

# 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 26, número 3, agosto 2023**



*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  
Francisco Rossi, Colombia

#### **Corresponsales**

Rafaela Sierra, Centro América  
Raquel Abrantes, Brasil

#### **Webmaster**

People Walking

#### **Equipo de Traductores**

Nazarena Galeano, Argentina  
Araceli Hurtado, México  
Enrique Muñoz Soler, España

#### **Comunicadora**

Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

#### **Editores Asociados**

Albín Chaves, Costa Rica  
Anahí Dresser, México  
José Humberto Duque, Colombia  
Carlos Durán, Ecuador  
Juan Erviti, España

Jaime Escobar, Colombia  
Eduardo Espinoza, El Salvador  
Rogelio A. Fernández Argüelles, México  
Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil  
Duilio Fuentes, Perú  
Adriane Fugh-Berman, Estados Unidos  
Volnei Garrafa, Brasil  
Sergio Gonorazky, Argentina  
Alejandro Goyret, Uruguay  
Fernando Hellmann, Brasil  
Luis Eduardo Hernández Ibarra, México  
Óscar Lanza, Bolivia  
René Leyva, México  
Mariano Madurga, España  
Ricardo Martínez, Argentina  
Gonzalo Moyano, Argentina  
Peter Maybarduk, Estados Unidos  
Gabriela Minaya, Perú  
Julián Pérez Peña, Cuba  
Francisco Rossi, Colombia  
Luis Carlos Saíz, España  
Bruno Schlemper Junior, Brasil  
Jan Helge Solback, Noruega  
Juan Carlos Tealdi, Argentina  
Federico Tobar, Panamá  
Claudia Vaca, Colombia  
Susana Vázquez, Perú  
Emma Verástegui, México 6/5  
Claude Verges, Panamá

*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, EEUU. Teléfono: (202) 9999076. ISSN 2833-0099 (formato: en línea). DOI 10.5281/zenodo.8263472

## Índice

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 26 (3)

---

### Novedades sobre la Covid

---

|  |   |
|--|---|
| Intentamos mejorar el etiquetado/ficha técnica de la vacuna del covid, pero la FDA dijo: "No, gracias"<br>Doshi P, Wastila L, Witczak K, | 1 |
| La FDA ¿Fue rigurosa al aprobar Paxlovid? – La evidencia de todos los ensayos relevantes debería ser accesible<br>Robert M. Kaplan       | 2 |
| Salud postpandemia: influencia supranacional y coordinación regulatoria<br>Ximena Benavides Reverditto,                                  | 4 |
| Informe: Cómo garantizó la UE la seguridad de los medicamentos durante la covid-19<br>EMA, 22 de junio de 2023                           | 5 |

---

### Regulación Internacional

---

|   |    |
|---|----|
| Avances en el uso de datos de la práctica clínica para tomar decisiones reguladoras<br>Salud y Fármacos   | 6  |
| Inteligencia artificial y datos de la práctica clínica para asegurar la seguridad de medicamentos y alimentos - Una perspectiva de la ciencia reguladora<br>Thakkar S, Slikker W Jr, Yiannas F et al.   | 6  |
| R&D Briefing 88: Nuevas aprobaciones de medicamentos por seis autoridades importantes 2013-2022: Requisitos para la designación huérfana y vías reguladoras que la facilitan.<br>Centre for Innovation in Regulatory Science (CIRS), London, UK, 13 de julio de 2023  | 7  |
| Documento actualizado de preguntas y respuestas la International Pharmaceutical Regulatory Programme sobre Confianza Reguladora- ya publicado<br>International Pharmaceutical Regulators Programme, 30 de junio de 2023   | 7  |
| Comunicaciones de seguridad posterior a la comercialización para proteger la salud pública: Una comparación de la política reguladora de Australia, Canadá, la Unión Europea y EE UU<br>Bhasale AL, Sarpatwari A, De Bruin ML, Lexchin J, Lopert R, Bahri P, Mintzes BJ.  | 8  |
| Evaluación de tecnologías de salud para medicamentos oncológicos en los países del G7 y Oceanía: un estudio internacional transversal<br>Jenei K, Raymakers AJN, Bayle A, Berger-Thürmel K, Cherla A et al.   | 8  |
| Valor terapéutico de las primeras indicaciones versus las indicaciones suplementarias de los medicamentos en EE UU y Europa (2011-20): estudio de cohortes retrospectivo<br>Vokinger KN, Glaus CEG, Kesselheim AS, Serra-Burriel M, Ross JS, Hwang TJ.  | 9  |
| Comparación de los medicamentos oncológicos nuevos que obtuvieron tanto la aprobación acelerada en EE UU y como el permiso condicional de comercialización en la UE entre 2006 y 2021: un estudio transversal<br>Xie J, Li J, Liu Y, et al  | 10 |
| Solicitudes de comercialización de medicamentos nuevos en Canadá, comparadas con las presentadas a la FDA y la EMA: Análisis transversal<br>Lexchin J   | 11 |
| Comunicado de prensa: Nueva colaboración entre la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) de la OMS y MedDRA<br>ICH, 27 de junio de 2023  | 11 |
| Comunicado de prensa: Asamblea de la ICH, Vancouver, Canadá, junio de 2023<br>ICH, 20 June 2023   | 12 |
| Armonización internacional de la terminología sobre la evidencia de la práctica clínica y convergencia de principios generales relacionados con la planificación y notificación de estudios que utilizan datos de la práctica clínica, centrándose en la eficacia de los medicamentos.<br>ICH Reflection Paper, junio de 2023 | 14 |

---

---

## América Latina

---

|   |    |
|---|----|
| Seis Autoridades sanitarias de Latinoamