cantidad de documentos, el período de tiempo límite se puede ampliar por otros 15 días hábiles, pero solo si se notifica al solicitante con anticipación y se explican las razones*" [3].

La EMA comenzó a gestionar las solicitudes de manera distinta a partir de 2015

A las empresas farmacéuticas se les otorga un período de 10 días para iniciar una demanda por la divulgación de un documento que les concierne. Según el Reglamento 1049/2001, cuando se solicita el acceso a un documento que tiene la institución y que pertenece a terceros, por ejemplo, un documento que no ha elaborado la institución, sino que lo ha recibido de otra entidad externa, como en el caso de los PSUR que la empresa farmacéutica entrega a la EMA, "*la institución consultará la opinión de los terceros involucrados para evaluar si se corresponde tratarlo como una excepción [al derecho de acceso] (…), a no ser que esté totalmente claro si se debe o no divulgar el documento*" [3].

Según la EMA (nuestra traducción) "*el principio de acceso a la justicia incluye el derecho de terceros a solicitar una evaluación judicial (por el Tribunal de Justicia de la Unión Europea) de la decisión de la EMA de divulgar el documento o los documentos, antes de que ésta los comparta con el solicitante*" [44]. Por consiguiente, la EMA otorga a las empresas farmacéuticas un período de 10 días hábiles para iniciar acciones legales. A juzgar por las respuestas que recibimos de la EMA, dicho período parece otorgarse casi sistemáticamente [44].

En nuestra opinión, el periodo de 10 días que la EMA ofrece a las empresas farmacéuticas es excesivamente generoso [24]. En la práctica, dicho período se aplica también a los documentos que la misma EMA elabora; por ejemplo, el informe del PRAC sobre *selexipag* [45]. La EMA aplica dicho período de tiempo también a la información sobre los embalajes que solicita Prescrire, que incluyen la caja, la etiqueta o ficha técnica, y el prospecto del medicamento elaborado en los estados miembros de la UE [24,46]. El exceso de cautela que la EMA demuestra tener con las empresas farmacéuticas es más general: por ejemplo, la EMA solicita que las empresas farmacéuticas revisen los informes públicos europeos de los productos (EPAR según sus siglas en inglés) antes de divulgarlas en su sitio web [47]. Los EPAR se escriben en base a los informes que elaboran las agencias reguladoras de medicamentos de ámbito nacional, que son un resumen muy sintetizado y cauteloso de los distintos módulos que forman parte de la solicitud de permiso de comercialización [5].

Mecanismo de espera para procesar las solicitudes: 91 días para enviar 11 páginas. A comienzos de 2015, la EMA introdujo, de manera gradual, un mecanismo de espera para procesar las solicitudes. Solo se puede registrar una solicitud nueva a una entidad cuando ésta haya completado todos los trámites de la solicitud previa, lo cual puede llevar entre 3 o 4 meses. El plazo legal de 15 días estipulado en el Reglamento 1049/2001 para que las instituciones europeas respondan a las solicitudes de acceso a los documentos comienza solo a partir de ese momento [44]. Mientras este reglamento establece que las solicitudes se deberían gestionar "*dentro de un período de 15 días hábiles a partir de su registro*", previamente establece *"que una solicitud de acceso a un documento se debe gestionar inmediatamente"* requisito que este mecanismo de espera no cumple [3].

Ilustraremos la situación con un simple ejemplo, y deliberadamente hemos elegido un documento muy pequeño. El 13 de febrero de 2019, la EMA recibió una solicitud de Prescrire para acceder a los embalajes de *fenilbutirato de glicerol* (Racicti). El mecanismo de espera hizo que la EMA comenzara a tramitar nuestra solicitud tres meses después de haber recibido dicha solicitud, el 17 de mayo de 2019, cuando dio por finalizada nuestra solicitud previa. Nos envió el documento el 27 de junio de 2019. Es decir, transcurrieron 91 días hábiles entre la presentación de nuestra solicitud y la recepción del documento [46]. Sin embargo, la EMA consideró que había gestionado nuestra solicitud dentro del período de 16 días hábiles. La EMA había eliminado la demora de 65 días antes de comenzar la gestión de nuestra solicitud, además de los 10 días otorgados a las empresas farmacéuticas para iniciar acciones legales [44].

Estos procedimientos nuevos aumentaron considerablemente el tiempo que se requiere para obtener la información y, en este ejemplo, solo solicitamos un documento de 11 páginas correspondientes al embalaje alemán de Ravicti, que consiste en una caja, la etiqueta del frasco, y el prospecto para el paciente [46]. La EMA ya tenía estos elementos del embalaje del medicamento antes de que se comercializara [48].

Entrega en lotes: una solicitud bloquea a otras durante varios meses. Algunos documentos importantes, tales como los PSUR que la EMA nos envió fueron entregados en varios lotes, un proceso que tardó más de 30 días, violando el reglamento 1049/2001 [44,49]. En 2014, se recibieron dos PSUR sobre las vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) (Cervarix, Gardasil) en tres lotes que se entregaron durante un período de más de 3 meses [50]. Esta demora se consideró aceptable porque dichos documentos representaban casi 5000 páginas.

Posteriormente, la EMA comenzó a responder a solicitudes mucho menos voluminosas haciendo entregas de lotes. En 2019, solicitamos cinco documentos: un informe PRAC y los PSUR sobre la *pentoxiverina* de cuatro empresas farmacéuticas. La EMA comenzó a tramitar nuestra solicitud un mes después, y los documentos fueron gradualmente entregados en cinco lotes durante un período de más de ocho meses [51]. Debido al mecanismo de espera, no se admitió ninguna de nuestras otras solicitudes durante un período de más de ocho meses [51]. Durante dicho período recibimos un total de 200 páginas, comparado con las casi 5000 páginas recibidas durante un período de tres meses en 2014 [52].

Según la EMA, las decisiones del Defensor del Pueblo obligaron a establecer procedimientos más estrictos para otorgar el acceso a los documentos.
La decisión del Defensor del Pueblo de 2010, que se basó en la legislación europea y en contundente jurisprudencia a favor del amplio acceso a la información que se incluye en las solicitudes

de permisos de comercialización, fue un factor positivo en la decisión de la EMA de ser más transparente a partir de 2011 [12]. Sin embargo, dos decisiones que el Defensor del Pueblo tomó con posterioridad tuvieron efectos negativos [49,53].

Divulgación de la identidad de solicitantes a las empresas farmacéuticas. En 2015, una empresa solicitó a la EMA un documento que otra empresa había emitido (en adelante la llamaremos empresa B, para mayor claridad). La empresa B solicitó a la EMA que divulgara la identidad del solicitante (en adelante empresa A). La EMA se negó a divulgarla para proteger los intereses comerciales del solicitante. La empresa B inició un reclamo ante el Defensor del Pueblo Europeo en relación a la decisión de la EMA. La empresa B quería saber la identidad del solicitante porque asumía que podía ser un futuro competidor [53].

En julio de 2017, el Defensor del Pueblo estableció que la negativa sistemática de la EMA a divulgar la identidad de empresas que solicitan acceso a los documentos constituye una mala administración. El Defensor del Pueblo recomendó que cuando una empresa solicite acceso a documentos, la EMA se comunique con la empresa para establecer cómo la divulgación de su identidad podría perjudicar sus intereses comerciales [53].

Decisión sobre el mecanismo de espera. En 2017, un periodista inició un reclamo ante el Defensor del Pueblo Europeo contra la EMA por mala administración. El periodista se percató de que la EMA estaba utilizando el mecanismo de espera y el consiguiente incremento en los tiempos de respuesta como medida disuasiva, y estaba favoreciendo a la industria farmacéutica. El periodista alegó que los procedimientos de la EMA hicieron que tardara mucho más tiempo en responder a las solicitudes, provocando que los solicitantes decidieran enviar menos solicitudes. Además, argumentó que era responsabilidad de la EMA emplear más personal para gestionar las solicitudes que recibe en lugar de considerar que es obligación de los solicitantes adaptarse al mecanismo de espera de la EMA [49].

En relación a este caso, el Defensor del Pueblo Europeo determinó en 2019 que no hubo mala administración. El Defensor del Pueblo señaló que la EMA permite que los solicitantes prioricen ciertas solicitudes y estableció que no solo no se había demostrado favoritismo hacia las empresas farmacéuticas, sino que estas fueron las más afectadas por las largas demoras debido a que dichas empresas son las que entregan la mayoría de las solicitudes de acceso a los documentos. Además, el periodista había obtenido 63 respuestas en un período de 15 meses, y según el Defensor del Pueblo, probablemente habría utilizado medios no muy lícitos para conseguir que terceros entregaran solicitudes en su representación [49].

Prescrire sancionado indirectamente por la decisión del Defensor del Pueblo. En 2015, la EMA explicó al Defensor del Pueblo Europeo que estaba dispuesta a mantener la confidencialidad de la identidad de los solicitantes. Sin embargo, en 2013, la EMA nos comenzó a preguntar si podía divulgar nuestra identidad a las empresas farmacéuticas, y nos explicó que solo se haría con nuestro consentimiento y que no estábamos obligados a dar nuestras razones [54]. Nos negamos a permitir la divulgación de nuestra identidad.

La EMA siguió insistiendo y a mediados de 2014 expresamos nuestra preocupación en una carta que también enviamos al Defensor del Pueblo Europeo. En dicha carta, señalamos que nos sorprendía la forma en que las empresas farmacéuticas conseguían información sobre los solicitantes, además de citar ejemplos de empresas que utilizan métodos intimidatorios, como cuando la empresa Merck Sharp & Dome (MSD) obligó a un médico italiano a retirar de su página web un artículo sobre un medicamento para reducir el colesterol, *ezetimiba* [54].

Durante un tiempo, la EMA divulgó la identidad de Prescrire, y dijo que había sido consecuencia de un error técnico. Una empresa farmacéutica se comunicó telefónicamente con un empleado de nuestro personal de redacción, y exigió una justificación para una de nuestras solicitudes [55].

La EMA se pone firme con Prescrire. A comienzos de 2014, la EMA comenzó a pedirle a Prescrire que justificara los motivos de su oposición a la divulgación de su identidad [55]. Posteriormente tomó una actitud más estricta, citando la sugerencia del Defensor del Pueblo Europeo de 2017 de que la EMA analizara su política para negarse a divulgar la identidad de los solicitantes.

Ya no se trataba de que nosotros otorgáramos o negáramos nuestro consentimiento para que la EMA divulgara nuestra identidad. En una oportunidad, cuando una empresa farmacéutica solicitó conocer nuestra identidad, la EMA nos envió un documento que había elaborado y que incluía una copia de nuestra solicitud entre la información administrativa (la identidad del empleado de la EMA que había gestionado la solicitud y los próximos pasos para su gestión). Parte de la información contenida en este documento había sido tachada, incluyendo la relacionado con la gestión administrativa de la EMA, pero el nombre “Prescrire” no se había eliminado [56]. Se nos solicitó, simplemente aceptar dichas tachaduras o sugerir cambios.

Después de la decisión del Defensor del Pueblo de 2019 sobre el mecanismo de espera, la EMA hizo que el trámite fuera aún más restrictivo, y entre otras cosas limitó el número de documentos que se pueden reclamar en cada solicitud a dos [57]. Prescrire observó que los tiempos de respuesta iban aumentando de forma progresiva. El mecanismo de espera, la entrega por lotes y el período de 10 días otorgado a las empresas farmacéuticas para iniciar acciones legales se adoptaron de forma sistemática y agregaron todavía más demoras.

A principios de 2022, dichos procedimientos implican que en un año Prescrire solo tiene la posibilidad de recibir una respuesta de la EMA a una solicitud que se considere voluminosa (aproximadamente 200 páginas) y seis documentos sobre los embalajes de los medicamentos (aproximadamente 10 páginas cada uno). La opción de priorizar las solicitudes que mencionó el Defensor del Pueblo resultó ser contraproducente para Prescrire. Cuando uno se enfrenta a tiempos de respuesta de varios meses, no tiene sentido dar prioridad a una solicitud en particular cuando esto puede generar incluso más demoras en las otras solicitudes.

La lista de solicitudes de Prescrire sin respuesta siguió aumentando. Conscientes de la necesidad de informar a los profesionales de la salud que están suscritos a La Revue Prescrire, y sin perspectivas de obtener una respuesta inmediata

por parte de la EMA, retiramos varias solicitudes [24]. El mecanismo de espera evitó que diéramos seguimiento a la EMA una vez transcurrido el plazo obligatorio de 15 días impuesto por el Reglamento 1049/2001.

A través de este procedimiento, la EMA elude la publicación de un rechazo oficial y así evita que los solicitantes inicien un reclamo ante el Defensor del Pueblo Europeo, induciendo autocensura entre los solicitantes.

En conclusión: para fomentar la transparencia y dar por finalizada la ambigüedad de la EMA hay que hacer una investigación oficial y presentarla ante el Parlamento Europeo

A fines de 2010, la EMA emprendió una política de transparencia coherente con los altos estándares de transparencia que se exigían dentro de la UE. Las dificultades que surgieron a lo largo de los años generaron dudas sobre su compromiso para permitir el acceso a toda la información clínica que se incluye en las solicitudes de los permisos de comercialización. Su actuar cauto sugiere que tiene un temor genuino a las acciones legales iniciadas por las empresas farmacéuticas.

Se presume que las instituciones europeas apuestan por la transparencia y la no divulgación de información es la excepción. Las restricciones que impuso la EMA a lo largo del tiempo en relación a las solicitudes de acceso a los documentos perjudican especialmente a los investigadores, a las organizaciones sin fines de lucro, al público y a los pacientes. No obstante, la congestión que se genera dentro del sistema se debe a que las empresas farmacéuticas y las consultorías que entregan el 70% de las solicitudes poseen los medios para intimidar e iniciar acciones legales [58].

Dos resoluciones emitidas por el actual Defensor del Pueblo Europeo que parecen haber sentado precedente en la EMA, han impactado negativamente en las solicitudes de Prescrire. Vemos con escepticismo la decisión del Defensor del Pueblo Europeo de aceptar el argumento de la EMA de que se puede negar a divulgar documentos porque hay una evaluación europea en curso.

Las circunstancias atípicas de reubicación de la EMA de Londres a Amsterdam, como consecuencia del Brexit, y que posteriormente tuviera que enfrentar la pandemia por covid-19 no modificaron nuestro punto de vista. Fallos evidentes en el servicio de acceso a los documentos justifican una investigación oficial para que los Miembros del Parlamento Europeo puedan tomar las medidas correspondientes: la interpretación que hace la EMA de las excepciones en materia de divulgación de información se debería someter a una investigación legal, se deben destinar más recursos para implementar el derecho a acceder a los documentos; además se deben considerar las necesidades particulares de los solicitantes sin fines de lucro (tales como Prescrire) y finalmente se debe hacer una fiscalización de las acciones de la EMA y se le debe llamar la atención si censura información clínica.

El Parlamento Europeo y el Comité Europeo que son los encargados de hacer cumplir los principios institucionales y reglamentarios de la UE deberían, además, asegurar que los informes de los estudios clínicos se publican en su totalidad, según lo establecido en el Reglamento de Ensayos Clínicos.

Volveremos sobre el tema en una futura publicación.

Notas

a. Una directiva europea de 2010 introdujo el requisito de que las empresas farmacéuticas evalúen el equilibrio entre daños y beneficios de sus medicamentos en cada actualización del informe periódico sobre seguridad (PSUR). Posteriormente se cambió el nombre de PSUR por el de informes periódicos de evaluación de riesgos y beneficios (PBRERs según sus siglas en inglés) a pesar de que, aún, dicho término PSUR se sigue utilizando ampliamente (ref 59).

b. En mayo de 2011, los Miembros del Parlamento Europeo (MEP) votaron por mayoría "*la no aprobación*" del presupuesto ejecutado de la EMA en el 2009. Dicho procedimiento se utiliza para aprobar (o no) de manera retroactiva la forma en que las instituciones y agencias de la UE han utilizado su presupuesto. El dictamen contra la EMA se basó en auditorías internas de la comisión, las cuales enumeraban errores graves en relación con los conflictos de interés, la calidad de la información recabada y el acceso a la información. Se otorgó un periodo de seis meses a la EMA para elaborar las propuestas que fueran necesarias para mejorar sus procedimientos internos (ref 60).

c. Cuando un caso es jurisdicción del Tribunal General de la Unión Europea, dicho tribunal actúa como tribunal inferior. Las apelaciones contra sus sentencias se pueden presentar ante el Tribunal de Justicia de la Unión Europea. En relación a las medidas cautelares, el tribunal puede tomar dichas medidas a la espera de una resolución sobre la cuestión de fondo, la cual podría confirmar o no dichas medidas cautelares (ref. 61).

Selección de referencias Prescrire

1. Prescrire Rédaction "Pour la transparence des décisions officielles concernant les médicaments: la déclaration d'Uppsala" Rev Prescrire 1997; 17 (172): 277-281.
2. "Consolidated versions of the treaty on the functioning of the European Union and the treaty establishing the European Community" + "Charter of fundamental rights of the European Union" Official Journal of the European Union 7 June 2016: C 202/47- C 202/405.
3. European Commission "Regulation (EC) No 1049/2001 (…) of 30 May 2001 regarding public access to European Parliament, Council and Commission documents" Official Journal of the European Communities 31 May 2001:L 145/43 – L 145/48.
4. European Commission - EUR-Lex "Regulation (EC) No 726/2004 (…) laying down Union procedures for the authorisation and supervision of medicinal products (…) and establishing a European Medicines Agency" consolidated version from 30 March 2019: 69 pages.
5. Prescrire Editorial Staff "Legal obligations for transparency at the European Medicines Agency: Prescrire's assessment over four years" Prescrire Int 2009: 18 (103): 228-233.
6. Prescrire Editorial Staff "Transparency of medicines agencies: new rules, to be applied without delay" Prescrire Int 2005; 14 (76): 70.
7. Prescrire Editorial Staff "Thiocolchicoside: review of adverse effects" Prescrire Int 2016; 25 (168): 41-43.
8. Prescrire Editorial Staff "Letter to the European Ombudsman: five complaints against EMA" 30 August 2010: 4 pages.
9. EMA "Letter to Prescrire. Complaint 1877/2010/FOR" 31 January 2011: 6 pages.

10. Prescrire Editorial Staff "Rimonabant: depression and suicide" Prescrire Int 2009; 18 (99): 24.
11. European Parliament "European Ombudsman". www.europarl.europa.eu accessed 18 August 2021: 6 pages.
12. European Ombudsman "Decision of the European Ombudsman closing his inquiry into complaint 2560/2007/BEH against the European Medicines Agency" 24 November 2010: 25 pages.
13. Paludan-Müller AS et al. "Reporting of harms in oncological clinical study reports submitted to the European Medicines Agency compared to trial registries and publications: a methodological review" BMC Med 2021; 19 (88): 3 pages.
14. EMA "European Medicines Agency policy on access to documents (policy/0043 (…)" + "documents related to medicinal products (…)" + "(…) documents non-related to medicinal products" 4 October 2018: 84 pages.
15. European Ombudsman "Decision of the European Ombudsman closing her inquiry into complaint 1877/2010/FOR against the European Medicines Agency" 2 December 2013: 17 pages.
16. EMA "CHMP type II variation assessment report: for Xeristar and Cymbalta" 26 June 2014: 38 pages.
17. EMA "PRAC PSUR assessment report for Pentoxyverine" 5 September 2019: 38 pages.
18. Prescrire Rédaction "Mélatonine: des angiœdèmes" Rev Prescrire 2014; 34 (369): 510.
19. Prescrire Editorial Staff "Queries and Comments: selexipag (Uptravi) in pulmonary arterial hypertension: no excess mortality?" Prescrire Int 2020; 29 (215): 136-137.
20. Prescrire Editorial Staff "Defibrotide. An antithrombotic drug with too many uncertainties in hepatic veno-occlusive disease" Prescrire Int 2015; 24 (164): 235.
21. European Commission - EUR-Lex "Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (consolidated version, 26 July 2019)": 180 pages.
22. Prescrire Rédaction "Céfuroxime (Zinnat° ou autre) oral et injectable. Harmonisation européenne" Rev Prescrire 2013; 33 (362): 893.
23. Prescrire Editorial Staff "Vaccination-related errors: analysing errors in order to prevent them" Prescrire Int 2017; 26 (185): 207-208.
24. Prescrire Rédaction "Plainte sur les retards de traitements des demandes d'accès aux documents (…)" 16 December 2020: 3 pages.
25. Prescrire Rédaction "Pioglitazone (Actos°): l'Agence européenne du médicament persiste dans l'opacité". prescrire.org accessed 18 August 2021:1 page.
26. EMA "Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)" 18 March 2011: 6 pages.
27. Union Register of medicinal products "Actos (pioglitazone). ec.europa.eu accessed 17 August 2021: 5 pages.
28. Prescrire Rédaction "Oséltamivir: rétention manifeste d'information, AMM injustifiable" Rev Prescrire 2013; 33 (354): 261.
29. European Ombudsman "Complaint 2059/2012/JN" 17 October 2012:7 pages.
30. Prescrire Editorial Staff "Letter to EMA: fingolimod (Gilenya°)" 7 February 2012 + EMA "Letter to Prescrire" 27 February 2012: 4 pages.
31. Peigné J "L'absence de présomption générale de confidentialité du dossier d'AMM: la politique de transparence de l'Agence européenne des médicaments validée par la Cour de justice" Journal Droit Santé et Assurance Maladie 2020; (26): 85-90.
32. Abenhaïm M "Commentaires - Transparence: accès aux documents (2 arrêts)" Europe Actualités du droit de l'Union européenne 2020 (3):2 pages.
33. EMA "European Medicines Agency receives interim decisions of the General Court of the EU on access to clinical and non-clinical information" 30 April 2013: 2 pages.
34. Prescrire Editorial Staff "Joint open letter on access to clinical study reports" 19 December 2019: 3 pages.
35. Prescrire Editorial Staff "The European Medicines Agency refusing access to administrative documents: Prescrire denounces an unacceptable retrogression" 12 June 2013: 3 pages.
36. EMA "Prescrire request on Signifor° packaging" 27 May 2013: 2 pages.
37. Prescrire Editorial Staff "Prescrire's response (second request) to EMA's refusal in granting access to documents, DF-VOD clinical study report on defibrotide (…)" 18 July 2014: 3 pages.
38. EMA "Translarna (…) re-clarification to the requester" emails to Prescrire 1 August + 10 August 2017: 5 pages.
39. Prescrire Editorial Staff "Ataluren and Duchenne muscular dystrophy.No proof of efficacy and poorly documented harms" Prescrire Int 2018; 27 (189): 5-8.
40. Prescrire Editorial Staff "How to obtain a document or other information from the European Medicines Agency?" Prescrire Int 2009; 18 (106): 232.
41. European Ombudsman "Email to Prescrire" 7 August 2017: 1 page.
42. www.ema.europa.eu accessed 26 January 2018: 1 page.
43. WTO "Article 39 of the agreement on trade-related intellectual property rights": 2 pages.
44. EMA "Letter to Prescrire. Réponse de l'EMA à votre lettre datée du 16 décembre 2020 intitulée "Plainte sur les retards de traitement des demandes d'accès aux documents; proposition de traitement spécifique et simple des demandes de spécimens de conditionnement de médicaments autorisés" 17 February 2021: 10 pages.
45. EMA "Uptravi (Selexipag), ASK-49489. Release letter to the requester" 5 March 2019: 2 pages.
46. EMA "Ravicti (glycerol phenylbutyrate) ASK-51415" 27 June 2021: 21 pages.
47. Standard operating procedure: preparation of an initial European Public Assessment Report (EPAR) for a human medicinal product following positive or negative opinion" 12 September 2012: 9 pages.
48. EMA "Checking process of mock-ups and specimens of outer/immediate labelling and package leaflets of human medicinal products in the centralised procedure" 22 March 2013: 19 pages.
49. European Ombudsman "Decision in case 1608/2017/MIG on the European Medicines Agency's handling of multiple requests for public access to documents made by a single applicant and its extension of deadlines" 15 March 2019: 8 pages.
50. EMA "Cervarix (…) and Gardasil (…) ASK-2836 – Release letter to the requester (4th batch (…))" 7 July 2014: 2 pages.
51. EMA "Pentoxyverine ASK-66065 batch 5: release letter to the requester" 31 August 2020: 3 pages.
52. EMA "PRAC PSUR assessment report for Pentoxyverine" 5 September 2019 + Cooper "PSUR: pentoxyverine citrate" 11 March 2019 + Pierre Fabre "Periodic benefit-risk evaluation report for Pentoxyverine" 4 February 2019 + Procter & Gamble "PSUR: pentoxyverine citrate" 25 March 2019 + Sanofi "Periodic benefit risk evaluation report for Pentoxyverine" 20 March 2019:200 pages.
53. European Ombudsman "Recommendation of the European Ombudsman in case 2030/2015/PL on the European Medicines Agency's refusal to disclose the name of a company that made a request for public access to periodic safety update reports" 20 March 2018: 9 pages.
54. Prescrire Editorial Staff "Letter to EMA" 17 July 2014: 3 pages.
55. EMA "Email to Prescrire" 18 September 2015: 3 pages.
56. EMA "ASK-42383: third party consultation on a request for access to documents (…)" 30 July 2018: 8 pages.
57. EMA "Guide on access to unpublished documents" 31 March 2021:15 pages.
58. EMA "Requests for access to documents" Annual Report 2020: 105-107.
59. EUR-Lex "Directive 2010/84/EU (…) of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC (…)" consolidated version, 20 January 2011: 44 pages.
60. The Greens/EFA "Budget discharge. European Medicines Agency in need of urgent treatment" 10 May 2011. greens-efa.eu accessed 20 August 2021:1 page.

61. Curia "General Court". curia.europa.eu accessed 18 August 2021: 6 pages.

Transparencia "proactiva" de la Agencia de Medicamentos Europea: ¿Adoptar la transparencia o evitar acciones legales?

Rev Prescrire 2022; 42 (460): 143-144

Traducido por Marcela Rodríguez, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25 (3)

Tags: EMA, EPAR, transparencia en la información sobre ensayos clínicos, medicina basada en evidencia, tozinamerán, Comimaty, empagliflozina, Jardiance

La información que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) publica, para cumplir la regulación europea de los medicamentos, documentos tales como los informes públicos de evaluación europeos (European Public Assessment Reports EPARs), es decir la punta del iceberg si se compara con la gran cantidad de información que posee la EMA [1,2]. Hay un proceso estandardizado para elaborar esos documentos, además de controles a lo largo de todo el proceso [3,4]. Los EPARs son una descripción sumamente sintetizada de las solicitudes de los permisos de comercialización, que constan de decenas de miles de páginas de documentos que las empresas farmacéuticas entregan a la EMA y que se resumen en solo 100 o 200 páginas [1,3]. Además, dichos informes se basan en informes de evaluaciones no publicados elaborados por las agencias nacionales de regulación de medicamentos de los países de la Unión Europea (nos referimos a ellos como informantes y co-informantes) a quiénes se ha delegado la evaluación de las solicitudes, y la EMA se basa en gran medida en esos documentos para preparar sus propios informes [2].

Normas similares se aplican a los "cambios", por ejemplo, a las solicitudes para modificar un permiso de comercialización ya otorgado: agregar un nuevo efecto adverso. Además, se pública información limitada acerca de los cambios, ya que no se publican ni los documentos de las empresas farmacéuticas ni los informes de evaluación de la EMA. Entre los documentos útiles pero que no se publican se pueden citar: los informes de las actualizaciones periódicas de seguridad de las empresas farmacéuticas (en inglés Periodic Safety Update Review PSUR), que contienen información de farmacovigilancia, los informes de evaluación de los PSUR que escribe el Comité de Farmacovigilancia para la Evaluación de Riesgo (en inglés Pharmacovigilance Risk Assessment Committee PRAC) de la EMA, los informes del PRAC sobre los primeros casos de un probable y nuevo efecto adverso (o "señal de seguridad") y los informes elaborados por el Comité de Medicamentos para Uso Humano de la EMA (CHMP), por ejemplo sobre extensiones pediátricas.

Como institución europea, el reglamento europeo exige que la EMA permita el acceso a los documentos que posee "*en lo posible (...) en formato electrónico o por medio de un informe* (…)" [5]. En la práctica, se espera que publique espontáneamente una selección de la gran cantidad de documentos que contienen información clínica en los que basa sus recomendaciones. Fue ante esta situación que la EMA sugirió su política de transparencia "proactiva" (Política 0070) de 2014 [2].

Período 2016-2018: publicación de los documentos para otorgar el permiso de comercialización y censura, principalmente respecto a la información sobre efectos adversos. En octubre de 2016, cuatro años después de una amplia consulta pública, la EMA comenzó a publicar gran cantidad de información clínica en su sitio web [6]. Esta información elaborada por empresas farmacéuticas procedía de campos obligatorios de las solicitudes de permisos de comercialización, incluyendo los informes de estudios clínicos.

Entre el 2017 y 2018, la EMA publicó documentos relacionados a 141 procedimientos, tres cuartos de los cuales eran solicitudes de comercialización de medicamentos nuevos, nuevas indicaciones o nuevas dosis de medicamentos ya existentes [7]. Dicha transparencia de la EMA se debe ponderar frente a un importante revés: el anuncio de que se aplazaría hasta 2022 la implementación del Reglamento de Ensayos Clínicos de 2014. Este reglamento establece los procedimientos que hay que seguir para obtener los permisos de comercialización y realizar los ensayos clínicos en la Unión Europea. Dicho reglamento incluyó una cantidad de avances relacionados con la transparencia, exigiendo que la EMA, una vez haya otorgado los permisos de comercialización, publique los informes de los estudios clínicos en una base de datos de acceso público, administrada y controlada por la EMA [6,8].

La base de datos pública se puso en funcionamiento a finales de enero de 2022. Sin embargo, tememos que los requisitos de transparencia establecidos en dicho reglamento se vean socavados [8,9]. Un informe de 2015, emitido por el Parlamento Europeo determinó que la política de la EMA en relación a la publicación proactiva de los documentos relacionados con los permisos de comercialización (Política 0070) debía permitir que las empresas farmacéuticas eliminaran cualquier información que consideraran confidencial [10].

Transparencia selectiva, covid-19. Un tercio de las 257 páginas del resumen clínico para autorizar la comercialización de la vacuna contra el covid-19, *tozinamerán* (Comimaty), publicado en internet en diciembre de 2020, incluía muchas tachaduras, al igual que casi la mitad de las 2 000 páginas de un informe de un estudio clínico de esta vacuna [11,12]. La mayoría de los capítulos que se habían tachado se referían a los efectos adversos de la vacuna o a los motivos por los cuales los pacientes abandonaron el ensayo [11,12]. Las partes tachadas están marcadas como "*resultados preliminares de un ensayo en curso y su impacto sobre el cegamiento del estudio*" [11,12]. La EMA, a quién consultamos en septiembre de 2021, considera que la publicación de estos resultados preliminares podría sesgar el ensayo en curso [13]. Sin embargo, si este fuera el caso ¿Por qué se elimina solamente la información referida a los efectos adversos?

Los documentos que constituyen las base para otorgar los permisos condicionales de comercialización contienen información invariablemente incompleta (como en el caso de las vacunas contra el covid-19 que se autorizaron en la Unión

Europea, como *tozinamerán*). No obstante, se tomaron decisiones y se cerraron varios casos en base a dicha información incompleta, como señaló el juez que falló en el caso de una empresa farmacéutica que denunció a la EMA frente a los Tribunales Europeos por haber divulgado dicho documento [14]. Por ese motivo, no vemos razón válida para eximir a los permisos condicionales de comercialización del requisito de permitir el acceso a la información clínica. En otro ejemplo, se eliminaron más de la mitad de las aproximadamente 26.000 páginas del informe del estudio clínico sobre la *empagliflozina* (Jardiance) [15].

Criticada por los miembros del parlamento europeo (MEP). Los Miembros del Parlamento Europeo (MEPs) consideraron que la política de la EMA de permitir que las empresas farmacéuticas tachen secciones de los informes de los estudios clínicos, como parte de su "transparencia proactiva", era un incumplimiento de las disposiciones del Reglamento de Ensayos Clínicos de 2014 [10]. Este reglamento exige que la EMA publique los informes de los estudios clínicos una vez se hayan otorgado los permisos de comercialización, y no sugiere que la información clínica pueda ser censurada [8]. A fines de 2018, la EMA interrumpió la publicación de los módulos clínicos de las solicitudes de permisos de comercialización, aparte de la publicación de los medicamentos para el covid-19 [7]. Los motivos expuestos por la EMA fueron el aumento de su volumen de trabajo debido a su traslado de Londres a Amsterdam [16].

Transparencia proactiva tras la autorización: insuficiente. Los permisos de comercialización se entregan cada vez con mayor celeridad, en base a pruebas insuficientes y ante la promesa de realizar estudios después de la comercialización [17]. Por lo tanto, es fundamental que haya transparencia proactiva sobre las decisiones que se toman durante la poscomercialización. Sin embargo, en la práctica, la EMA publica muy poca información sobre la base de sus recomendaciones poscomercialización, publica mayormente información sobre los efectos adversos. Los datos brutos sobre los efectos adversos que publica en su base pública de datos ADRreports (www.adreports.eu) es útil. Sin embargo, es difícil de utilizar y es de poco valor para hacer una evaluación, ya que la información que proporciona es insuficiente, por ejemplo, la información acerca de cualquier factor que podría haber generado ese efecto adverso [18].

Cuando se informan los primeros casos de un posible efecto adverso, el PRAC solo comparte algunas líneas de información, como ocurrió en el 2017 cuando se produjo una muerte relacionada con la ingesta de *selexipag* (Uptravi) a pesar de la existencia de un documento interno de 79 páginas que contenía información detallada sobre las muertes relacionadas con el *selexipag*, las respuestas de la empresa a las preguntas del PRAC, y el análisis que el PRAC había hecho durante la evaluación [19,20]. Nos enteramos de eso al leer el presente informe, que recibimos con muy pocas tachaduras. El PRAC elabora una gran cantidad de informes similares.

El CHMP elabora una gran cantidad de informes sobre las evaluaciones de modificaciones importantes a los permisos de comercialización, que no han sido publicados. Por ejemplo: la autorización para ampliar el uso de la *duloxetina* (Cymbalta°) para incluir a niños que padecen un problema de ansiedad generalizado a partir de una simple modificación realizada en la sección de "Posología" del informe de las características del producto (SPC). Dichas modificaciones habitualmente no conllevan la publicación de un informe detallado. No obstante, la EMA escondió un informe de 38 páginas sobre dicho medicamento [21,22].

A principios de 2022, la EMA había adoptado la postura de ocultar la información poscomercialización, la transparencia es ahora la excepción. Esta política se contrapone a las obligaciones de transparencia de la agencia y a la necesidad de confirmar o revocar los permisos de comercialización que se otorgaron en base a información preliminar insuficiente. En relación a la transparencia proactiva sobre los datos asociados con las nuevas autorizaciones de comercialización, la EMA debe demostrar que su política está en sintonía con la necesidad de resguardar la seguridad de los pacientes más que con simular transparencia mientras permite que las empresas farmacéuticas oculten información clínica que consideran como una amenaza a sus intereses comerciales.

Selección de referencias Prescrire

1. European Commission - EudraLex "Volume 2B. Notice to applicants. Medicinal products for human use. Presentation and format of the dossier" May 2008: 303 pages.
2. EMA "Output of the European Medicines Agency policy on access to documents (…)" 4 October 2018: 58 pages.
3. EMA "What EMA publishes and when. Guide to information on human medicines evaluated by EMA" 2019: 30 pages.
4. EMA "Standard operating procedure. Preparation of an initial European Public Assessment Report (EPAR) for a human medicinal product following positive or negative opinion" 12 September 2015: 9 pages.
5. European Commission "Regulation (EC) No 1049/2001 of the European Parliament and of the Council of 30 May 2001 regarding public access to European Parliament, Council and Commission documents" Official Journal of the European Communities 31 May 2001: L 145/43 – L 145/48.
6. EMA "European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use" 21 March 2019: 22 pages.
7. EMA "Clinical data results table" 8 June 2021: 9 pages.
8. "Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use (…)" Official Journal of the European Union 27 May 2014: 84 pages.
9. EMA "Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited" 25 March 2015 + "Appendix, on disclosure rules (…)" 2 October 2015: 60 pages.
10. European Parliament "Report on discharge in respect of the implementation of the budget of the European Medicines Agency for the financial year 2013" 30 March 2015: 15 pages.
11. BioNTech "BNT162b2 – Clinical overview" 3 December 2020: 257 pages.
12. BioNTech "BNT162b2 – Interim clinical study report" 3 December 2020: 2033 pages.
13. EMA "Compte-rendu de l'échange avec Prescrire du 6 septembre 2021": 7 pages.
14. Curia "Judgment of the Court (Fourth Chamber - Case C-175/18P)" 22 January 2020: 17 pages.
15. Boehringer Ingelheim "EMPA-REG outcome trial" 12 October 2015: 25914 pages.
16. EMA "Letter to Prescrire. Réponse de l'EMA à votre lettre datée du 16 décembre 2020 intitulée "Plainte sur les retards de traitement des demandes d'accès aux documents; proposition de traitement spécifique et simple des demandes de spécimens de conditionnement de médicaments autorisés"" 17 February 2021: 10 pages.

17. Prescrire Editorial Staff "What does conditional marketing authorisation mean?" Prescrire Int 2020; 29 (220): 279.
18. Prescrire Editorial Staff "Obstacles to transparency over pharmaco–vigilance data within the EMA" Prescrire Int 2015; 24 (165): 278-279.
19. EMA "PRAC – Minutes of the meeting on 3-6 April 2017": 17-18.
20. EMA "Updated signal assessment report on 5 deaths with selexipag" 11 April 2017: 79 pages.
21. EMA "Procedural steps taken and scientific information after authorisation for Cymbalta": 14.
22. EMA "CHMP type II variation assessment report" 26 June 2014: 38 pages

EMA aprueba medicamentos que la FDA ha rechazado

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(3)

Tags: discrepancias entre agencias reguladoras, valoctocogene roxaparvovec, Roctavian, hemofilia, Pepaxti, flufenamida de melfalán, mieloma múltiple, OCEAN, Sunlenca, lenacapavir

Brennan [1] informa que el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA ha otorgado la autorización condicional a tres medicamentos rechazados por la FDA. Según dicha comunicación son los siguientes:

- La primera terapia génica para tratar la hemofilia A grave (valoctocogene roxaparvovec, Roctavian de BioMarin), que ha demostrado ser efectiva hasta dos años después de la infusión y en algunos pacientes hasta cinco años. Esta aprobación se basa en los resultados de un estudio de fase III de un solo brazo, no aleatorizado, en 134 pacientes varones con hemofilia A (Dos años después de la administración, las tasas de hemorragia se redujeron en un 85% y la mayoría de los pacientes [128] ya no necesitaron terapia sustitutiva del factor VIII. Queda por determinar hasta cuando se mantiene el efecto. Los pacientes tratados con Roctavian serán controlados durante 15 años, según la EMA, para establecer su eficacia y seguridad a largo plazo. La FDA le concedió la designación de Terapia Avanzada de Medicina Regenerativa y solicitó, en agosto 2020, que BioMarin completara su estudio de fase III GENEr8-1 y presentara dos años de datos de seguimiento para determinar la seguridad y la eficacia de todos los participantes en el estudio.

- Pepaxti (flufenamida de melfalán) de Oncopeptides para el tratamiento del mieloma múltiple. Este producto recibió la aprobación acelerada en EE UU a principios de 2021 para el mieloma múltiple en recaída o refractario, pero en julio, los resultados de un ensayo en donde se comparaba con Pomalyst the Bristol Myers Squibb, indicaron que el riesgo de muerte fue mayor para el grupo tratado con Pepaxti. La empresa consideró retirar el producto del mercado, pero tras una revisión del estudio OCEAN de fase 3 y otros ensayos decidió no hacerlo.

- Sunlenca (lenacapavir), de Gilead, para tratar a adultos con infección por VIH-1 multirresistente. En marzo, la FDA citó problemas de fabricación y control químico (CMC) relacionados con la compatibilidad del lenacapavir con el vial contenedor propuesto.

Documento Fuente

1. Brennan Z. EMA signs off on 3 drugs recently rejected by FDA, including BioMarin's new hemophilia gene therapy. *Endpoints*, 24 de junio de 2022 https://endpts.com/ema-signs-off-on-3-drugs-recently-rejected-by-fda-including-biomarins-new-hemophilia-gene-therapy/

La EMA publica una guía sobre nuevos antibióticos en su lucha contra la RAM

Consalud.es, 24 de mayo de 2022

https://www.consalud.es/pacientes/ema-publica-guia-sobre-nuevos-antibioticos-luchar-contra-ram_115118_102.html

La Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) ha publicado una guía sobre el desarrollo de nuevos antibióticos en la que, además, trata temas relacionados con la resistencia antimicrobiana (RAM, por sus siglas en inglés), y que sólo en la Unión Europea es responsable de unas 33.000 muertes al año.

Ante esto, la EMA desempeña un papel importante en la lucha contra la RAM al guiar y apoyar el desarrollo de nuevos medicamentos y enfoques de tratamiento, especialmente para pacientes con infecciones causadas por bacterias multirresistentes, que actualmente tienen muy pocas opciones terapéuticas.

Dado que la resistencia a los antimicrobianos es una amenaza mundial, los reguladores de la UE, Estados Unidos y Japón acordaron alinear en la medida de lo posible sus respectivos requisitos de datos para que las empresas farmacéuticas puedan diseñar ensayos clínicos que satisfagan las necesidades de evidencia de múltiples agencias reguladoras.

Con más de 670.000 infecciones bacterianas farmacorresistentes solo en la Unión Europea y aproximadamente 33.000 personas fallecidas como consecuencia directa de estas infecciones, su peso en la sanidad es equiparable al de la gripe, la tuberculosis y el VIH juntos.

En este sentido, el documento de la EMA muestra aclaraciones sobre los programas de desarrollo clínico recomendados para antimicrobianos destinados a abordar una necesidad insatisfecha; orientación sobre ensayos clínicos para apoyar el tratamiento de infecciones del tracto urinario no complicadas y gonorrea no complicada; y orientación actualizada sobre la visualización de datos microbiológicos y de eficacia clínica en el resumen de las características del producto.

La directriz revisada se publica junto a un apéndice destinado a orientar los programas de desarrollo clínico necesarios para respaldar la autorización de medicamentos para el tratamiento de infecciones bacterianas en niños.

La EMA adopta su lista de medicamentos críticos para hacer frente a una nueva pandemia

Diario Farma, 10 de julio de 2022

https://diariofarma.com/2022/07/10/la-ema-adopta-su-lista-de-medicamentos-criticos-para-hacer-frente-a-una-nueva-pandemia

El Grupo de Dirección de Escasez de Medicamentos (Medicine Shortages Steering Group) de la EMA ha publicado la lista de los principales grupos terapéuticos de medicamentos utilizados en atención de emergencia, cirugía y cuidados intensivos. La lista forma la base a partir de la cual la EMA elaborará listas concretas de medicamentos críticos necesarios para hacer frente a una "emergencia de salud pública" específica.

Los medicamentos en dichas listas concretas se controlan de cerca debido a un posible mayor riesgo de escasez. Si es necesario, la EMA puede coordinar acciones rápidas en todos los Estados miembros para garantizar el suministro continuo.

EMA publicó recientemente la primera lista de medicamentos críticos centrados en los medicamentos Covid-19. Esta es una nueva responsabilidad que viene con el papel reforzado de la Agencia en la preparación y gestión de crisis de medicamentos y dispositivos médicos para monitorear la escasez y garantizar una respuesta sólida a eventos importantes o emergencias de salud pública.

El MSSG adoptó la lista de los principales grupos terapéuticos tras consultar con el Grupo de Trabajo de Punto Único de Contacto (i-SPOC Industry Single Point of Contact) para Escasez de Medicamentos, el Grupo de Trabajo de Pacientes y Consumidores, el Grupo de Trabajo de Profesionales de la Salud y sociedades científicas y asociaciones industriales. Se revisará anualmente y siempre que sea necesario para tener en cuenta, entre otros, los cambios en la práctica clínica.

Si bien la lista de los principales grupos terapéuticos es meramente informativa, las listas de medicamentos críticos imponen a las empresas la obligación de actualizar regularmente la EMA con información relevante, incluidos datos sobre escasez potencial o real y existencias disponibles, pronósticos de oferta y demanda a través de su Punto de Contacto.

El sistema i-SPOC está diseñado para facilitar la comunicación entre la EMA y los titulares de autorizaciones de comercialización de medicamentos incluidos en una lista de medicamentos críticos para detectar, informar y prevenir o gestionar el suministro y la disponibilidad de estos medicamentos.

EMA lanzó el proceso de registro de i-SPOC a través de su plataforma IRIS el 28 de junio. Todos los titulares de autorizaciones de comercialización (TAC) en la UE deben registrar su i-SPOC antes del 2 de septiembre de 2022. La EMA actualizó la guía del usuario de IRIS y publicó un video de demostración para ayudar a las empresas con el proceso de registro. La Agencia utilizará su plataforma IRIS para recopilar esta información y facilitar la comunicación bidireccional entre la EMA y los TAC para detectar, informar y prevenir o gestionar problemas de suministro y disponibilidad de medicamentos críticos.

La lista de medicamentos está disponible en este enlace https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/list-main-therapeutic-groups-mtgs-crisis-preparedness_en.pdf

EMA respalda el uso de datos procedentes de la práctica clínica para la toma de decisiones regulatorias

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(3)

Tags: ICMRA, datos de la práctica clínica, decisiones regulatorias, Coalición Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos, Ley de Curas del Siglo XXI,

Según informa Schloesser en Endpoints [1], la EMA respaldó la declaración de la Coalición Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities o ICMRA), a favor del uso de datos de la práctica clínica (del mundo real) en la toma de decisiones regulatorias. La ICMRA incluye a 24 agencias reguladoras, incluyendo a la FDA. A continuación, los comentarios más importantes de esta nota:

Utilizar datos de la práctica clínica para tomar decisiones regulatorias no es tarea fácil por la heterogeneidad de las fuentes de datos y sus niveles de calidad, y por los diversos modelos de gobernanza para el intercambio y el acceso a los datos. Una estrecha colaboración entre los reguladores de todo el mundo puede ayudar a resolver estos retos.

En EE UU, la Ley de Curas del Siglo XXI llevó a que la FDA explorara el uso de datos de la práctica clínica, pero los resultados de un programa piloto de la FDA mostraron que sólo la mitad de un grupo selecto de ensayos clínicos podían ser emulados con datos provenientes de la práctica clínica. Según la profesora asociada de la Facultad de Medicina de Harvard, Shirley Wang, se observaron desafíos en los intentos de los investigadores por replicar los estudios relacionados con la osteoporosis, la enfermedad renal crónica, la insuficiencia cardíaca, el asma y el EPOC. Mientras que para otras patologías era más fácil, incluyendo los ensayos para la fibrilación auricular, el tromboembolismo venoso y la hipertensión.

Como parte del plan de ICMRA, las agencias se comprometieron a avanzar en cuatro áreas:

- Armonización de la terminología para referirse a los datos de la práctica clínica (del mundo real) y evidencia de la práctica clínica". Hay que operacionalizar esos dos conceptos, y llegar a un acuerdo sobre la amplitud y el detalle de los mismos.

- Convergencia normativa en forma de "guías y mejores prácticas para recopilar la información.

- Preparación, centrada específicamente en abordar los retos para la salud pública y lo que el ICMRA denominó "amenazas emergentes para la salud".

- Transparencia: definir principios y prácticas para registrar los protocolos de los estudios (antes de su inicio) y los resultados de los estudios en registros disponibles al público. Y, además, promover la publicación de los resultados en revistas revisadas por pares y de código abierto.

Documento Fuente

1. Schloesser P. EMA joins regulatory coalition in calling for RWE to be integrated into regulatory decisions. Endpoints, 22 de julio de 2022 https://endpts.com/ema-joins-regulatory-coalition-in-calling-for-rwe-to-be-integrated-into-regulatory-decisions/

Requisitos posteriores a la comercialización de medicamentos oncológicos aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos, 2004-2014

(Post-Marketing Requirements for Cancer Drugs Approved by the European Medicines Agency, 2004–2014).

A Cherla, E Mossialos, M Salcher-Konrad et al

Clin Pharmacol Ther. 2022 https://doi.org/10.1002/cpt.2679

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2022; 25(3)

Tags: requisitos poscomercialización, tratamientos oncológicos, tratamiento del cáncer, obligaciones regulatorias, EMA, aprobación condicional, ensayos pivotales

Resumen

Para abordar las cuestiones no resueltas sobre la seguridad y la eficacia de los fármacos en el momento de su aprobación, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) puede exigir a los fabricantes de esos productos que realicen estudios adicionales durante el periodo posterior a la comercialización. Dado que una proporción cada vez mayor de nuevos fármacos contra el cáncer se aprueban en base a evidencia limitada de su beneficio clínico, es importante completar a tiempo los requisitos posteriores a su comercialización.

Se utilizaron los documentos regulatorios disponibles públicamente para evaluar las características clave de los ensayos pivotales que respaldaron los medicamentos contra el cáncer que aprobó la EMA entre 2004 y 2014, y se calcularon las tasas de datos poscomercialización requeridos por la agencia que se habían recopilado después de un mínimo de 5 años.

De 2004 a 2014, la EMA exigió que se recopilaran datos poscomercialización para el 79% (45/57) de los productos oncológicos aprobados. Los ensayos pivotales que apoyaron la aprobación de medicamentos contra el cáncer que recibieron requisitos poscomercialización fueron menos propensos a tener diseños aleatorios (41/61, 67% frente a 11/11, 100%), incluir un comparador activo (20/61, 33% frente a 10/11, 91%), o medir la supervivencia global como criterio de valoración primario (18/61, 30% frente a 6/11, 55%) en comparación con los ensayos pivotales para medicamentos sin requisitos de poscomercialización.

Entre los 200 requisitos de poscomercialización, casi la mitad fueron diseñados para evaluar la seguridad del fármaco. Después de un mínimo de 5 años, el 60% (121/200) de los requisitos se habían completado, el 10% (19/200) estaban en curso y el 30% (60/200) se retrasaron. Aproximadamente la mitad (40/75, 53%) de los requisitos de poscomercialización de nuevos estudios clínicos se completaron a tiempo. Los retrasos en la cumplimentación de los requisitos poscomercialización no solían afectar la probabilidad de que los medicamentos recibieran un permiso de comercialización permanente (87%, 39/45) al cabo de 5 años. Nuestros resultados ponen de manifiesto la necesidad de que la EMA utilice mejor su autoridad para exigir la finalización puntual de los requisitos y de los estudios posteriores a la comercialización.

Aspectos destacados del estudio:

¿Cuál es el conocimiento actual sobre el tema?

En Europa, un número cada vez mayor de nuevos medicamentos oncológicos se aprueban en base a datos limitados de ensayos clínicos y se puede exigir a los patrocinadores que aborden cuestiones no resueltas sobre la seguridad y la eficacia del medicamento imponiendo requisitos posteriores a la comercialización.

¿**Qué pregunta aborda este estudio**?

Utilizando documentos normativos, caracterizamos el diseño y la cumplimentación de los requisitos poscomercialización para los medicamentos contra el cáncer aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). También analizamos si el cumplimiento de los requisitos de poscomercialización influyó en las decisiones reguladoras para recibir la autorización permanente.

¿Qué conocimientos aporta este estudio?

Entre 2004 y 2014, la EMA impuso requisitos de recopilación de datos poscomercialización a cuatro quintas partes de los fármacos oncológicos recién aprobados. Un mínimo de cinco años después de la aprobación condicionada, más de un tercio de los requisitos poscomercialización estaban en curso o atrasados, incluyendo alrededor de la mitad de los requisitos de nuevos estudios clínicos. Estos retrasos en la finalización de los requisitos poscomercialización no solían repercutir en la probabilidad de que los medicamentos autorizados temporalmente recibieran un permiso de comercialización permanente.

¿**Cómo podría cambiar esto la farmacología clínica o la ciencia traslacional**?

Los reguladores europeos deberían trabajar con los fabricantes para desarrollar planes de investigación poscomercialización que aborden las limitaciones de la evidencia disponible y mejoren el cumplimiento de los plazos de los estudios.

La EMA usará los datos sin procesar en ensayos para mejorar las evaluaciones

Diario Farma, 13 de julio de 2022

https://diariofarma.com/2022/07/13/la-ema-quiere-usar-los-datos-sin-procesar-en-los-ensayos-clinicos-para-mejorar-las-autorizaciones

La EMA ha lanzado un proyecto piloto para evaluar si el análisis de los datos sin procesar de los ensayos clínicos por parte de las autoridades reguladoras mejora la evaluación de las solicitudes de autorización de comercialización para nuevos medicamentos, así como las solicitudes posteriores a la autorización y para explorar los aspectos prácticos de la presentación y análisis de dichos datos.

Los datos sin procesar constituyen datos de pacientes individuales de estudios clínicos en un formato estructurado electrónico al que se puede acceder directamente para su análisis y visualización. Los ejemplos de datos sin procesar incluyen registros de observaciones y mediciones originales de los participantes en estudios clínicos, como resultados de pruebes de laboratorio clínico, datos de imágenes e historias clínicas de pacientes. Actualmente, el sistema europeo de regulación de medicamentos no exige de forma rutinaria la presentación de datos sin procesar en el contexto de una autorización de comercialización o una solicitud posterior a la autorización.

El comité de medicamentos de uso humano (en inglés Committee for Medicinal Products for Human Use CHMP) de la EMA recibe los datos presentados por el solicitante o el titular de los permisos de comercialización (Titular de Autorización de Comercialización o TAC) después del procesamiento estadístico, en formato agregado como resúmenes clínicos, así como en listados en PDF. El CHMP analiza estos resúmenes como parte de la evaluación científica de los beneficios y riesgos de los medicamentos. Este proceso suele dar lugar a varias rondas de preguntas en las que el Comité puede pedir a los solicitantes/titulares del permiso de comercialización aclaraciones metodológicas, volver a analizar los datos o datos adicionales. Sin embargo, según la regulación de la UE, el CHMP puede solicitar al solicitante / TAC en cualquier momento que proporcione los datos sin procesar para realizar análisis adicionales para respaldar la evaluación de riesgos y beneficios de los medicamentos. El CHMP ha solicitado datos sin procesar en varias ocasiones, cuando consideró que serían útiles en la evaluación de un medicamento.

El proyecto piloto está abierto a los solicitantes o TAC que estén a punto de presentar solicitudes de autorización de comercialización o solicitudes posteriores a la autorización. Si se seleccionan, incluirán datos sin procesar ya como parte de sus envíos. Se espera que el piloto dure hasta dos años e incluirá aproximadamente diez procedimientos regulatorios presentados a la EMA a partir de septiembre de 2022. El piloto cumplirá completamente con los requisitos de la legislación de protección de datos.

Este piloto surge de una de las diez recomendaciones prioritarias emitidas por el Grupo de trabajo conjunto de las grandes bases de datos de la EMA y los Jefes de agencias de medicamentos (HMA) en 2020, que destacó la necesidad de fortalecer la capacidad de la red para analizar los datos recopilados a nivel de paciente individual para mejorar informar la toma de decisiones regulatorias. Hay varios beneficios potenciales que el análisis de los datos sin procesar podría traer, incluida una evaluación más rápida al hacer menos preguntas a los solicitantes y una mejor definición de la población de tratamiento objetivo. Por lo tanto, el análisis de datos sin procesar puede permitir un acceso mejor y más rápido a los pacientes a nuevos medicamentos.

La necesidad de ensayos clínicos aleatorios de doble ciego en oncología

Rev Prescrire 2022; 31 (234): 54

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25 (3)

Tags: EMA, innovación en oncología, desarrollo clínico de medicamentos, Prescrire, criterios de valoración importantes para pacientes, medidas subrogadas, ensayos clínicos de canasta

- En febrero de 2021, *Prescrire* respondió a la consulta pública de la EMA sobre una guía para la evaluación de especialidades farmacéuticas oncológicas.

El objetivo de la guía de la EMA sobre los tratamientos oncológicos es hacer recomendaciones para todas las etapas del desarrollo clínico de estos medicamentos: farmacocinética, biomarcadores, estudios exploratorios, ensayos confirmatorios, ensayos clínicos específicos para situaciones especiales (por ejemplo, ensayos clínicos de canasta donde se utiliza el mismo medicamento en diferentes tipos de cáncer) y seguridad [1].

En su respuesta, *Prescrire* enfatizó la necesidad de incluir en la guía, como principio general, que los ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego son un requisito esencial [2]. Además, antes de otorgar permisos de comercialización, la EMA debería exigir dos ensayos clínicos que confirmen los resultados positivos observados en la misma situación clínica [2].

En cuanto a las variables principales de valoración, *Prescrire* resaltó la importancia de tener criterios de valoración sólidos que sean relevantes para el paciente, como supervivencia general o cura. Se deberían evitar los criterios indirectos de valoración, en especial el tiempo de deterioro (que, de manera incorrecta, se suele llamar supervivencia libre de progresión). En la mayoría de los casos, esos criterios de valoración no tienen un vínculo demostrado con beneficios clínicos concretos para el paciente [2].

En cuanto a los ensayos clínicos de canasta, que se han utilizado para evaluar ciertos tratamientos (con objetivos específicos) para diferentes tipos de cáncer, *Prescrire* nuevamente enfatizó que los resultados son muy difíciles de interpretar debido a la inclusión de pacientes muy diferentes entre sí, y con situaciones clínicas y pronósticos muy diversos. Estos ensayos clínicos no se deben

convertir en una manera de evadir la necesidad de realizar ensayos clínicos rigurosos [2].

Referencias
1. EMA "Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products" EMA/CHMP/205/95 Rev.6; 13 November 2020: 44 pages.
2. "Prescrire's response to the Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products" 12 February 2021: 15 pages.

La MHRA publica una guía para la evaluación y supervisión de los riesgos de los ensayos clínicos

(MHRA posts guidance on clinical trial risk assessments, oversight)

RAPS, 3 de febrero de 2022

https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2021/2/euro-roundup-mhra-posts-guidance-on-clinical-trial

Traducido por Salud y Fármaco, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)*

Tags: seguimiento a los ensayos clínicos, evaluación de riesgos en los ensayos clínicos, patrocinadores de ensayos clínicos, balance riesgo-beneficio

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos para la Salud del Reino Unido (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency MHRA) ha publicado, en dos documentos recientes, orientaciones sobre la evaluación de riesgos, la supervisión y el seguimiento de los ensayos clínicos.

La MHRA pide a los patrocinadores que realicen y documenten la evaluación de riesgos para cada protocolo de ensayo clínico lo antes posible, a fin de determinar si cumple con la legislación sobre ensayos clínicos, la clasificación que le otorgará la agencia y si existen obstáculos para su realización.

"La evaluación de riesgos debe ser específica para el ensayo propuesto y, aunque se pueden utilizar plantillas o una guía sobre las áreas a tener en cuenta, al hacer la evaluación de riesgos hay que tener cuidado con los posibles riesgos del ensayo propuesto, pues podrían no haberse tenido en cuenta en ensayos anteriores. Por ello, tiene que hacerse de forma distinta para cada ensayo", afirma la guía.

La MHRA espera que los patrocinadores establezcan equipos multidisciplinares, que incluyan a un estadístico y a un médico familiarizado con el área terapéutica, para hacer la evaluación de riesgos y determinar si hay que hacer una revisión adicional. La revisión adicional podría incluir a los gestores de alto nivel o consistir en una revisión por pares independiente. La MHRA aconseja a los patrocinadores que la revisión sea proporcional a los riesgos identificados en el ensayo.

Los patrocinadores deben conservar la evaluación de riesgos en el archivo principal del ensayo y, cuando proceda, informar al personal del centro sobre su contenido. A medida que se disponga de nueva información, como por ejemplo después de un análisis preliminar, la MHRA espera que los patrocinadores vuelvan a revisar la evaluación de riesgos. La guía también incluye tres ejemplos de evaluaciones de riesgo.

La MHRA publicó la guía el mismo día en que dio a conocer un documento sobre la supervisión y el seguimiento de los ensayos con productos médicos. El segundo documento enumera factores importantes para determinar la estrategia de supervisión y seguimiento, explicando que los patrocinadores deben establecer procesos que reflejen los riesgos conocidos de un estudio. Si un error en una actividad puede tener un impacto negativo en la seguridad de los participantes y en los resultados del ensayo, los patrocinadores deben priorizarlo en los procesos de supervisión y seguimiento.

Las guías se alejan de la estrategia tradicional que consiste en evaluar el cumplimiento de cada detalle del protocolo y cotejar cada dato con los documentos fuente. La MHRA dijo que esa forma de trabajar "requiere muchísimos recursos". La estrategia basada en el riesgo pretende proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes en los ensayos clínicos y la confiabilidad de los resultados sin necesidad de comprobarlo todo.

MHRA Guidance, disponible en este enlace https://www.gov.uk/government/publications/risk-adapted-approach-to-clinical-trials-and-risk-assessments/risk-adapted-approach-to-clinical-trials-and-risk-assessments

La forma de regular, evaluar, fijar los precios y el reembolso de los medicamentos en el Reino Unido: combinar la innovación y el acceso

(The regulatory, evaluation, pricing and reimbursement pathway for medicines in the UK: combining innovation and access)

AM Ivama-Brummell, P Pinilla-Dominguez, AN Biz

Rev Bras Farm Hosp Serv Saude [Internet]. 2022; 13(2):804

Available from: https://rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/804

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2022; 25(3)

Tags: MHRA, tarifas dispensación, Inglaterra, agencias de evaluación de tecnología sanitaria, acceso a productos innovadores, NICE, Scottish Medicines Consortium, SMC, All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG

El Reino Unido cuenta con un sistema de salud universal, un Sistema Nacional de Salud (NHS) en cada una de sus cuatro naciones, y los servicios de salud son gratuitos en el punto de entrega. Aproximadamente el 10,5% de la población británica tiene un seguro médico privado complementario voluntario. Los medicamentos para los pacientes internados son gratuitos, pero algunas de las naciones imponen tarifas de dispensación (copago) para los que se suministran en el ámbito ambulatorio, como por ejemplo Inglaterra.

El proceso para autorizar la comercialización en el Reino Unido se denomina licencia de producto y está supervisado por la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA). Hay diferentes vías de autorización en función del mercado en el que se vaya a comercializar. La MHRA también ofrece planes y vías de acceso temprano a los productos destinados a necesidades médicas insatisfechas y tecnologías prometedoras, cuyo objetivo es acelerar la comercialización y el acceso de los pacientes a estos productos en el Reino Unido. Estos planes incluyen la opción de que las empresas se pongan en contacto con los reguladores y otros socios del sistema, como las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (HTA).

En cuanto se autoriza la tecnología, está disponible a un precio de lista. Los precios de los medicamentos están regulados en la legislación y en esquemas acordados entre la asociación de la industria y el Departamento de Salud y Asistencia Social (DHSC). Los precios para el NHS se negocian entre el gobierno y las empresas. Las decisiones de financiación habituales en el NHS se guían por las evaluaciones de HTA informadas por organismos como el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en Inglaterra, el Scottish Medicines Consortium (SMC) en Escocia y el All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) en Gales. Muchos medicamentos y otras tecnologías están sujetos a negociaciones de precios en el NHS, a veces con acuerdos de precios confidenciales.

El NHS de Inglaterra tiene el mandato legal de financiar de forma rutinaria las tecnologías recomendadas por el NICE que han sido evaluadas por algunos de sus programas. Los demás países del Reino Unido tienen acuerdos similares o reconocen las decisiones tomadas en Inglaterra. El papel y la contribución del NICE y otras agencias de HTA para garantizar la rentabilidad y la toma de decisiones basadas en la evidencia están bien reconocidas en todo el mundo.

Disponible en portugués e inglés en el enlace que aparece en el encabezado.

Reino Unido**: El regulador de medicamentos cuestionado por los vínculos de los miembros de la Junta Directiva con las empresas farmacéuticas** *(Medical regulator faces questions over board members' links to drug firms)*

The Guardian, 17 de abril de 2022

https://www.theguardian.com/society/2022/apr/17/medical-regulator-faces-questions-over-board-members-links-to-drug-firms

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ética y Derecho* 2022; 25(2)

Tags: pagos de la industria, conflictos de interés financieros, agencias reguladoras, MHRA

La agencia que controla los medicamentos en el Reino Unido debe reforzar su política de conflictos de interés, esto tras conocerse que seis de los miembros de su junta directiva reciben pagos de la industria farmacéutica.

Miembros de la junta directiva que supervisan la "dirección estratégica" del ente regulador tienen intereses financieros en empresas, incluyendo en grandes farmacéuticos estadounidenses y saudíes, así como en empresas que quieren entrar en el mercado de la salud del Reino Unido. Algunos ofrecen servicios de consultoría, mientras que otros están involucrados en la dirección o poseen acciones en empresas de medicamentos y dispositivos médicos, según las declaraciones oficiales de conflictos de interés [1].

No hay indicios de que se hayan cometido delitos, pero los hallazgos han suscitado preocupación por la percepción de conflictos de interés entre los altos cargos de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos para la Salud (The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency MHRA), que forma parte del Ministerio de Salud y Asistencia Social y es responsable de regular los medicamentos y dispositivos médicos, y de garantizar su seguridad.

La MHRA afirmó que "para ser un regulador eficaz" necesita "incluir las perspectivas adecuadas de diversas partes de la industria, el mundo académico, el público y otros ámbitos", y añadió que las reuniones de la junta directiva se celebran en público y los miembros no ejecutivos del consejo -que son los que tienen estos posibles conflictos- no participan en "ningún trabajo o decisión relacionados con la regulación de ningún producto".

Sin embargo, los críticos han expresado preocupación por la posibilidad de sesgo -o la percepción del mismo- y han solicitado que las normas sobre los conflictos de interés sean más estrictas para quienes trabajan en la regulación farmacéutica.

La junta ayuda a establecer las prioridades estratégicas y asesora sobre la implementación de políticas, por lo que sus miembros podrían tener acceso a información que les podría ser útil para su trabajo en las organizaciones externas.

David Rowland, director del Centro para la Salud y el Interés Público (Centre for Health and the Public Interest), afirmó que los reguladores deben ser "más puros que el blanco" para mantener "la confianza absoluta del público", sobre todo cuando son responsables de "autorizar productos y dispositivos nuevos que podrían ser innovadores".

"*Durante la pandemia mucha gente ha cuestionado la confiabilidad y seguridad de las vacunas y otros tratamientos*", dijo. "*Cuando la gente empieza a pensar que se pueden obtener beneficios económicos, es muy difícil recuperar esa confianza*".

De los 16 miembros de la junta directiva, seis han declarado intereses financieros en empresas farmacéuticas o de dispositivos médicos, o en empresas que trabajan para ellas, según el análisis de los informes oficiales de transparencia que publicó el Observer en febrero.

Todos, menos uno de los seis se incorporaron a la junta en septiembre y el Ministerio de Salud aprobó cada uno de los nombramientos.

Según los registros, el Dr. Junaid Bajwa, jefe de ciencias médicas de Microsoft, es también director no ejecutivo de Ondine Biomedical, una empresa canadiense de ciencias de la vida, y de

Nahdi Medical, un minorista farmacéutico saudí. También posee acciones de la empresa farmacéutica Merck Sharp and Dohme y es asesor remunerado de la empresa suiza Novartis.

El Dr. Paul Goldsmith es accionista y director de Closed Loop Medicine, que desarrolla productos para la hipertensión y el insomnio, según su página web. Posee acciones de Summit Inc, una empresa que investiga y desarrolla fármacos, y de Ieso, que tiene la intención de solicitar el permiso de comercialización para sus herramientas digitales autónomas -terapia de inteligencia artificial.

Raj Long ofrece servicios de "consejería [remunerada] sobre acceso" a Huya Bio, una empresa china que quiere facilitar "que el desarrollo de medicamentos sea más rápido, más rentable y de menor riesgo en los mercados globales", y es accionista de Bristol Myers Squibb y Novartis, mientras que Amanda Calvert, que ha sido directora no ejecutiva de la junta de la MHRA desde 2019, es la directora de Quince Consultancy, entre cuyos clientes hay empresas farmacéuticas.

Haider Husain, nombrado al consejo de la MHRA como "director no ejecutivo asociado, sin derecho a voto", es director de operaciones de Healthinnova, que ofrece servicios de consultoría sobre "cómo obtener el máximo valor de las inversiones en salud digital".

Por su parte, el profesor Graham Cooke, vicepresidente de la junta directiva de MHRA, es asesor remunerado de dos empresas de dispositivos médicos, y asesor no remunerado de una tercera: DnaNudge, que ofrece productos dietéticos adaptados al ADN, además de ser proveedor de pruebas rápidas de covid-19.

La MHRA tiene una estricta política de conflictos de interés para su personal y está revisando sus normas para los miembros de sus comités de expertos, como la Comisión de Medicamentos para Uso Humano y los consejos consultivos de medicamentos herbales y homeopáticos, para garantizar que "los expertos que nos asesoran sean independientes e imparciales".

Pero la semana pasada dijo que no tenía previsto revisar las políticas de los miembros no ejecutivos de la junta directiva, que en este momento pueden tener vínculos con la industria, siempre que los declaren.

Otros reguladores, como la Comisión del Juego, prohíben que los miembros de las juntas directivas acepten pagos de empresas del sector del juego o posean acciones en ellas.

Y la semana pasada, un director no ejecutivo del consejo de administración de la Autoridad de Aviación Civil, cuyo nombramiento fue aprobado por el Departamento de Transporte, dimitió debido a un posible conflicto de interés por poseer acciones de la empresa matriz de British Airways.

Harry Cayton, exdirector ejecutivo de la Autoridad de Normas Profesionales (Professional Standards Authority), dijo que contar con figuras de la industria como miembros de la junta aportaba valor, y que "seguramente [habría] cierto nivel de intercambio". "La cuestión no es si está usted en el consejo de la MHRA, sino si toma decisiones relacionadas con sus intereses", dijo.

Sin embargo, el profesor John Abraham, experto en regulación médica y exasesor de políticas, pidió que se exija a los implicados en la regulación sanitaria que renuncien a "todos los conflictos de interés financiero directos y personales" para mantener la confianza del público.

"*La respuesta de los reguladores a lo largo de muchos años ha sido que no podían conseguir la experiencia que necesitan para asesorar. Eso no es muy plausible porque hay muchos científicos y expertos*", dijo.

En 2020, la Revisión Independiente de la Seguridad de los Medicamentos y Dispositivos Médicos, dirigida por la colega Julia Cumberlege, suscitó preocupación por los conflictos de interés en la regulación médica y pidió una "revisión de la cultura" de la MHRA. La revisión señala que "*se deben tomar medidas para garantizar que la perspectiva del paciente y el interés público tengan siempre prioridad sobre los intereses de la industria*".

La MHRA dijo que los miembros no ejecutivos de la junta directiva fueron nombrados para "*desafiar de forma constructiva y ayudar a definir la dirección estratégica de la MHRA" a través de un "proceso abierto y transparente*" dirigido por el Departamento de Salud.

"Los conflictos de interés se estudian caso por caso en el momento del nombramiento y al comienzo de cada reunión de la junta", añadió.

Referencia

1. Declaraciones de Conflictos de interés de la Junta Directica de MHRA https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1076724/0522_MHRA_Board_Declarations_of_Interest_May_22__2_.pdf

EE UU y Canadá

La FDA se niega a imponer sanciones fuertes a los investigadores del Hospital de Minnesota que llevaron a cabo experimentos poco éticos de alto riesgo *(FDA Refuses to Impose Serious Sanctions Against Researchers at Minnesota Hospital Who Conducted Unethical High-Risk Experiments)*

Public Citizen, 2 de mayo

https://www.citizen.org/news/fda-refuses-to-impose-serious-sanctions-against-researchers-at-minnesota-hospital-who-conducted-unethical-high-risk-experiments/

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25 (3)

Tags: violaciones éticas, ketamina, consentimiento informado, anestésico general, Public Citizen, proteger a los participantes en ensayos clínicos, sanciones de la FDA

El 28 de abril, la FDA denegó la petición de Public Citizen para que descalificara a los investigadores del servicio de urgencias del Hennepin County Medical Center (HCMC) de Minneapolis, Minnesota, que probaron repetidamente el peligroso anestésico general, la ketamina, y otros potentes sedantes en pacientes agitados sin su consentimiento. Public Citizen había instado a la FDA a que ordenara al HCMC a ponerse en contacto con los más de 1.700 pacientes que fueron incluidos involuntariamente en experimentos poco éticos para informarles de que los investigadores habían violado sus derechos y puesto en peligro su salud. El Dr. Michael Carome, director del Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen, emitió la siguiente declaración:

> "El hecho de que la FDA no sancione seriamente a los investigadores del HCMC envía una clara señal a la comunidad investigadora y al público de que la agencia no se toma en serio la protección de los derechos y el bienestar de los sujetos humanos. A lo largo de un período de cuatro años, los investigadores del HCMC incurrieron en un patrón de repetidas y atroces violaciones de las normas federales destinadas a proteger a los participantes en investigación en humanos. La FDA debería haber exigido que el hospital se pusiera en contacto con los más de 1.700 pacientes que fueron incluidos involuntariamente en experimentos poco éticos y les informara de que sus derechos habían sido violados y que su salud estaba potencialmente en peligro por las acciones de los investigadores del centro médico.
>
> "Los argumentos para que la FDA descalifique a los investigadores del HCMC son abrumadores. La estrategia de la FDA de simplemente hacer una advertencia tras estas atroces violaciones normativas y éticas corre el riesgo de envalentonar a otros investigadores para hacer caso omiso de los derechos y el bienestar de los seres humanos".

Nota de Salud y Fármacos. Roxane Nelson [1] publicó una nota en Medscape que incluye más detalles sobre estos ensayos clínicos, a continuación resumimos algunos datos que complementan la nota de Public Citizen.

En determinadas situaciones, cuando la FDA considera que un investigador clínico ha violado las normas, la agencia puede descalificar al investigador y su nombre se añade a una base de datos federal que contiene información sobre todos los investigadores inhabilitados. Michael A. Carome, dijo a Medscape Medical News que no es habitual que la FDA descalifique a los investigadores. "Debería hacerlo con más frecuencia… Creo que la FDA es simplemente reacia a tomar más medidas".

El doctor Carl Elliott, bioeticista de la Universidad de Minnesota en Minneapolis, está de acuerdo en que los investigadores del HCMC Klein y Cole deberían haber sido descalificados. "No sólo realizaron estudios arriesgados y explotadores, sino que los llevaron a cabo después de que la FDA les advirtiera que no debían proceder".

La primera denuncia de Public Citizen ante la FDA data de 2018, cuando se enteraron que los investigadores afiliados al HCMC estaban realizando ensayos clínicos de alto riesgo con ketamina para controlar la agitación fuera del entorno hospitalario. 64 médicos, bioeticistas e investigadores académicos firmaron la carta, y también se presentó a la Oficina para la Protección de la Investigación Humana (OHRP).

La FDA suele permitir el uso de medicamentos en investigación en situaciones de emergencia sin obtener el consentimiento informado si se sabe que las terapias conllevan un riesgo mínimo. El IRB del HCMC había determinado que éste era el caso de la ketamina, y aprobó los ensayos. Pero, según la denuncia de Public Citizen, investigaciones previas habían sugerido que la ketamina podría causar más complicaciones y eventos adversos graves en comparación con otros sedantes.

Los ensayos se llevaron a cabo entre 2014 y 2018, y en su carta, Public Citizen alegó que los investigadores y el IRB habían permitido que estos ensayos procedieran sin obtener el consentimiento informado de los pacientes. El objetivo era evaluar qué tan bien funcionaba la ketamina en comparación con otros medicamentos para calmar a los individuos agitados: "Los paramédicos que respondían a las emergencias médicas aplicaban a los pacientes ketamina o haloperidol para la agitación, con el objetivo era ver qué fármaco funcionaba más rápido", dijo Carome. "A los pacientes sólo se les notificó después de que habían recibido un sedante. El CEI había determinado que no se requería consentimiento informado".

En el primer ensayo clínico realizado por el HCMC, publicado en 2016, los investigadores habían planteado la hipótesis de que 5 mg/kg de ketamina intramuscular serían superiores a 10 mg de haloperidol intramuscular para la agitación prehospitalaria grave. El tiempo hasta la sedación adecuada fue la medida de resultado principal. En el estudio participaron 146 personas; 64 recibieron ketamina y 82 haloperidol. Descubrieron que la ketamina funcionaba mucho más rápido que el haloperidol (5 minutos frente a 17 minutos), pero que el riesgo de complicaciones era

mucho mayor. Se produjeron complicaciones en el 49% de los pacientes que recibieron ketamina, frente al 5%.

"El riesgo de acontecimientos adversos se multiplicó por 10", dijo Carome. "Y el 39% de los pacientes a los que se les administró ketamina tuvieron problemas respiratorios que requirieron intubación, en comparación con el 4% que recibió haloperidol".

En 2017 se puso en marcha un segundo estudio en el que se comparó la ketamina con el midazolam en pacientes agitados. Durante el primer período de 6 meses del estudio, los individuos recibirían un protocolo basado en ketamina para la agitación prehospitalaria, y durante los segundos 6 meses, eso cambiaría a midazolam. Sin embargo, el estudio se detuvo en junio de 2018, cuando el periódico local, el Star Tribune, informó de que la policía de la ciudad había animado al personal médico a sedar a los pacientes agitados. Esto incluía a individuos que ya habían sido retenidos físicamente.

El informe afirmaba que "en muchos casos, el individuo detenido o arrestado no solo estaba esposado, sino que estaba atado en una camilla en una ambulancia antes de recibir ketamina", y que planteaba una "cuestión preocupante" entorno a las razones para administrar el fármaco a estas personas antes de ser transportadas al hospital, "dados los efectos inmediatos sobre la respiración y la función cardíaca que induce el fármaco".

Junto con la suspensión del ensayo, el HCMC pidió una revisión de los casos en los que estaban implicados sus paramédicos; se inició una investigación independiente dirigida por el ex fiscal general adjunto, Ally Yates, para evaluar si la policía de Minneapolis se había pasado de la raya e instó a los paramédicos a utilizar la ketamina.

"La decisión de utilizar ketamina se basó en los plazos del estudio y no en el juicio clínico", dijo Carome.

La FDA acusó recibo de la denuncia e inspeccionó los registros del CEI y los datos del ensayo clínico. Los informes preliminares recibidos por Public Citizen confirmaron sus acusaciones. "No había protecciones adecuadas para los sujetos vulnerables", dijo Public Citizen. "En 2019 la FDA hizo más investigaciones y esos informes tenían conclusiones similares".

Cartas de la FDA. La FDA había enviado cartas de advertencia a Cole y Klein, citándolos por ignorar las leyes federales de seguridad en la investigación experimental. Al parecer, ambos investigadores ignoraron las normas de la FDA y sometieron a los pacientes a un "riesgo significativamente mayor".

En una carta dirigida a Cole, la FDA señaló que nunca presentó una solicitud para hacer los ensayos a la FDA, como exige la ley, y que tampoco redactó los protocolos adecuados para garantizar que los niños y las mujeres embarazadas no participaran en la investigación. Tampoco se excluyó a los individuos bajo la influencia de intoxicantes, en quienes el uso de ketamina estaría contraindicado.

Cole llevó a cabo ambos estudios en el entorno prehospitalario y no puso en marcha ninguna medida específica para proteger a los participantes en el estudio, según la FDA.

Referencia

1. Nelson R. FDA Denies Petition to Disqualify Researchers Over Controversial Ketamine Studies. Medscape, 3 de junio de 2022 https://www.medscape.com/viewarticle/975036#vp_3

Uso de la extrapolación en la aprobación de los medicamentos nuevos por parte de la FDA

(Use of Extrapolation in New Drug Approvals by the US Food and Drug Administration)

D Feldman, J Avorn, AS Kesselheim

JAMA Netw Open. 2022;5(4):e227958. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.7958

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2022; 25(3)

:

Tags: extrapolar datos de estudios pivotales, vigilancia poscomercialización, seguridad de los medicamentos, eficacia de los medicamentos, indicaciones aprobadas de los medicamentos, resultados de estudios pivotales

Puntos clave

Pregunta ¿Con qué frecuencia la FDA extrapola los resultados de los ensayos pivotales de un medicamento cuando aprueba una indicación, en términos de gravedad de la enfermedad, subtipo o uso de medicación concomitante?

Resultados: En este estudio transversal de 105 nuevos medicamentos aprobados entre 2015 y 2017, la extrapolación a poblaciones de pacientes que no habían participado en los ensayos pivotales se observó 23 veces, en 21 aprobaciones de medicamentos. La extrapolación de la gravedad de la enfermedad fue la más frecuente, seguida por el subtipo de enfermedad y el uso de medicamentos concomitantes.

Significado: Los hallazgos de este estudio sugieren que la FDA, al aprobar un medicamento para una indicación, con frecuencia extrapola los resultados de los ensayos pivotales, lo que subraya la necesidad de hacer una supervisión estrecha posterior a su aprobación.

Resumen

Importancia: Las indicaciones aprobadas por la FDA pueden afectar las prácticas de prescripción y la cobertura de los seguros, sin embargo, se desconoce la frecuencia del uso de la extrapolación de las características clínicas de los participantes en los ensayos pivotales a las poblaciones para las que se acaba aprobando el medicamento.

Objetivos: Evaluar la frecuencia de la extrapolación más allá de los datos de los ensayos pivotales a las indicaciones aprobadas en relación con la gravedad de la enfermedad, el subtipo de enfermedad y el uso de medicación concomitante.

Diseño, entorno y participantes: En un estudio transversal, se identificaron las características de los pacientes en los ensayos pivotales de 105 medicamentos nuevos aprobados entre 2015 y

2017, y se compararon con las indicaciones aprobadas por la FDA para esos medicamentos. Las principales fuentes analizadas incluyeron las revisiones de la FDA, el material publicado que describe los ensayos pivotales y el etiquetado (ficha técnica) original del medicamento. El estudio se realizó entre el 4 de julio de 2019 hasta el 1 de junio de 2021.

Exposiciones: Características clínicas de los ensayos pivotales utilizados en las aprobaciones de la FDA.

Resultados y medidas principales: Los resultados principales incluyeron la naturaleza y la frecuencia de la extrapolación de las poblaciones del estudio a las indicaciones finales que aprueba la FDA. La extrapolación se definió como la concesión de una indicación para su uso en una población más amplia a la incluida en los ensayos pivotales, en base a la gravedad de la enfermedad, el subtipo de enfermedad o el uso de medicamentos concomitantes.

Resultados: Entre las 105 nuevas aprobaciones de medicamentos de la FDA que se analizaron, se identificaron 23 extrapolaciones de las características de la población que participó en el ensayo a la población para la que la FDA aprobó 21 medicamentos (20%): 12 veces (29%) en 2015, 3 veces (15%) en 2016 y 6 veces (14%) en 2017. La extrapolación de los resultados de los ensayos a pacientes con enfermedad de mayor gravedad fue la más frecuente (n = 14 fármacos), seguida de las diferencias en el subtipo de enfermedad (n = 6) y el uso de medicación concomitante (n = 3).

Conclusiones y relevancia: Los resultados de este estudio sugieren que la extrapolación de los datos de los ensayos pivotales a las indicaciones aprobadas por la FDA es frecuente. Aunque las extrapolaciones pueden basarse en predicciones clínicas razonables, pueden limitar la generalización de dichas indicaciones a las decisiones específicas de prescripción. Estos resultados sugieren que hay mayor necesidad de hacer un seguimiento estrecho posterior a la aprobación para determinar si surgen nuevos problemas de seguridad, o si en la práctica clínica, cuando estos medicamentos se utilizan en poblaciones más amplias, la eficacia no es la misma que se esperaba.

La FDA es cada vez más reacia a solicitar la opinión de expertos externos antes de aprobar nuevos medicamentos

(FDA Increasingly Reluctant to Seek Input from External Experts Before Approving New Drugs)

Michael Carome

Health Letter, 1 de julio de 2022

https://www.citizen.org/article/outrage-of-the-month-fda-increasingly-reluctant-to-seek-input-from-external-experts-before-approving-new-drugs/

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2022; 25(3)

Tags: proceso de aprobación de medicamentos, recomendaciones de expertos independientes, transparencia confianza en la FDA, confianza en reguladores

Históricamente, la FDA, antes de decidir la aprobación de medicamentos nuevos con algún principio activo no comercializado previamente en EE UU, en una gran proporción de casos, convocaba a un comité consultivo para recibir consejos y recomendaciones de expertos externos independientes. Esta consulta con los comités consultivos -que están compuestos por médicos, epidemiólogos, estadísticos y representantes de los consumidores, entre otros expertos- fomenta la transparencia en la toma de decisiones de la FDA y promueve la confianza del público en el proceso de revisión y aprobación de nuevos medicamentos por parte de la agencia.

De hecho, el Congreso aprobó hace muchos años una ley que exige que la FDA remita las solicitudes de nuevos fármacos con algún principio activo no comercializado previamente a un comité consultivo para que lo revise antes de la aprobación, o proporcione un resumen por escrito de las razones por las que el fármaco no se remitió a un comité consultivo antes de su aprobación.

Sin embargo, un estudio publicado en mayo de 2022 de la revista Health Affairs [1], realizado por investigadores del Brigham and Women's Hospital y la Universidad de Harvard, descubrió que en la última década ha habido un sorprendente descenso en la proporción de nuevos medicamentos aprobados anualmente por la FDA que fueron remitidos a un comité asesor. En concreto, teniendo en cuenta todos los medicamentos nuevos aprobados por la FDA en 2010 y 2011, la agencia remitió la mayoría, el 55% y el 59% respectivamente, a un comité asesor antes de su aprobación. En 2020 y 2021, la FDA remitió un pequeño porcentaje de los nuevos medicamentos aprobados -sólo el 8% y el 6%, respectivamente- a un comité asesor antes de conceder su aprobación. Es decir, la FDA ha reducido el uso del comité consultivo drásticamente.

Los investigadores del estudio de Health Affairs también analizaron las preguntas específicas que la FDA puso a votación de los comités asesores que fueron convocados antes de la aprobación de los medicamentos entre 2010 y 2021. Encontraron una gran variación en el contenido y en la redacción de las preguntas claves que se plantearon al comité para que votara, que, en última instancia, son las que determinan las recomendaciones que los comités hacen a la agencia. En algunos casos, las preguntas planteadas al comité no abordaban directamente si el medicamento en cuestión debía ser aprobado.

Al comentar los resultados, los investigadores señalaron que "el descenso durante una década de la remisión de los medicamentos aprobados a los comités consultivos sugiere que la FDA necesita establecer criterios específicos para decidir si somete los nuevos fármacos al escrutinio externo". También concluyeron que la incoherencia de las preguntas planteadas a los comités asesores suscita dudas sobre la legitimidad de las decisiones de la FDA referentes a la aprobación de los medicamentos.

En los últimos años, la FDA ha abusado claramente de la discrecionalidad que le concedió el Congreso sobre la conveniencia de solicitar recomendaciones a sus comités

consultivos antes de decidir si aprueba medicamentos nuevos. El Congreso debe aprobar nueva legislación que limite drásticamente esa discrecionalidad y obligue a la FDA a convocar a su comité asesor con mucha más frecuencia antes de aprobar nuevos medicamentos.

Referencia

1. Daval CJR, Sarpatwari A, Kesselheim AS Unwanted Advice? Frequency, Characteristics, And Outcomes Of Negative Advisory Committee Votes For FDA-Approved Drugs. Health Aff (Millwood). 2022 May;41(5):713-721. doi: 10.1377/hlthaff.2021.01927.

Nota de Salud y Fármacos. Una nota publicada en Endpoints [1]sobre este mismo tema añade: Se desconocen las razones por las que la FDA no convoca las reuniones de expertos. "Una de las preocupaciones es que la FDA podría estar tratando de evitar el riesgo de un voto negativo, si está orientando un medicamento hacía su aprobación", dijo Joseph Daval de Harvard, primer autor del nuevo artículo en Health Affairs a Endpoints News.

Los autores ofrecen una lista de criterios específicos que la FDA podría considerar al decidir si remite los nuevos fármacos al escrutinio externo. Esto mejoraría la rendición de cuentas, ya que permitiría comparar las decisiones de la FDA con las normas preexistentes. Además, la FDA debería explicar las razones para tomar decisiones que van en contra de la recomendación del comité asespr. Algo que hasta ahora solo hicieron cuando aprobaron el controvertido fármaco de Biogen contra el Alzheimer, y se puede utilizar como prototipo de debate transparente, significativo y coherente sobre la conveniencia de permitir la comercialización de un medicamento nuevo.

Referencia:

1. Brennan Z. Where did all the FDA adcomms go? New research digs into steep drop in meetings. Endpoints, 3 de mayo de 2022 https://endpts.com/where-did-all-the-fda-adcomms-go-new-research-digs-into-steep-drop-in-meetings/

Análisis de la evidencia que utilizó la FDA para aprobar los medicamentos nuevos en 2020

(Analysis of Supportive Evidence for US Food and Drug Administration Approvals of Novel Drugs in 2020)

M Mitra-Majumdar, SJ Gunter, AS Kesselheim, et al

JAMA Network Open. 2022;5(5):e2212454. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.12454
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2022; 25(3)

Tags: características de los ensayos pivotales, rigor científico, criterios primarios de valoración, permisos de comercialización, valor clínico de los fármacos nuevos, requisitos poscomercialización

Puntos clave

Pregunta: ¿Cuáles fueron las características clave del diseño de los ensayos pivotales que respaldaron los fármacos nuevos que aprobó la FDA en 2020?

Resultados: Este estudio de cohorte de 49 fármacos aprobados por la FDA en 2020 reveló que estaban respaldados por 75 ensayos pivotales, de los cuales casi dos tercios eran de doble ciego, más de tres cuartas partes tenían un componente de aleatorización, casi la mitad utilizaba como criterio de valoración primario una medida indirecta o subrogada y más de una cuarta parte utilizaba un control histórico, externo o de otro tipo. Las medidas indirectas y los controles históricos fueron mucho más frecuentes entre las aprobaciones de medicamentos oncológicos que entre las de medicamentos no oncológicos.

Significado: En este estudio, la cohorte de aprobaciones de fármacos nuevos de 2020 continuó con la tendencia de que los nuevos fármacos se aprobaran en base a un número decreciente de ensayos pivotales previos a la aprobación, y con menos características tradicionalmente asociadas con el rigor científico.

Resumen

Importancia: En los últimos años, las aprobaciones de medicamentos se han basado en un número menor de ensayos pivotales, más pequeños y menos rigurosos que los que se solían hacer previamente. La menor solidez de los ensayos previos a la aprobación plantea dudas sobre la eficacia y el valor clínico de estos fármacos.

Objetivo: Evaluar el contexto normativo, las características del diseño de los ensayos pivotales y los requisitos y compromisos poscomercialización al aprobar nuevos fármacos en 2020, para caracterizar el nivel de evidencia disponible en el momento de su aprobación.

Diseño, entorno y participantes: Este estudio de cohorte identificó los nuevos medicamentos aprobados por el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA en 2020. Se utilizó la base de datos Drugs@FDA para extraer las características clave de los ensayos pivotales que se hicieron para cada fármaco. Los paquetes de aprobación de fármacos proporcionaron información regulatoria. Se comparó la prevalencia de las características clave del diseño de los ensayos para los medicamentos oncológicos con las de los ensayos con fármacos no oncológicos.

Exposiciones: Nombres de los fármacos, fecha de aprobación, indicación en el etiqueta y detalles clínicos y regulatorios.

Resultados y medidas principales: Número de ensayos pivotales, diseño de los ensayos pivotales (aleatorización, enmascaramiento, grupos), comparador que se utilizó en el ensayo, hipótesis del ensayo, criterios de valoración, resultados, número y tipo de designaciones de vías aceleradas, y número y tipo de requisitos poscomercialización y de compromisos poscomercialización.

Resultados: Los 49 fármacos nuevos que se aprobaron en 2020 fueron respaldados por 75 ensayos pivotales. Más de la mitad de los fármacos (28 [57,1%]) estaban respaldados por un único ensayo pivotal. El tamaño de los ensayos osciló entre 19 y 2.230 participantes. Más de tres cuartas partes de los ensayos (57 [76,0%]) tenían un componente de aleatorización, y casi dos tercios (46 [61,3%]) eran de doble ciego. La mayoría eran estudios de superioridad. Aproximadamente la mitad (39 [52,0%]) compararon la nueva terapia con un placebo o usaron un vehículo como control; 13 (17,3%) utilizaron un control

activo; 2 (2,7%) un control placebo y un control activo; y 21 (28,0%) un control histórico, externo u otro. Casi la mitad de los ensayos pivotales (34 [45,3%]) utilizaron como criterio primario de valoración una medida indirecta de impacto. Los ensayos pivotales que apoyaron las aprobaciones oncológicas tenían muchas más probabilidades de usar controles históricos que los que se usaron en las aprobaciones no oncológicas (13 de 18 [72,2%] frente a 8 de 57 [14,0%]; P < 0,001) y de utilizar al menos una medida indirecta como criterio de valoración primario (17 [94,4%] frente a 17 [29,8%]; P < 0,001). Para cuarenta fármacos se exigió al menos un requisito o un compromiso poscomercialización, lo que supone un total de 178 requisitos o compromisos poscomercialización en esta cohorte.

Conclusiones y relevancia: Estos hallazgos sugieren que la mayor flexibilidad en las características de la evidencia aceptable antes de que se aprueben los medicamentos se puede explicar parcialmente por un aumento en los ensayos de medicamentos para enfermedades raras y otras enfermedades graves que requieren estrategias flexibles para documentar su eficacia, así como los cambios regulatorios correspondientes que se han ido acumulando con el tiempo. La FDA y los consumidores se podrían beneficiar de una estrategia revisada que equilibre mejor el tiempo hasta la comercialización con las garantías de que los medicamentos aprobados muestren pruebas de eficacia.

Nota de Salud y Fármacos: Facilitar la comercialización sería deseable si los medicamentos aportaran valor terapéutico, fueran asequibles, y los patrocinadores cumplieran oportunamente con los requisitos y compromisos poscomercialización. Hay mucha evidencia de que ninguna de estas tres condiciones se cumple, por lo que los pacientes se exponen a medicamentos inseguros y ponen sus finanzas y las de los seguros de salud en riesgo.

Conflictos de interés financiero durante las reuniones del comité consultivo de medicamentos cardiovasculares y renales

(Financial conflicts of interest during meetings of the cardiovascular and renal drugs advisory committee)

Bertolino B, Kinder N, Cooper C, Gray H et al

Journal of Osteopathic Medicine, 2022. https://doi.org/10.1515/jom-2021-0226

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2022; 25(3)

Tags: comités consultivos de la FDA, aprobación de medicamentos, defensores de los pacientes, audiencias de la FDA, influencia de los pacientes en la aprobación de medicamentos

Resumen

Contexto. El Comité Asesor de Medicamentos Cardiovasculares y Renales (CRDAC) de la FDA revisa los datos de seguridad y eficacia de los medicamentos cardiovasculares y renales, y en última instancia hace recomendaciones al Comisionado de la FDA para su aprobación. Durante la audiencia pública abierta que forma parte de estas reuniones, los pacientes, defensores del consumidor, profesionales de la salud, investigadores que hacen ensayos clínicos y miembros del público ofrecen su testimonio, que a menudo acaba siendo una expresión de su preferencia a favor o en contra de la aprobación del medicamento. Antes de dar su testimonio, se anima a los participantes a dar a conocer cualquier conflicto de interés financiero (CIF) con el patrocinador u con otros grupos.

Dada la posible influencia de estos participantes en la recomendación de aprobar los medicamentos, investigamos los vínculos que los participantes dijeron tener con la industria durante el periodo de audiencia pública de las reuniones del CRDAC. Estudios anteriores, como el realizado por Lurie et al., indicaron que un testimonio positivo está vinculado a una mayor probabilidad de aprobación de medicamentos, y dado que las compañías farmacéuticas proporcionan una compensación económica a los asesores para que ofrezcan su testimonio, queríamos determinar la probabilidad de que si tienen un CIF den un testimonio positivo frente a los que no lo tienen.

Objetivos. El objetivo es evaluar si los participantes con un CIF son más propensos a proporcionar un testimonio positivo sobre el medicamento durante las reuniones del CRDAC de la FDA. El estudio cubre las reuniones que tuvieron lugar entre febrero de 2009 y diciembre de 2019 y se utilizaron las transcripciones disponibles públicamente.

Métodos. Investigadores independientes analizaron las transcripciones públicas y las actas de las reuniones del CRDAC que incluyeron participantes (n=20). Identificamos a todos los participantes, junto con sus características como por ejemplo la declaración de CIF, y clasificamos las declaraciones utilizando un formulario de Google que se había validado en una prueba piloto. Los datos recogidos se analizaron utilizando Stata. El testimonio del participante se comparó con su CIF. Se realizó una regresión logística ordenada utilizando el testimonio del participante sobre el medicamento como variable dependiente.

Resultados. De los 88 participantes que se incluyeron en nuestra muestra, 35 (35/88, 39,8%) revelaron un CIF, en su mayoría relacionado con el coste del viaje. Entre los participantes con un CIF, 30 (30/35, 85,7%) hablaron positivamente. Los participantes con un CIF eran 4,96 veces más propensos a dar un testimonio positivo (OR=4,96; IC del 95%: 1,67-14,78). Los participantes que padecían la enfermedad también eran más propensos a dar un testimonio positivo (OR=13,05; IC del 95%: 2,84-59,93).

Conclusiones. Los participantes a menudo desempeñan un papel durante las reuniones, y también pueden tener CIF, los más frecuentes están relacionado con los gastos de viaje. Nuestro estudio muestra que los participantes con un CIF son más propensos a dar un testimonio positivo. Las estipulaciones, como exigir la divulgación de los CIF y aleatorizar el proceso de selección de los participantes, pueden ayudar a garantizar la integridad del proceso de aprobación de medicamentos.

Puede leer el artículo completo, en inglés, en el enlace que aparece en el encabezado

El laxo control de la FDA fomentó el aumento de los tratamientos con células madre no probados

(Lax FDA Oversight Fostered Surge in Unproven Stem Cell Treatments)

Michael Carome

Health Letter, 1 de abril de 2022

https://www.citizen.org/article/outrage-of-the-month-lax-fda-oversight-fostered-surge-in-unproven-stem-cell-treatments/

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2022; 25(3)

Tags: prácticas fraudulentas, fraude en salud, iatrogenia, Parkinson, cáncer, desidia de la FDA, falta de supervisión de la FDA, efectos adversos de los tratamientos con células madre

En agosto de 2017, parecía que la FDA iba finalmente a tomar medidas contra la industria de las células madre sin escrúpulos que durante más de una década se habían aprovechado de los pacientes vulnerables ofreciendo aceite de serpiente moderno. En ese momento, la agencia anunció que había tomado medidas contra dos empresas de células madre -una en Florida y otra en California- por comercializar ilegalmente productos de células madre no aprobados para enfermedades como el Parkinson, la diabetes y el cáncer.

En 2017, cuando la FDA decidió tomar medidas, el número de clínicas que en EE UU vendían "tratamientos" no probados con células madre directamente a los consumidores se había disparado, de un puñado en 2010 a 570 en 2016. Por lo tanto, las clínicas de células madre de Florida y California que identificó la FDA en 2017 representaban solo la punta del iceberg de esta preocupante industria.

Lo preocupante es que en noviembre de 2017, la FDA, en lugar de monitorear y cerrar todas las clínicas de células madre que comercializaban terapias no probadas y potencialmente peligrosas, anunció una política “de discreción para exigir el cumplimiento de la ley" basada en el riesgo, durante un período de 36 meses, para dar tiempo a que las clínicas de células madre pudieran presentar las solicitudes requeridas a la agencia para que aprobara sus productos, que la agencia había determinado que cumplían con la definición de medicamento y producto biológico, una política que equivalía a entregar una tarjeta temporal de “impunidad” para la mayoría de las clínicas de células madre ilegales. Y en 2020, la agencia extendió esta política por otros seis meses (hasta el 31 de mayo de 2021).

Como era de esperar, la política de discreción permisiva de la FDA para la aplicación de la ley fomentó una dramática expansión de la industria de clínicas ilegales de células madre. Según un estudio publicado el 4 de noviembre de 2021 en la revista *Cell Stem Cell*, en marzo de 2021, 1.480 empresas estadounidenses operaban 2.754 clínicas que promovían tratamientos de células madre no aprobados directamente a los consumidores, para una amplia gama de enfermedades y lesiones, lo que representaba que desde 2016 el número de clínicas se había más que cuadriplicado.

El estudio de *Cell Stem Cell* descubrió que de todas las empresas estadounidenses que en EE UU promocionan productos de células madre sin la aprobación de la FDA o sin pruebas de seguridad y eficacia, 671 (45%) venden células madre autólogas (células obtenidas y reinyectadas en el mismo paciente) derivadas de la médula ósea, y 437 (30%) comercializan células madre autólogas derivadas del tejido adiposo (grasa). Entre las enfermedades y afecciones que estas empresas afirman tratar están el Alzheimer, las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la diabetes, la caída del cabello, los problemas ortopédicos, las lesiones de la médula espinal y los problemas de visión.

Los autores del estudio *Cell Stem Cell* señalan que "una de las características más preocupantes de este mercado es que las empresas que venden productos de células madre no probados suelen aprovecharse de la esperanza, el sufrimiento, el miedo o la desesperación de los pacientes. Muchas empresas utilizan tácticas agresivas de venta y afirmaciones engañosas para dirigirse a personas vulnerables".

Es importante destacar que, aunque no hay pruebas de que la mayoría de los productos de células madre comercializados en EE UU y en otros países aporten beneficios, ha habido casos bien documentados de daños graves causados por estos productos. Por ejemplo, en 2016, los médicos del Brigham and Women's Hospital de Boston informaron el caso de un paciente que había recibido inyecciones de células madre en el líquido que rodea la médula espinal en clínicas comerciales de células madre de China, Argentina y México para el tratamiento de déficits neurológicos crónicos debidos a un accidente cerebrovascular. El paciente desarrolló posteriormente un tumor en su médula espinal que surgió de las células madre inyectadas y le causó debilidad en las piernas e incontinencia urinaria.

Asimismo, en 2017, médicos de la facultad de medicina de la Universidad de Miami informaron tres casos de pacientes que sufrieron una grave pérdida de visión irreversible en ambos ojos tras recibir inyecciones de células madre derivadas de tejido adiposo en los ojos, en una clínica de EE UU para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad.

Para proteger a los pacientes y la salud pública, la FDA debe tomar medidas rápidas y agresivas contra las clínicas de células madre que siguen fabricando o comercializando productos con células madre sin la necesaria aprobación de la FDA o sin pruebas sustanciales de seguridad y eficacia procedentes de ensayos clínicos rigurosos.

Puede leer más sobre este tema en este enlace (en inglés)
https://www.mdlinx.com/news/special-report-years-after-harvard-scandal-u-s-pours-millions-into-tainted-stem-cell-field/4YGTCM7N1cF8qIUvGDqL6G

Terapias antibacterianas para pacientes con una necesidad médica insatisfecha relacionada con el tratamiento de enfermedades bacterianas graves - Preguntas y respuestas (Revisión 1); Proyecto de guía para la industria; Disponibilidad

(Antibacterial Therapies for Patients With an Unmet Medical Need for the Treatment of Serious Bacterial Diseases-Questions and Answers (Revision 1); Draft Guidance for Industry; Availability)

Federal Registry, 24 de mayo de 2022

https://www.federalregister.gov/documents/2022/05/24/2022-11117/antibacterial-therapies-for-patients-with-an-unmet-medical-need-for-the-treatment-of-serious

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2022; 25(3)

Tags: resistencia antimicrobiana, infecciones resistentes a los antibióticos, estudios de no inferioridad, betalactama /beta-lactamasas carbapenemasas, pretomanid, plazomicina, Achaogen, Zemdri, lefamulina.

La FDA anuncia que está disponible el borrador de una guía para la industria titulado “Terapias antibacterianas para pacientes con una necesidad médica insatisfecha para el tratamiento de enfermedades bacterianas graves - preguntas y respuestas (Revisión 1).” *(Antibacterial Therapies for Patients with an Unmet Medical Need for the Treatment of Serious Bacterial Diseases—Questions and Answers [Revision 1])*" Este borrador de guía proporcionará las actualizaciones necesarias para la guía final titulada "Terapias antibacterianas para pacientes con una necesidad médica insatisfecha para el tratamiento de enfermedades bacterianas graves" *(Antibacterial Therapies for Patients With an Unmet Medical Need for the Treatment of Serious Bacterial Diseases)*, publicada el 2 de agosto de 2017 (82 FR 35973).

El objetivo de este borrador de guía es ayudar a los patrocinadores en el desarrollo clínico de nuevos antibacterianos. Específicamente, el borrador de guía explica lo que piensa actualmente la FDA sobre los posibles programas de desarrollo y los diseños de los ensayos clínicos con antibacterianos para tratar enfermedades bacterianas graves en pacientes con una necesidad médica insatisfecha.

Desde que se publicó la guía final de 2017, se han aprobado algunos medicamentos nuevos que son activos contra ciertos organismos resistentes a los medicamentos. Por lo tanto, ahora se pueden realizar ensayos de no inferioridad (NI) que incluyan a sujetos con infecciones causadas por ciertos organismos resistentes a los medicamentos, porque se les puede proporcionar un control activo eficaz.

Además de incluir aclaratorias, incluye detalles para los diseños de ensayos de no inferioridad que se utilizan actualmente y que se podrían ejecutar usando un margen de no inferioridad más amplio, incluyendo los casos en los que la población del ensayo se enriquece con sujetos con infecciones causadas por ciertos organismos resistentes a los medicamentos.

Este borrador de guía se emite en consonancia con la regulación de buenas prácticas de guía de la FDA (21 CFR 10.115). El proyecto de guía, cuando se finalice, representará el pensamiento actual de la FDA sobre "Terapias antibacterianas para pacientes con una necesidad médica insatisfecha para el tratamiento de enfermedades bacterianas graves" y reemplazará la guía con ese nombre que se publicó en 2017. No establece ningún derecho para ninguna persona y no es vinculante para la FDA o el público. Usted puede utilizar una estrategia alternativa si satisface los requisitos de los estatutos y reglamentos aplicables.

La guía se encuentra disponible en inglés en este enlace https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/antibacterial-therapies-patients-unmet-medical-need-treatment-serious-bacterial-diseases-questions

Nota de Salud y Fármacos. Schlesser escribió una nota en Endpoints [1] que añade la siguiente información que dice la guía: "Los datos del ensayo clínico aleatorio se pueden apoyar en pruebas confirmatorias de estudios no clínicos que demuestren la actividad del fármaco en investigación contra los fenotipos resistentes". Un portavoz de la FDA dijo que al redactar la guía la FDA estaba considerando las combinaciones de inhibidores de betalactama/beta-lactamasas recientemente aprobadas que mostraron una actividad más amplia contra los organismos resistentes a los medicamentos, como los que producen carbapenemasas. Desde 2017, la FDA ha aprobado 12 antibacterianos que son efectivos contra microorganismos resistentes, incluyendo el pretomanid de TB Alliance, la plazomicina de Achaogen, ahora conocida como Zemdri, para las infecciones complicadas del tracto urinario, y la lefamulina de Nabriva para la neumonía.

Referencia

1. Schloesser P. Updated: FDA calls for noninferiority trials for antibacterials, thanks to new drugs for resistant infections. *Endpoints*, mayo 23 de 2022 https://endpts.com/fda-calls-for-noninferiority-trials-for-antibacterials-thanks-to-new-drugs-for-resistant-infections/

La FDA insta a los fabricantes de medicamentos a elaborar planes de gestión de riesgos para tener una cadena de suministro de medicamentos más sólida y resistente

(FDA urges drug manufacturers to develop risk management plans to promote a stronger, resilient drug supply chain)

Patrizia Cavazzoni, M.D.

FDA,19 de marzo de 2022

https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-urges-drug-manufacturers-develop-risk-management-plans-promote-stronger-resilient-drug-supply

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2022; 25(3)

Tags: prevenir el desabastecimiento de medicamentos, cadena de suministro de medicamentos, escasez de medicamentos, plan de suministro, desabasto de medicamentos, problemas con la calidad de los medicamentos

La escasez de medicamentos es una importante amenaza para la salud pública, ya que puede retrasar, y en algunos casos incluso negar, la atención crítica que los pacientes necesitan. A lo largo de la última década, el esfuerzo de la FDA ha contribuido a reducir la frecuencia con la que hay desabastecimiento de medicamentos y el tiempo que se tarda en resolverlos. Esto se debe, en parte, al poder que ahora tiene la agencia, incluyendo el que le otorga la Ley de Seguridad e Innovación de la Administración de Alimentos y Medicamentos [1].

Pero a pesar de haber mitigado o evitado cientos de circunstancias que hubieran causado desabastecimientos de medicamentos, en EE UU sigue habiendo interrupciones en el suministro de medicamentos, debido a problemas de calidad de los mismos, vulnerabilidades en la cadena de suministro global, aumentos imprevistos de la demanda, retiradas del mercado o desastres naturales.

En 2019, en un esfuerzo por abordar el problema de la escasez de medicamentos a nivel nacional, el Grupo de Trabajo sobre la Escasez de Medicamentos a nivel federal publicó un informe [2] que recomendaba el establecimiento de planes de gestión de riesgos para predecir y prevenir de forma proactiva las interrupciones de suministro que podrían causar escasez de medicamentos. Luego, en 2020, el Congreso aprobó la Ley CARES [3] para exigir que ciertos fabricantes desarrollen, mantengan y apliquen, según corresponda, planes de gestión de riesgos que identifiquen y evalúen los riesgos para el suministro de un medicamento.

Para ayudar a los fabricantes con estos requisitos, estamos publicando un borrador de guía, "Planes de gestión de riesgos para mitigar la posibilidad de escasez de medicamentos" [4], con el objetivo de ayudar con el desarrollo, mantenimiento y aplicación de los planes de gestión de riesgos.

El borrador de guía describe un marco conceptual que las partes interesadas pueden tomar en consideración al desarrollar planes de gestión de riesgos que se alineen con los principios establecidos en la guía del Consejo Internacional de Armonización para la industria, Q9 Gestión de Riesgos de Calidad [5], que identifica los factores de riesgo que se deben considerar al desarrollar el contenido de los planes de gestión de riesgos. Las medidas necesarias para reducir los riesgos de interrupción del suministro de medicamentos pueden ser diferentes para cada uno de los fabricantes de la cadena de suministro de un determinado medicamento.

El borrador de guía que se emite hoy es un paso importante en lo que la nación necesita para lograr que el suministro de medicamentos sea cada vez más seguro y resistente. Para que los estadounidenses tengan acceso a un suministro ininterrumpido de medicamentos seguros, eficaces y de gran calidad, todas las entidades que participan en la fabricación de un medicamento deben tomar todas las medidas disponibles para reducir los riesgos y las amenazas a la cadena de suministro de medicamentos. Los planes de gestión de riesgos pueden servir de salvaguarda, ayudando a los fabricantes a prepararse y responder a las amenazas que podrían provocar interrupciones en el suministro de medicamentos y escasez.

Referencias

1. FDA. Food and Drug Administration Safety and Innovation Act 9 de julio de 2012 https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/food-and-drug-administration-safety-and-innovation-act-fdasia
2. FDA, Drug Shortages in the USA. Root causes and potential solutions, 2019 https://www.fda.gov/media/131130/download
3. FDA. Coronavirus Aid, Relief, and Economic Security Act (CARES Act) Drug Shortage Mitigation Efforts. 8 de a gosto de 2022 https://www.fda.gov/drugs/drug-shortages/coronavirus-aid-relief-and-economic-security-act-cares-act-drug-shortage-mitigation-efforts#Creating
4. FDA. Risk Management Plans to Mitigate the Potential for Drug Shortages. Mayo de 2022 https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/risk-management-plans-mitigate-potential-drug-shortages
5. DHHS. Guidance for Industry. Q9 Quality Risk Management, junio 2006. https://www.fda.gov/media/71543/download

Nota de Salud y Fármacos. Zachary Brennan en una nota publicada en Endpoints [1] añade que la mayoría de los desabastos de medicamentos se deben a problemas de manufactura que afectan su calidad. En EE UU, el desabasto de medicamentos alcanzó su punto máximo en 2011, alcanzando un mínimo en 2015 y 2016, gracias en parte a la promulgación de una nueva ley, conocida como FDASIA, que ayudó a la agencia a prevenir o mitigar mejor las interrupciones del suministro de medicamentos y los desabastecimientos, y aclaró los requisitos de cGMP. Sin embargo, la FDA explica cómo esta tendencia a la baja se interrumpió y desde 2018 el nivel de problemas que han ido surgiendo se ha mantenido más o menos estable.

Los tipos de medicamentos para los que la FDA exigirá planes de gestión de riesgos incluyen a los fármacos que son necesarios para mantener y fortalecer la vida y las APIs, específicamente:

- Medicamentos para prevenir o tratar una enfermedad o afección debilitante, tanto si son para la atención médica como para la cirugía de urgencia, o que sean críticos para la salud pública durante una emergencia de salud pública.

- Cualquier dispositivo médico asociado que se utilice para la preparación o administración de estos medicamentos

Para otros 7 tipos de medicamentos, el borrador de la FDA dice que recomienda, en lugar de exigir planes de gestión de riesgos:

- Medicamentos para tratar enfermedades raras
- Medicamentos que carecen de alternativas adecuadas
- Contramedidas médicas para utilizar en caso de una posible emergencia de salud pública derivada de un ataque terrorista con material biológico, químico o radiológico/nuclear, o una enfermedad emergente de origen natural y otras amenazas (es decir, esenciales para la seguridad nacional)
- Medicamentos de origen único
- Medicamentos con un solo fabricante de API para el producto que ha sido debidamente calificado por la unidad de calidad del establecimiento de la forma farmacéutica terminada
- Medicamentos con un solo fabricante de forma farmacéutica terminada en la cadena de suministro del producto
- Medicamentos fabricados en un establecimiento (incluyendo instalaciones de envasado y laboratorios) que ha recibido una inspección en los últimos 5 años que fue clasificada como acción oficial indicada y no hay ninguna otra instalación de fabricación que esté calificada en la cadena de suministro del producto para llevar a cabo esa operación

La FDA propone que algunos medicamentos de venta con receta pasen a ser de venta libre

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(3)

Tags: OTC, saber cómo usar el medicamento, pasar de medicamento de venta con receta a medicamento de venta libre, conocimiento sobre el medicamento, ACNU

El 28 de junio, la FDA publicó el borrador de una nueva regulación [1] que permitiría que, bajo ciertas condiciones, algunos productos que ahora son de venta con receta, se pudieran adquirir sin presentar la receta médica. El resumen ejecutivo dice lo siguiente:

I. Resumen ejecutivo

A. Objetivo de la norma propuesta

La FDA propone establecer requisitos para que algunos medicamentos se puedan vender sin receta si cumplen con condiciones adicionales (additional condition for nonprescription use ACNU). Un medicamento cumple con una ACNU que se podría comercializar sin receta si el solicitante asegura que se cumplirá con una condición adicional para garantizar que el consumidor pueda hacer su autoselección adecuada o el uso real adecuado, o ambos, sin la supervisión de un profesional de la salud. En la actualidad, solo se venden sin receta los productos farmacéuticos cuya etiqueta aporta la información suficiente para que los consumidores puedan seleccionar y utilizar adecuadamente el producto farmacéutico. En el caso de algunos medicamentos, las limitaciones de la etiqueta impiden que se comunique adecuadamente la información necesaria para que los consumidores seleccionen o utilicen adecuadamente el medicamento sin la supervisión de un profesional de la salud. La norma propuesta pretende aumentar las opciones de los solicitantes para desarrollar y comercializar productos farmacéuticos de venta libre seguros y eficaces, lo que podría mejorar la salud pública al ampliar el tipo de productos farmacéuticos de venta libre disponibles para los consumidores.

B. Resumen de las principales disposiciones de la norma propuesta

La norma propuesta, si se concreta, establecería los requisitos para un producto farmacéutico de venta sin receta con una ACNU. Los estándares de evidencia que debe cumplir una solicitud de comercialización, en virtud de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FD&C Act) y la normativa actual de la FDA, para demostrar la seguridad y la eficacia seguirían aplicándose a los medicamentos de venta libre aprobados con una ACNU. La norma propuesta establecería requisitos adicionales que se deberían cumplir al presentar la solicitud de comercialización, requisitos para su etiquetado y requisitos para que se presenten informes posteriores a la comercialización para los medicamentos de venta libre con una ACNU.

La norma propuesta establecería los requisitos para solicitar la comercialización de un nuevo fármaco (NDA), o una solicitud abreviada de nuevo fármaco (ANDA), para un medicamento de venta libre con una ACNU. El solicitante tendría que presentar una solicitud independiente para la aprobación de un medicamento de venta libre con una ACNU, en lugar de un suplemento a una solicitud aprobada como medicamento de venta con receta. Además de los requisitos vigentes para presentar una solicitud, los solicitantes de una NDA también tendrían que describir la ACNU y presentar información para respaldar la ACNU.

La norma propuesta aclara que una ACNU debería establecer una diferencia significativa entre un medicamento de venta con receta y un medicamento de venta libre, que logre que el medicamento de venta libre sea seguro y eficaz cuando se utilice sin la supervisión de un profesional sanitario autorizado legalmente para administrar el medicamento. Por ejemplo, dos productos farmacéuticos pueden tener el mismo principio activo, dosificación, potencia, vía de administración e indicación, pero uno de ellos está disponible como medicamento de venta sin receta con una ACNU y el otro está disponible sólo con receta.

La norma propuesta especificaría que la FDA denegará la aprobación de una NDA o ANDA para un medicamento de venta libre con una ACNU si la solicitud no cumple los requisitos aplicables de la propuesta § 314.56 (21 CFR 314.56).

La norma propuesta establecería los requisitos de información posterior a la comercialización de un medicamento de venta libre

con un ACNU. Los solicitantes de NDA y ANDA tendrían que presentar un informe con información relativa a cualquier incidente o problema para cumplir con la ACNU, como por ejemplo que un consumidor acceda al medicamento sin cumplir la ACNU.

C. Autoridad legal
La propuesta de la FDA de establecer requisitos para un medicamento de venta libre con un ACNU está autorizada por las secciones 201(n), 502, 503(b), 505 y 701(a) de la Ley FD&C (21 U.S.C. 321(n), 352, 353(b), 355 y 371(a)).

D. Costes y beneficios
La norma propuesta, si se concreta, establecería, para cualquier solicitante, los requisitos para un medicamento de venta libre con un ACNU. En comparación con el paradigma tradicional de etiquetado de los productos farmacéuticos de venta sin receta, esta ACNU aprobado, además del etiquetado, garantizaría la autoselección adecuada, el uso apropiado, o ambos, de un producto farmacéutico. Esperamos que esta norma propuesta, si se concreta, amplíe el acceso de los consumidores a determinados productos farmacéuticos sin receta.

Un mayor acceso a los productos farmacéuticos permitiría que los consumidores trataran ciertos problemas médicos utilizando productos farmacéuticos sin receta con una ACNU, sin la supervisión de un profesional sanitario. Estimamos que los costes para los consumidores para acceder a los medicamentos se reducirán. Nuestra estimación principal para esta partida es de US$26,70, con un rango de US$0 a US$53,40 por consumidor y por compra. También puede haber un ahorro de costes asociado a una posible reducción del número de reuniones entre la FDA y la industria. Nuestra estimación de ahorro en este rubro es de US$55.469 por solicitante, con un rango de US$45.260 a US$66.174. El gobierno y los pagadores de seguros privados también pueden experimentar un ahorro de costes porque la disponibilidad de medicamentos sin receta con una ACNU puede disminuir los futuros costes médicos y el número de facturas que se presenten a los seguros. Además, suponemos que los solicitantes presentarán solicitudes cuando crean que los beneficios de una posible aprobación superan los costes de la solicitud. Carecemos de información para monetizar estos beneficios y costes potenciales. No monetizamos nuestras estimaciones de beneficios con un horizonte de 10 años debido a la gran incertidumbre sobre el número de solicitantes, el tipo de solicitudes, las posibles aprobaciones, el número de compras que se podrían producir y las preferencias de los consumidores para cambiar de producto. Para más detalles, véase el Análisis Preliminar de Impacto Normativo (PRIA), la sección de Incertidumbre y Sensibilidad, así como el Apéndice del mismo documento.

Los costes monetizados incluyen un coste único por la lectura y comprensión de la norma para aquellos solicitantes potencialmente interesados en presentar solicitudes para sus productos de medicamentos sin receta con una ACNU. Nuestra estimación principal de estos costes es de US$821, con un rango de US$379 y US$1.264, utilizando una tasa de descuento del 7% anualizada en un horizonte de diez años.

Otras publicaciones [2] añaden que la FDA ha mantenido una definición amplia de lo que puede suponer el cumplimiento de una ACNU, aunque la educación del paciente es clave. Dos ejemplos concretos que ha sugerido la FDA son exigir a los pacientes que rellenen un cuestionario o vean un vídeo, ambos con evaluaciones para confirmar su comprensión del medicamento. Además, la FDA parece ofrecer a los fabricantes mucha flexibilidad para decidir cómo aplicar la ACNU. Los ejemplos que proporciona la norma propuesta incluyen el suministro de información a través de quioscos en la farmacia, aplicaciones y en línea.

La FDA exigirá que los que presenten las solicitudes de comercialización para una ACNU incluyan datos sólidos de estudios de autoselección y comprensión de la etiqueta para demostrar que el etiquetado por sí solo no es suficiente para que las personas autoelijan el medicamento, como la dificultad para calcular el riesgo de un efecto secundario. La solicitud también debe especificar exactamente cómo la ACNU hará que los consumidores puedan autoseleccionar el producto. Un solicitante podría proponer en una solicitud, por ejemplo, que un consumidor tendría que responder con respuestas específicas a una serie de preguntas en una aplicación o a través respuestas telefónicas automatizadas para comprar una versión sin receta del medicamento [2].

Por otra parte, la regulación no habla de quién estará autorizado para vender estos productos ni de si serán reembolsados por los aseguradores. Actualmente, los medicamentos de venta libre se pueden vender en supermercados y en todo tipo de tiendas, y no suelen estar cubiertos por las aseguradoras. Si las aseguradoras no cubren los productos ACNU, es posible que los costos para los pacientes no disminuyan, sino todo lo contrario. Se prevé que esta disposición mejore el acceso a los medicamentos para enfermedades crónicas y permita espaciar las consultas al médico, y eso si representará un ahorro para la mayoría de los pacientes.

Referencia
1. FDA. Nonprescription Drug Product With an Additional Condition for Nonprescription Use. A Proposed Rule by the Food and Drug Administration, 28 de junio de 2022. https://www.federalregister.gov/documents/2022/06/28/2022-13309/nonprescription-drug-product-with-an-additional-condition-for-nonprescription-use
2. Rumore M. FDA rule would facilitate prescription-to-OTC switches but nix a third class of drugs. Statnews 12 de julio de 2022 https://www.statnews.com/2022/07/12/fda-rule-facilitate-prescription-otc-switches/

El programa de la FDA de inspecciones justificadas de los medicamentos en el extranjero se puede mejorar para proteger el suministro de medicamentos en el país *(The Food and Drug Administration's Foreign For-Cause Drug Inspection Program Can Be Improved To Protect the Nation's Drug Supply)*

OIG A-01-19-01500
Office of the Inspector General, 24 de junio de 2022
https://oig.hhs.gov/oas/reports/region1/11901500.asp
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2022; 25(3)

Tags: importación de medicamentos, importación de productos activos, conocimiento de las plantas de manufactura, inspecciones de la FDA, inspectores de la FDA, formación de los inspectores de la FDA

Por qué la OIG realizó esta auditoría
La responsabilidad de supervisión que tiene la FDA se ha ido complicando porque muchos de los medicamentos que se utilizan en EE UU se fabrican en el extranjero. La FDA informó que el 74% de los fabricantes de ingredientes farmacéuticos activos y el 54% de los fabricantes de productos terminados se encuentran fuera de EE UU. En 2017, la FDA comenzó a cambiar su programa de inspecciones en el extranjero para mejorar su capacidad de proteger la salud pública. El Congreso ha seguido expresando su preocupación por el proceso que utiliza la FDA para inspeccionar los medicamentos en el extranjero.

Nuestro objetivo fue determinar si el proceso que utiliza la FDA para hacer inspecciones de medicamentos en el extranjero ha mejorado desde que se implementaron los cambios programáticos en 2017. Específicamente, determinamos si:

1. los plazos del proceso de inspección justificada (*for-cause inspection*) de medicamentos en el extranjero mejoraron después de que la FDA implementara los cambios programáticos de 2017,

2. el proceso de inspección justificada de medicamentos en el extranjero de la FDA siguió las políticas y los procedimientos aplicables, y

3. los investigadores líderes que realizaron las inspecciones justificadas de medicamentos en el extranjero cumplieron con los requisitos de capacitación de la FDA.

Cómo realizó la OIG esta auditoría
Revisamos las 64 inspecciones justificadas de medicamentos que se ejecutaron entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de marzo de 2017, y las 68 inspecciones justificadas de medicamentos que se realizaron durante el periodo del 1 de enero de 2018 al 31 de marzo de 2019.

Lo que encontró la OIG
En general, los plazos de la FDA para completar las diferentes etapas del proceso de inspección justificada de medicamentos mejoraron después de que implementaran cambios programáticos en 2017. Sin embargo, descubrimos que: (1) la FDA no siempre seguía sus políticas y procedimientos para las inspecciones justificadas de medicamentos extranjeros y (2) la FDA no podía proporcionar documentación para respaldar que todos los investigadores principales hubieran completado la formación requerida antes de realizar las inspecciones.

Según la FDA, disponía de recursos limitados y se enfrentaba a acontecimientos inesperados y circunstancias complejas. La FDA no se aseguró de registrar cierta información en el Informe de Inspección de Establecimientos (*Establishment Inspection Report* EIR), como por ejemplo si se había anunciado la inspección. Si la FDA no sigue sus políticas y procedimientos relacionados cuando debe de hacerlo, es posible que las deficiencias reglamentarias no se corrijan de manera eficaz. La FDA no se aseguró de que los investigadores líderes completaran la formación requerida antes de llevar a cabo las inspecciones, ya que no contaba con políticas y procedimientos que obligaran a los supervisores de los investigadores a verificar que éstos hubieran completado la formación requerida antes de ser asignados a una inspección. Los funcionarios de la FDA nos dijeron que, debido a los múltiples traslados de sede, la agencia extravió los registros que indicaban que los investigadores líderes habían completado los requisitos de formación. Es una vulnerabilidad hacer que los investigadores líderes realicen inspecciones antes de asegurarse de que están cualificados.

Recomendaciones de la OIG y comentarios de la FDA
Recomendamos que la FDA identifique y aplique otras formas de mejorar los tiempos en que hace sus inspecciones justificadas de medicamentos en el extranjero. También hicimos otras recomendaciones de procedimiento que se enumeran en el informe.

La FDA, en los comentarios que hizo por escrito sobre nuestro borrador de informe, estuvo de acuerdo con nuestras recomendaciones. La FDA declaró que está trabajando para mejorar los tiempos del proceso general de inspección justificada de medicamentos en el extranjero. Además, a la espera de la aprobación del Congreso, la FDA declaró que se ha comprometido a cumplir los objetivos relativos a los plazos de las inspecciones de seguimiento de las instalaciones extranjeras. La FDA también declaró que está estudiando la forma de reducir el tiempo dedicado a la redacción y revisión de los EIR y que está llevando a cabo un análisis de la carga de trabajo de las personas encargadas de determinar la clasificación final, emitir cartas de advertencia y celebrar reuniones regulatorias. La FDA declaró que pronto empezará a aplicar un nuevo sistema para documentar y monitorear las cualificaciones y la certificación de los investigadores.

El informe completo está disponible en inglés en el enlace que aparece en el encabezado

Reformar los requisitos de la FDA para favorecer la entrada de genéricos

Salud y Fármacos

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2022; 25(3)

Tags: competencia de genéricos, acabar con las marañas de patentes, precios monopólicos, exclusividad en el mercado, pagos por demora, acuerdos entre empresas farmacéuticas

Sean Dickson escribió un interesante artículo en Health Affairs [1] proponiendo una alternativa que facilita la competencia de los genéricos sin exigir cambios importantes al sistema de patentes. Aunque Salud y Fármacos considera que los medicamentos no deberían estar protegidos por patentes, resumimos la propuesta de Dickson porque nos parece que sería un paso en la dirección correcta. El articulo empieza explicando como la comercialización de dos o más genéricos logra que se reduzcan significativamente los precios de los medicamentos y mejore la adherencia de los pacientes a la terapia prescrita. Como bien sabemos, para defenderse de la competencia genérica, los fabricantes de marcas construyen "marañas de patentes". Por ejemplo, Abbvie ha protegido a Imbruvica con 165 patentes, el 55% de las cuales se otorgaron después de haber recibido el permiso de comercialización, son eso ha extendido su monopolio en nueve años, lo que supondrá un gasto adicional de US$41.000 millones, y todavía podría obtener más patentes.

En el sector farmacéutico, la FDA no puede autorizar la comercialización de un competidor mientras el producto original este protegido por una patente. En otros sectores, el producto de un competidor puede salir al mercado, aunque infrinja patentes, algo que se soluciona pagando una indemnización por daños y perjuicios. La tesis del artículo es que alineando la gestión de las patentes farmacéuticas para que se asemeje a como se hace en otros sectores innovadores, limitando al mismo tiempo los daños por infracción, se aceleraría la introducción de genéricos.

La Ley Hatch-Waxman de 1984, estableció que los fabricantes que presenten solicitudes de comercialización de medicamentos genéricos a la FDA deben presentar una certificación del Párrafo IV, en la que se declare que el medicamento genérico no infringe ninguna patente que el fabricante de la marca afirme que se aplica al medicamento existente.

Este requisito incentiva a los fabricantes de marcas a proteger sus productos con el mayor número posible de patentes, y exige que los fabricantes de genéricos asuman la carga de demostrar que el medicamento genérico no infringe las patentes reclamadas. En cambio, en las otras industrias, el titular de la patente debe demostrar que el producto competidor infringe sus patentes, y cuando esto se comprueba, se soluciona con una indemnización por daños y perjuicios, no con la prohibición total de comercializar el producto competidor.

El coste de verificar que no se infringen las patentes del producto de marca ha hecho que proliferen los acuerdos entre fabricantes de marca y genéricos. Estos acuerdos de "pago por demora" a menudo involucran pagos del fabricante de marca al fabricante de genéricos para que renuncie al litigio a cambio de entrar en el mercado en una fecha futura. El requisito del Párrafo IV fomenta estos acuerdos como alternativa a los litigios, que pueden ser mucho más inciertos.

Los acuerdos de pago por demora no son ilegales, pero la Comisión Federal de Comercio puede investigar si son anticompetitivos y violan las leyes antimonopolio. Sin embargo, el Párrafo IV sigue exigiendo que ninguna de las patentes del producto de marca, independientemente de cuándo se hayan presentado, este vigente para que la FDA pueda aprobar la solicitud de comercializar un genérico.

La actual estructura de incentivos del Párrafo IV puede resolverse fácilmente con dos cambios. En primer lugar, la carga de los litigios de patentes debería pasar de los fabricantes de genéricos a los de marca, en el caso de las patentes presentadas después de la aprobación inicial del medicamento de marca. Esto armonizaría el régimen de aplicación de patentes en el sector farmacéutico con los otros sectores innovadores. Y, en segundo lugar, deberían limitarse las indemnizaciones que deberían pagar los fabricantes de genéricos por infringir las patentes emitidas después de que la FDA haya otorgado el permiso de comercialización al producto de marca, a fin de reducir el incentivo para litigar por patentes y acelerar la entrada de genéricos en el mercado.

Trasladar la carga de los litigios de patentes a los fabricantes de marcas es un estímulo para que se aseguren de que sus patentes son válidas, defendibles y no frívolas, y evita que generen marañas de patentes para retrasar la entrada de los genéricos. Este cambio también podría animar a los fabricantes de marcas a apoyar mecanismos para resolver más rápidamente los litigios sobre patentes, como el proceso de revisión interpares, un método más ágil de litigio de patentes, al que actualmente se oponen. Además, para evitar que los fabricantes de marcas sigan promoviendo los litigios contra los fabricantes de genéricos para aumentar los costes de la entrada de los genéricos, se podría obligar a los fabricantes de marcas a reembolsar a los fabricantes de genéricos todos los gastos de litigio por las demandas de infracción de patentes decididas a favor del fabricante de genéricos. Trasladar la carga de los litigios y sus costes de los fabricantes de genéricos a los fabricantes de marcas reduciría en gran medida los incentivos para obtener patentes débiles y frívolas, que están diseñadas para sofocar la competencia en lugar de proteger la innovación.

Las reformas propuestas sólo deberían aplicarse a las patentes que se presenten después de que el fabricante de marca haya presentado su solicitud a la FDA. Esta limitación proporcionaría a los fabricantes de marcas un período significativo de protección de monopolio sobre la innovación principal. Las patentes registradas después de que un medicamento haya sido desarrollado y presentado a la FDA para su aprobación no deberían ser un obstáculo categórico para la introducción de la competencia genérica.

La limitación de las indemnizaciones por infracción de patentes alentaría aún más a los fabricantes de genéricos a introducir rápidamente sus productos al mercado, ya que cualquier responsabilidad derivada de la infracción de una patente de marca emitida después de su aprobación tendría un efecto modesto en la rentabilidad del producto genérico, y las

indemnizaciones por infracción serían bajas. Además de establecer límites legales a las indemnizaciones, las reformas políticas también deberían eliminar la aplicación de indemnizaciones triples por infracción intencionada de las patentes posteriores a la aprobación por parte de los fabricantes de genéricos.

En resumen, la reforma del requisito del Párrafo IV de la FDA alinearía la aplicación de las patentes en el sector farmacéutico con otros sectores, eliminando la capacidad de una patente de baja calidad, presentada después de la aprobación del producto, de prohibir categóricamente la entrada de todos los genéricos. Si la carga de demostrar la legitimidad de la patente recae en los fabricantes de marcas y no en los de genéricos, el sector farmacéutico se alinearía aún más con otros sectores innovadores. Dado que las patentes que están en vigor cuando se aprueba un medicamento de marca son realmente las únicas patentes que son fundamentales para la innovación en cuestión, la limitación de los daños por cualquier posible infracción de las patentes presentadas posteriormente desalentaría aún más el exceso de patentes y estimularía una entrada más rápida de los genéricos.

Referencia

1. Dickson S. Reforming The FDA's Paragraph IV Requirement To Encourage Faster Generic Drug Entry. Health Affairs, 21 de junio de 2022 https://www.healthaffairs.org/do/10.1377/forefront.20220615.728560

La FDA rechaza el biológico sintilimab

Salud y Fármacos,

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(3)

Tags: arbitrariedad de la FDA, criterios de aprobación de la FDA, criterios de valoración indirectos, criterios de valoración subrogados, ensayos clínicos realizados en un solo país, cáncer de pulmón no microcítico

Cuando la FDA rechazó la aprobación del sintilimab se despertaron criticas porque para algunos representaba una opción más barata para los pacientes con cáncer de pulmón. A continuación, resumimos un artículo que critica la decisión de la FDA [1] y cómo el responsable de productos oncológicos de la agencia justifica la decisión [2].

El 10 de febrero de 2022, el Comité Asesor de Medicamentos Oncológicos (ODAC) de la FDA revisó la solicitud de comercialización presentada por Innovent Biologics (Suzhou, China) para su biológico sintilimab, un inhibidor de puntos de control que desarrolló con Lilly para tratar el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en combinación con quimioterapia en pacientes adultos con CPNM avanzado o metastásico sin mutaciones del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o de la linfocinasa anaplásica (ALK). En esta reunión también se discutió si en EE UU se deben aprobar productos en base a datos de los ensayos clínicos que proceden de un solo país. Esta discusión es importante porque China está desarrollando 25 inhibidores de puntos de control [1].

La solicitud de comercialización de sintilimab (BLA) se presentó a la FDA el 16 de marzo de 2021, y la FDA identificó varios problemas, incluyendo:

1. Falta de aplicabilidad a la población estadounidense y a la práctica médica de EE UU debido al "criterio de valoración y el brazo de control seleccionados",

2. La insuficiencia de datos farmacocinéticos para valorar su aplicabilidad a una población de pacientes estadounidense diversa, y

3. Los resultados del ensayo no satisfacen una necesidad insatisfecha, por lo que no hay que ser flexibles al tomar decisiones regulatorias.

Además, la FDA ha afirmado que el ensayo que se incluye en la solicitud (ORIENT-11, que compara sintilimab-quimioterapia con placebo-quimioterapia) no cumple los criterios federales (Código de Reglamentos Federales 312.120 y 314.106), por lo que no pueden ser aprobado [1].

Los que critican a la FDA dicen que el principal criterio de valoración de ORIENT-11 era la supervivencia sin progresión, y la mediana de la supervivencia sin progresión fue significativamente mayor en el grupo de sintilimab-quimioterapia que en el grupo de placebo-quimioterapia (8,9 meses [IC del 95%: 7,1-11,3] frente a 5,0 meses [4,8-6,2], cociente de riesgos 0,48 [IC del 95%: 0,36-0,64]; p<0-0001) [1].

La ODAC consideró que el criterio de valoración era insuficiente, pero los críticos afirman que la FDA ha utilizado histórica y sistemáticamente criterios de valoración indirectos para aprobar medicamentos, tanto para las aprobaciones aceleradas como para las regulares. Solo para tratar el cáncer de pulmón se han aprobado varios fármacos en función de la tasa de respuesta o el grado de reducción del tumor, como ceritinib, gefitinib, alectinib, crizotinib, brigatinib, osimertinib, lorlatinib y dabrafenib más trametinib [1].

El grupo de control utilizado en ORIENT-11 fue placebo en combinación con quimioterapia basada en platino. ORIENT-11 comenzó a acumular pacientes el 23 de agosto de 2018, 3 días después de que la FDA concediera la aprobación ordinaria de pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino para el CPNM de histología de adenocarcinoma en base a los resultados de KEYNOTE-189. Sin embargo, el pembrolizumab no recibió el permiso de comercialización en China hasta el 1 de abril de 2019. Tal como dice la FDA el grupo de control no recibió lo que era el estándar de atención en EE UU cuando se realizó el ensayo, pero el 17% de las aprobaciones de la FDA utilizan un grupo de control que no se ajusta al estándar de atención de EE UU [1].

En tercer lugar, la FDA y el ODAC afirmaron que la población de pacientes del ensayo ORIENT-11, que solo se realizó en China no reflejaba la población de pacientes de EE UU. Sin embargo, la FDA ha aprobado inhibidores de puntos de control

inmunitarios para el tratamiento del CPNM avanzado a pesar de no incluir ensayos clínicos realizados en EE UU. La aprobación de cemiplimab, basándose en el 1624, incluyó datos de 24 países, pero no reclutó en EE UU y el grupo de comparación no cumplía con el estándar de atención en EE UU [1]. Además, los críticos también dijeron que no hay información que induzca a pensar que hay diferencias en el efecto de los inhibidores del punto de control según el grupo étnico de los pacientes [1].

En cuarto lugar, la propia FDA ha afirmado en repetidas ocasiones que la competencia es bienvenida y ha aprobado múltiples medicamentos similares en el mismo ámbito, como atezolizumab, avelumab, durvalumab, nivolumab y pembrolizumab para el carcinoma urotelial metastásico. Sin embargo, en este caso, la FDA declaró explícitamente que el aumento de la competencia no era un objetivo de sus procesos de regulación [1].

El ODAC votó finalmente 14:1 a favor de exigir que Innovent Biologics realice un nuevo ensayo con sintilimab en EE UU. El único disidente, Jorge Nieva (Universidad del Sur de California, CA, EE.UU.), consideró que la aprobación del sintilimab aumentaría las opciones de tratamiento y el acceso de los pacientes, y reduciría los costes de la atención en salud [1].

Los críticos concluyen diciendo que los argumentos de la FDA en contra de la aprobación de sintilimab son persuasivos, pero la falta de coherencia con declaraciones anteriores y las decisiones reguladoras previas es inexplicable, y la FDA debería tratar a todos los solicitantes por igual [1]

Pazdur, director del Centro de Excelencia en Oncología (OCE) de la FDA, defendió el rechazo. Pazdur y sus colegas de la FDA han señalado en dos artículos y en un documento de revisión interna publicado antes del rechazo final de sintilimab, que según la guía del Consejo Internacional de Armonización de los Requisitos Técnicos para los Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH) los permisos de comercialización se deben basar en ensayos clínicos multirregionales [2].

El zar de la oncología de la FDA también advirtió del peligro de utilizar datos predominantemente de un solo país y luego añadir un pequeño número de pacientes de otros lugares para "aparentar que se trata de un ensayo internacional" [2].

A pesar de que China es miembro de la ICH parece que la FDA sigue teniendo ciertas reservas sobre los datos clínicos procedentes de China. Esta desconfianza se debe probablemente a la enorme oleada de retiradas de solicitudes de comercialización que se produjo en 2015, cuando las autoridades chinas pusieron en marcha un programa que amenazaba con imponer sanciones a los que presentaran datos clínicos fraudulentos. Para la industria biofarmacéutica china esto significaba que habría supervisión regulatoria, pero la FDA lo señaló como evidencia de que podía haber problemas con la integridad de los datos reportados en los documentos de sintilimab [2].

Pazdur dijo que la FDA no está familiarizada con los centros de investigación chinos, y cuando esto sucede suelen recurrir a datos internacionales de varios centros para obtener garantías [2].

China ha aprobado alrededor de una docena de inhibidores de PD-1/L1, y la FDA anticipa que recibirá al menos 25 solicitudes similares a la de sintilimab para su revisión. En parte, la FDA ha querido desalentar las solicitudes basadas en un ensayo realizado en un solo país [2].

Para agravar el problema, dice la FDA, los patrocinadores del estudio no actualizaron el formulario de consentimiento informado para notificar al paciente de que China había aprobado la mejor terapia existente, Keytruda - el inhibidor de la PD-1 de Merck & Co, a mitad de su ensayo [2].

Cuando la FDA insinuó que rechazaría el sintilimab, muchos observadores lamentaron que se perdiera la oportunidad de alterar el panorama de precios de los medicamentos PD-1/L1 que se ha estancado. Los siete inhibidores de la PD-1/L1 aprobados por la FDA tienen en la actualidad precios de lista de alrededor de US$150.000 por tratamiento anual. Esta clase de fármacos se está convirtiendo gradualmente en el nuevo estándar de atención en múltiples entornos oncológicos, lo que encarece cada vez más la atención en salud [2].

La víspera de la reunión de la ODAC, Lilly prometió que ofrecería un descuento del 40%, similar al de los biosimilares, para el fármaco desarrollado originalmente en China. Al rechazar el sintilimab, la FDA ha impedido que se comercialice una versión de bajo coste que podría ahorrar miles de millones a los estadounidenses y mejorar el acceso, argumentan los críticos [2]. Pero Pazur insiste en que la FDA, al revisar los medicamentos, no puede tener en cuenta su costo [2].

Referencias

1. Benjamin DJ, Prasad V, Lythgoe MP. FDA decisions on new oncological drugs Resumir – pero no se si vale la pena, al final lo que critica es que la FDA no sea siempre consistente en las decisiones que toma. Lancet Oncol. 2022 May;23(5):585-586. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00135-8.
2. Liu A. 'In the long-term interests': FDA oncology chief defends rejection of Lilly, Innovent cancer drug -reguladoras. Fierce Pharma Mar 28, 2022 https://www.fiercepharma.com/pharma/its-long-term-interests-fda-oncology-chief-pazdur-defends-rejection-eli-lilly-innovents-pd-1

Expertos en políticas de salud piden que se fortalezcan las reformas a la aprobación acelerada

(Health policy experts call for stronger accelerated approval reforms)

ME Schneider

Regulatory News, 6 de julio de 2022

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2022; 25(3)

Tags: retiros del mercado, retirar medicamentos del mercado, sacar medicamentos el mercado, estudios confirmatorios, Medicaid, Medicare

Según un artículo escrito por tres expertos en regulación de medicamentos y políticas de salud [1], el Congreso de EE UU debería tomarse en serio las preocupaciones que plantea la FDA y otorgar más autoridad a la agencia en lo que respecta a las aprobaciones aceleradas, incluyendo la facultad de acelerar la retirada de medicamentos del mercado,

La perspectiva, escrita por Rachel E. Sachs, JD, MPH, de la Universidad de Washington en St. Louis, Julie M. Donohue, PhD, de la Universidad de Pittsburg, y Stacie B. Dusetzina, PhD, de la Universidad de Vanderbilt, fue publicada en el New England Journal of Medicine el 6 de julio de 2022, y surge cuando los legisladores estadounidenses estudian la posibilidad reformar las vías de aprobación acelerada, como parte de la reautorización "que hay que aprobar" de los programas de tasas de usuario que tiene la agencia para acelerar la revisión de los productos médicos.

La Cámara de Representantes aprobó su versión de la legislación en junio (H.R. 7667) y la versión del Senado fue aprobada por el Comité de Salud, Educación, Trabajo y Pensiones también en junio (S. 4348). Sachs y sus coautores dijeron que esos proyectos de ley incluyen "versiones más débiles" de los cambios que había propuesto el presidente de Energía y Comercio de la Cámara de Representantes, Frank Pallone (demócrata de Nueva Jersey), a principios de año. El proyecto de ley del representante Pallone, Cámara de Representantes HR 6963, permitiría que las aprobaciones aceleradas caducaran un año después de la fecha prevista para que se hubieran completado los ensayos confirmatorios, o cinco años después de la aprobación acelerada del medicamento sin que se hubiera confirmado su beneficio. También ampliaría la autoridad de la FDA, permitiéndole exigir el inicio de los ensayos confirmatorios antes de conceder la aprobación acelerada.

Las disposiciones de aprobación acelerada en los proyectos de ley de reautorización de las tasas de usuario omiten la disposición de retirada automática propuesta por el representante Pallone y requieren que la FDA celebre una reunión del comité consultivo a petición del patrocinador, ofrezca oportunidades para notificar al público y reciba comentarios antes de retirar la aprobación acelerada. "Especificar estos requisitos de procedimiento en la ley limitaría la discreción que tiene la FDA para adaptar sus procedimientos de retirada a las circunstancias de cada caso particular", escribieron Sachs y sus coautores.

Aunque los proyectos de ley de la Cámara y del Senado incluyen disposiciones para acelerar la realización de los ensayos confirmatorios, permitirían que esos ensayos se apoyaran en pruebas de la práctica clínica. Sachs y sus colegas dijeron que esto podría "limitar su rigor".

Los autores de la perspectiva también señalan que los cambios en la vía de aprobación acelerada tienen implicaciones para el debate sobre el precio de los medicamentos. "¿Cuánto -si es que se deben pagar algo- deberían pagar las aseguradoras (incluyendo los programas públicos) por los productos aprobados cuyos ensayos confirmatorios no se han completado o no han demostrado sus beneficios clínicos?", escribieron.

Los programas de Medicaid están obligados a cubrir "esencialmente todos los medicamentos aprobados por la FDA", escribieron los autores. Medicare puede limitar la cobertura por falta de eficacia clínica, como ha hecho recientemente con el aducanumab, un medicamento para el Alzheimer, pero rara vez lo hace. "Esos requisitos de cobertura imponen costes sustanciales a los presupuestos estatales y federales", escribieron Sachs y sus colegas. "Retirar del mercado los productos que no han demostrado aportar beneficios clínicos podría, por tanto, suponer un alivio para los programas estatales de Medicaid que tienen recursos limitados".

Referencia

1. Sachs RE, Donohue JM, Dusetzina SB. Accelerated Approval - Taking the FDA's Concerns Seriously. N Engl J Med. 2022 Jul 21;387(3):199-201. doi: 10.1056/NEJMp2204487.

Un funcionario de la FDA habla de las deficiencias que con frecuencia hacen descarrilar las ANDA

(FDA official discusses common deficiencies derailing ANDAs)

JE Eglov

RAPS, 27 April 2022

https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/4/fda-official-discusses-common-deficiencies-deraili

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2022; 25(3)

Tags: aprobación de genéricos, transparencia de la industria, productos oftálmicos, excipientes en genéricos

Durante el año fiscal 2021, en comparación con años anteriores, la FDA rechazó un menor número de solicitudes abreviadas de nuevos medicamentos (en inglés abbreviated new drug applications ANDA) a través de su mecanismo de rechazo a recibir (RR), dijo Peter Enos, un revisor de la Oficina de Medicamentos Genéricos de la agencia. Atribuyó la mejora a una mayor transparencia de la industria, a mejores prácticas de presentación y a mejor comunicación con los solicitantes.

Enos, durante el segundo día del Foro de Medicamentos Genéricos de la FDA, el 27 de abril, también habló de cómo la

industria puede mejorar sus presentaciones para evitar el RR. El foro fue patrocinado por el programa de la FDA de ayuda a las pequeñas empresas y a la industria (*Small Business and Industry Assistance o SBIA*).

Las cifras de la FDA muestran que en el año fiscal 2021, el 4,7% de las 808 solicitudes de las ANDA se consideraron un RR, cuando en 2018 habían representado el 8,33% de las 1.057 solicitudes presentadas durante ese año fiscal.

Las principales deficiencias que en el año fiscal 2021 desencadenaron un RR incluyeron datos de estabilidad inadecuados e insuficientes estudios de similitud Q1/Q2 con el medicamento de referencia (reference-listed drug o RLD). Otros problemas importantes fueron la presentación de estudios de disolución inadecuados, la identificación insuficiente de impurezas y los estudios de bioequivalencia inadecuados, así como la justificación poco rigurosa del uso de determinados ingredientes inactivos.

Para garantizar la aceptabilidad de los datos de estabilidad, Enos dijo que "es obligatorio proporcionar al menos tres lotes utilizando dos lotes del ingrediente farmacéutico activo] (en inglés API) de cada potencia, y se deben incluir al menos seis meses de datos de estudios acelerados y de largo plazo con medidas en tres tiempos distintos".

Si hay un fallo de estabilidad en cualquiera de las medidas que se hayan tomado durante los estudios acelerados, se deben realizar estudios intermedios.

Los estudios de estabilidad hay que analizarlos tanto para el peor de los casos como para cuando no se trata del peor de los casos.

Para evitar comparaciones Q1/Q2 inadecuadas, los patrocinadores se deben asegurar de que los medicamentos parenterales contengan los mismos ingredientes inactivos y en la misma concentración que el producto de referencia. Señaló que se aceptan excepciones, y se permite el uso de excipientes que difieran de los que se incluyen en el producto de referencia cuando se utilizan como tampones, agentes espesantes o antioxidantes. En los productos oftálmicos no se permiten estas excepciones para los excipientes.

Para asegurar que los estudios de disolución son adecuados, se aconseja que los patrocinadores consulten las guías específicas de producto (en inglés product-specific guidances PSGs) de la FDA, que incluyen recomendaciones de estudios de disolución y otros consejos para desarrollar productos genéricos específicos.

Dichos estudios de disolución deben incluir un mínimo de 12 unidades de dosificación para cada potencia, tanto del producto de prueba como del producto de referencia. La guía de PSG más reciente se publicó en febrero.

En otras áreas logísticas, Enos dijo que los ANDA deben estar en inglés. Además, las presentaciones en el documento técnico electrónico común (eCTD) deben ser legibles, las páginas deben estar orientadas correctamente y las presentaciones deben incluir marcadores o hipervínculos adecuados y descriptivos.

La FDA publica un plan de acción para las enfermedades neurodegenerativas raras, incluida la ELA

(FDA Releases Action Plan for Rare Neurodegenerative Diseases, Including ALS)

FDA, 23 de junio 2022

https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-releases-action-plan-rare-neurodegenerative-diseases-including-als

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2022; 25(3)

Tags: esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades raras

La FDA ha presentado su Plan de Acción para las Enfermedades Neurodegenerativas Raras, incluyendo la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) [1], se trata de una estrategia de cinco años para mejorar y prolongar la vida de las personas que padecen enfermedades neurodegenerativas raras, impulsando el desarrollo de productos médicos seguros y eficaces, y facilitando el acceso de los pacientes a nuevos tratamientos.

"Los efectos de las enfermedades neurodegenerativas raras son devastadores, hay muy pocas opciones terapéuticas eficaces a disposición de los pacientes. Reconocemos la necesidad urgente de desarrollar tratamientos nuevos que puedan mejorar y prolongar la vida de las personas a las que se les diagnostican estas enfermedades", dijo el comisario de la FDA, el doctor Robert M. Califf. "Para afrontar ese reto y acelerar el desarrollo de fármacos, necesitamos enfoques innovadores para comprender mejor estas enfermedades, a la vez que aprovechamos las capacidades científicas y de investigación existentes". Este plan de acción, que incluye especialmente el uso de asociaciones público-privadas y la participación directa de los pacientes, garantizará que la FDA se esfuerce en cumplir la tarea establecida por el Congreso de mejorar la calidad de vida de los que sufren, facilitando el acceso a nuevas terapias.

El plan de acción es un modelo de cómo avanzará la agencia en la lucha agresiva contra los desafíos que plantea el desarrollo de medicamentos para enfermedades neurodegenerativas raras, incluyendo la ELA, con el fin de mejorar la salud de los pacientes. Las acciones específicas incluyen iniciativas en la ciencia regulatoria, mejoras en los programas existentes y nuevas iniciativas de políticas. El plan se ha desarrollado de acuerdo con las disposiciones de la Ley de Aceleración del Acceso a las Terapias Críticas para la ELA, o ACT para la ELA [2], que el presidente Biden firmó como ley el 23 de diciembre de 2021.

En un plazo de cinco años, el plan se centrará en impulsar el avance científico y promover la innovación para las enfermedades neurodegenerativas raras mediante la realización de actividades específicas, incluyendo:

- La creación del Grupo de Trabajo de Enfermedades Neurodegenerativas Raras de la FDA (Año fiscal 22).
- Establecimiento de la asociación público-privada para las enfermedades neurodegenerativas raras (Año fiscal 22).

- Desarrollar estrategias científicas específicas para cada enfermedad (Años fiscales 22 - 26).

- Aprovechar el esfuerzo para avanzar en la regulación de la ciencia que está realizando la FDA.

La estrategia científica de la ELA es un elemento del plan que se centra específicamente en la ELA. Proporciona un marco orientado al futuro para que las actividades de la FDA evalúen las prioridades clave de la ciencia regulatoria. Las áreas principales de la Estrategia Científica de la ELA son:

- Mejorar la caracterización de la patogénesis de la enfermedad y la historia natural -incluyendo la cuantificación de la progresión de la enfermedad, los biomarcadores predictivos y de pronóstico, y la translación e implementación eficiente de los descubrimientos en la ciencia básica.

- Facilitar el acceso de los pacientes a los nuevos fármacos siempre que sea posible y promover una mayor participación en los ensayos clínicos reduciendo las barreras y las cargas a las que se enfrentan las diversas poblaciones; utilizando tecnologías sanitarias digitales y diseños de ensayos descentralizados; y garantizando que los mecanismos para ampliar el acceso (generalmente fuera de un ensayo clínico) se integren adecuadamente en los programas de desarrollo.

- Mejorar la infraestructura y la agilidad de los ensayos clínicos para permitir la selección temprana de candidatos terapéuticos prometedores para su posterior desarrollo, optimizar el diseño de los ensayos clínicos, mejorar el acceso a los mismos, agilizar las operaciones de los ensayos clínicos y reducir el tiempo y el coste del desarrollo de los medicamentos.

La clave del éxito de la aplicación de la estrategia científica de la FDA para la ELA será la participación de los pacientes, los talleres públicos, los proyectos de investigación, la coordinación entre los centros y oficinas de la FDA y la colaboración con los Institutos Nacionales de Salud (NIH).

ACT para la ELA también requiere que el Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) implemente una asociación público-privada para las enfermedades neurodegenerativas entre los NIH, la FDA y una o más entidades externas a través de acuerdos de cooperación, contratos u otros mecanismos apropiados para avanzar en la comprensión de las enfermedades neurodegenerativas y fomentar el desarrollo de tratamientos para la ELA y otras enfermedades neurodegenerativas raras. También ordena a la agencia que conceda subvenciones y contratos a entidades públicas y privadas para cubrir los costes de investigación y desarrollo de intervenciones destinadas a prevenir, diagnosticar, mitigar, tratar o curar la ELA y otras enfermedades neurodegenerativas raras.

Referencias

4. FDA. Accelerating Access to Critical Therapies for ALS Act – ACT for ALS. 11 de agosto de 2022. https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/accelerating-access-critical-therapies-als-act-act-als
5. Congreso USA. H.R.3537 - Accelerating Access to Critical Therapies for ALS Act https://www.congress.gov/bill/117th-congress/house-bill/3537

Nota de Salud y Fármacos. El programa para acelerar el desarrollo de tratamientos para enfermedades raras (ARC) es parecido al del Centro de Excelencia en Oncología (OCE). El programa centralizará la "experiencia colectiva" del Centro para la Evaluación e Investigación en Medicamentos (Center for Drug Evaluation and Research -CDER) en temas de enfermedades raras, "proporcionará una visión estratégica y coordinará las actividades del CDER en materia de enfermedades raras". El primer año del programa se centrará en "fortalecer las asociaciones internas y externas con las partes interesadas, y trabajará con expertos externos para ayudar a identificar soluciones para los desafíos relacionados con el desarrollo de medicamentos para enfermedades raras". Este acercamiento es similar al del centro de excelencia en oncología, que a menudo establece programas "piloto" de participación pública, participa en reuniones públicas y se centra en abordar preocupaciones regulatorias específicas. El ARC se centrará en tres cosas: los diseños de los ensayos, la selección de los criterios de valoración y la interpretación de los ensayos.

Se espera que las terapias génicas y otros productos biológicos novedosos presenten nuevas oportunidades para el tratamiento de las enfermedades raras, pero no está del todo claro cómo o si el del Centro para la Evaluación e Investigación en Biológicos (CBER) participará en el Programa ARC del CDER (así como el Centro para los dispositivos y la radiología [CDRH], que también regula los dispositivos para las enfermedades raras, o la OCE, que mantiene un programa de cánceres raros). Este tipo de superposición puede presentar algunos desafíos desde el punto de vista administrativo, ya que ARC no sería un verdadero Centro de Excelencia que coordine el desarrollo de productos para enfermedades raras en toda la FDA - sólo dentro de CDER. Tampoco está claro cómo el ARC se diferencia significativamente de la Oficina de Desarrollo de Productos Huérfanos de la FDA, que existe dentro de la Oficina del Comisionado de Política y Programas Clínicos y es presumiblemente más capaz de coordinar las actividades entre centros.

Guía de la FDA para medir la experiencia de los pacientes en los ensayos clínicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25 (3)

La FDA ha publicado un borrador de guía para incorporar datos sobre la experiencia de los pacientes en la evaluación de los resultados de los ensayos clínicos.

La guía se titula Patient-Focused Drug Development: Selecting, Developing, or Modifying Fit-for-Purpose Clinical Outcome Assessments [1], y es la tercera de una serie de cuatro guías para impulsar el desarrollo de fármacos centrados en el paciente. La

primera se aprobó en junio 2020 [2] y la segunda en febrero de 2022 [3].

Según Regulatory News [4], esta tercera guía describe las expectativas de la FDA sobre cómo las partes interesadas, incluyendo los pacientes y quiénes los cuidan, los profesionales de la salud, los investigadores y los patrocinadores, deben recopilar, justificar, desarrollar y modelar las preferencias de los pacientes en el desarrollo de productos y la toma de decisiones regulatorias. Su objetivo es recopilar datos sobre las preferencias de los pacientes que vayan más allá de los datos de eficacia estándar y que ayuden a los reguladores a entender cómo el tratamiento puede beneficiar a los pacientes.

Para ayudar a los patrocinadores a convencer a la FDA de que los indicadores que han escogido para medir la experiencia de los pacientes son mejores que otros, la FDA ha enumerado ocho componentes, incluyendo una descripción del concepto y la forma de medirlo, la validez y sensibilidad de la medición para captar cambios clínicamente significativos en los pacientes a lo largo del tiempo.

Referencias

1. FDA. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-focused-drug-development-selecting-developing-or-modifying-fit-purpose-clinical-outcome
2. FDA, Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders, Junio 2020 https://www.fda.gov/media/139088/download
3. FDA, Patient-Focused Drug Development: Methods to Identify What Is Important to Patients Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders. Febrero 2022 https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-focused-drug-development-methods-identify-what-important-patients
4. Al-Faruque F. PFDD: Draft guidance seeks to demystify clinical outcomes assessments. Regulatory News, 30 de junio de 2022 https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/6/pfdd-draft-guidance-seeks-to-demystify-clinical-ou

Una auditoría de las cartas de advertencia emitidas por la FDA y dirigidas a los patrocinadores, juntas de revisión institucional e investigadores durante un período de seis años *(An Audit of US FDA warning letters issued to sponsors, institutional review boards and investigators over a six-year period).*

U Saxena, D Bose, S Saha et al.

IJME, 2022; 7(2)
https://ijme.in/articles/an-audit-of-us-fda-warning-letters-issued-to-sponsors-institutional-review-boards-and-investigators-over-a-six-year-period/
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25 (3)

Tags: investigadores clínicos, centros de investigación, cartas regulatorias de advertencia, comités de ética de la investigación, CEI, desviaciones de protocolo

Resumen:
La presente auditoría se llevó a cabo con el objetivo de evaluar las cartas de advertencia emitidas por la FDA para los patrocinadores de los ensayos, los investigadores clínicos y las juntas de revisión institucional (IRB o CEI) durante un período de seis años, y comparar los resultados con dos auditorías previas similares. Se revisaron y clasificaron las cartas según las partes interesadas y se clasificaron además según tipos de violación predefinidos. Se realizó la prueba de chi-cuadrado para hacer el análisis de tendencias. Se emitieron un total de 62 cartas para las tres partes interesadas. El mayor número de cartas eran para los investigadores clínicos (36/62, 58,06%), seguidos de los patrocinadores (19/62, 30,64%) y el menor número a los CEI (7/62, 11,29%).

Entre los patrocinadores, los problemas más frecuentes que motivaron la carta fueron la falta de procedimientos operativos estándar para el seguimiento, la recepción, la evaluación y la notificación de acontecimientos adversos de los medicamentos posteriores a la comercialización (8/19, 42,1%). Entre los investigadores clínicos, la desviación del plan de investigación fue el tema de infracción más común (31/36, 86,11%.). La mayoría de las cartas a los CEI eran por documentación inadecuada (6/7, 85,71%). Observamos una reducción general en el número de cartas emitidas, e identificamos múltiples áreas en las que cada parte interesada debería trabajar para mejorar.

Puede leer el artículo en inglés en el enlace que aparece en el encabezado

La FDA insta a las empresas a estar "preparadas para retirar sus productos" para proteger la salud pública en su guía final sobre las retiradas voluntarias

(FDA Urges Companies to be 'Recall Ready' to Protect Public Health as Part of Final Guidance for Voluntary Recalls)

FDA, 3 de marzo de 2022
https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-urges-companies-be-recall-ready-protect-public-health-part-final-guidance-voluntary-recalls
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2022; 25(3)

Tags: retiros del mercado, plan de retirada de medicamentos, registros de medicamentos, seguridad del consumidor, inventario de medicamentos, cadena de suministro de medicamentos

Hoy, la FDA ha finalizado su guía para ayudar a las empresas a prepararse para retirar del mercado, de forma rápida y eficaz, los productos que incumplen la normativa. La guía describe lo que pueden hacer las empresas antes de que sea necesario retirar el producto, como desarrollar políticas y procedimientos de retirada

que incluyan la formación, la planificación y el mantenimiento de registros para reducir el tiempo que un producto retirado permanece en el mercado y, así limitar los riesgos para el público.

"Los retiros voluntarios siguen siendo la forma más rápida y eficaz para que una empresa corrija o elimine del mercado los productos que incumplen la normativa y podrían ser perjudiciales, y así contribuir a la seguridad de los consumidores", ha declarado la Comisaria Adjunta de Asuntos Reglamentarios, Judith McMeekin, Pharm D. "Para garantizar que tomarán rápidamente las medidas adecuadas en todos los canales de distribución es fundamental que todas las empresas de la cadena de suministro estén 'preparadas para retirar los productos', y así proteger mejor la salud pública y la integridad de la cadena de suministro. Seguiremos trabajando con las empresas para mejorar sus procedimientos de retirada y minimizar la exposición de los estadounidenses a productos potencialmente dañinos".

La retirada voluntaria es una acción iniciada por una empresa para modificar un producto que infringe la norma o retirarlo del mercado. La empresa que retira el producto puede hacerlo por iniciativa propia o la FDA puede informar a la empresa de que uno de los productos que distribuye infringe la ley y recomendarle que lo retire. La FDA está facultada para exigir la retirada de determinados productos en determinadas circunstancias, como las sustancias controladas, los productos biológicos, las células humanas, los tejidos y los productos a base de células y tejidos, los dispositivos clínicos y los alimentos.

La guía final, Initiation of Voluntary Recalls Under 21 CFR Part 7, Subpart C [1], explica cómo las empresas deben utilizar códigos adecuados para sus productos y mantener registros de distribución para facilitar que las retiradas sean más rápidas y precisas, algo que la FDA recomienda que hagan todas las empresas. Anima a las empresas que tienen que retirar productos a utilizar comunicaciones electrónicas para identificar y proporcionar rápidamente cierta información sobre el producto cuando alerte a los destinatarios y al público sobre la retirada voluntaria.

La guía también insta a las empresas a actuar rápidamente para iniciar una retirada cuando la salud pública está en riesgo y a hacerlo antes de completar una investigación sobre la causa del problema. Dado que las retiradas pueden afectar a toda la cadena de suministro, incluyendo a los proveedores posteriores, los mayoristas o los vendedores, la FDA recomienda que las empresas desarrollen procedimientos de retirada para informar rápidamente a toda su cadena de distribución, de modo que los destinatarios puedan identificar rápidamente los lotes afectados y, cuando sea necesario, retirar los productos que de ellos se deriven.

Esta última medida refleja el compromiso continuo de la agencia de colaborar estrechamente con las empresas para que puedan actuar rápidamente para proteger al público de los productos que violan las normas y están en el mercado. En los últimos años, la FDA ha introducido mejoras proactivas y sistémicas en los procesos de retirada de productos, por ejemplo ha publicado guías sobre la disponibilidad pública de listas de destinatarios minoristas para efectuar determinadas retiradas de alimentos para humanos y animales [2]; sobre las retiradas obligatorias de alimentos humanos y animales [3]; y sobre las advertencias y notificaciones públicas de todos los productos regulados por la FDA [4], que reiteran su política de publicación rápida de las nuevas retiradas en los informes semanales de aplicación de la normativa de la FDA [5], una lista pública de todas las retiradas supervisadas por la agencia.

La FDA, una agencia del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, protege la salud pública garantizando la seguridad, la eficacia y la seguridad de los medicamentos humanos y veterinarios, las vacunas y otros productos biológicos para uso humano, y los dispositivos médicos. La agencia también es responsable de la seguridad de los alimentos, los cosméticos, los suplementos dietéticos, los productos que emiten radiación electrónica y la regulación de los productos del tabaco.

Nota de Salud y Fármacos. Según el panel de datos de retirada de la agencia, en 2021 se retiraron 5.310 productos. Esta cifra no solo es muy inferior a la de 2020, que fue de 7.252 retiradas, sino que también representa el número más bajo de retiradas anuales desde las 3.208 que se registraron en el año fiscal 2012, el primer año con datos de retiradas disponibles públicamente. Estos números incluyen todo tipo de producto alimentos, de limpieza, de uso industrial...

Referencia

1. FDA. Initiation of Voluntary Recalls Under 21 CFR Part 7, Subpart C Guidance for Industry and FDA Staff, marzo 2022 https://www.fda.gov/media/123664/download
2. FDA. Public Availability of Lists of Retail Consignees to Effectuate Certain Human and Animal Food Recalls Guidance for Industry and FDA Staff. Noviembre 2020 https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/public-availability-lists-retail-consignees-effectuate-certain-human-and-animal-food-recalls
3. FDA. Guidance for Industry and FDA Staff: Questions and Answers Regarding Mandatory Food Recalls. November 2018. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-and-fda-staff-questions-and-answers-regarding-mandatory-food-recalls
4. FDA. Public Warning and Notification of Recalls Under 21 CFR Part 7, Subpart C. Guidance for Industry and FDA Staff. Febrero 2019. https://www.fda.gov/media/110457/download
5. FDA. Enforcement Reports, 18 de septiembre de 2019 https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/enforcement-reports

Declaración conjunta de los Centros para Medicare y Medicaid y la FDA sobre Aduhelm

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(3)

Tags: ensayo clínico confiramtorio, aducanumab, Alzheimer, placas de amiloide

Robert King informó en Fierce Healthcare [1] que el comisionado de la FDA, el doctor Robert Califf, y la administradora de los Centros de Medicare y Medicaid (CMS), Chiquita Brooks-LaSure, emitieron una declaración conjunta para responder a las críticas por la decisión de los Centros de Medicare y Medicaid de sólo cubrir el costo relacionado con el tratamiento de Aduhelm y otros productos similares para los beneficiarios que participen en un ensayo clínico que reúna las condiciones necesarias. Los Centros de Medicare y Medicaid dejaron abierta la posibilidad de utilizarlo más ampliamente si el fármaco recibía la autorización regular que otorga la FDA tras confirmar la eficacia del producto en un ensayo clínico confirmatorio.

Sin embargo, los críticos acusaron a los Centros de Medicare y Medicaid de socavar las decisiones de aprobación de la FDA, ya que la agencia autorizó el medicamento a través de una aprobación acelerada. Sin embargo, esa aprobación fue muy controversial, y provocó la renuncia de varios miembros del comité asesor de la FDA que habían votado mayoritariamente en contra de su aprobación por considerar que no había demostrado eficacia y tenía efectos adversos preocupantes.

La declaración conjunta de los Centros de Medicare y Medicaid y la FDA señala que ambas agencias quieren utilizar datos fiables para garantizar que los pacientes reciban tratamientos eficaces; y ambas agencias comparten el objetivo de promover productos médicos innovadores [1].

El precio original de Aduhelm era de US$56.000 al año, pero Biogen lo redujo rápidamente a la mitad.

La agencia europea del medicamento (EMA) no ha aprobado el medicamento, y Biogen ha reducido considerablemente sus inversiones en el desarrollo de este producto. Es más, la base del tratamiento de Biogen era reducir las placas de amiloide en el cerebro, y recientemente se ha indicado que esa teoría, que siempre ha sido controversial, podría haber estado basada en imágenes fraudulentas [2].

Referencias

1. King R. CMS, FDA present united front against criticism of Aduhelm coverage decision. Fierce Healthcare, Apr 8, 2022
2. Dominguez M. Terremoto en la lucha contra el alzhéimer: la principal hipótesis de la enfermedad se tambalea. *El Español*, 30 de julio de 2022. https://www.elespanol.com/ciencia/salud/20220730/terremoto-lucha-alzheimer-principal-hipotesis-enfermedad-tambalea/691181257_0.html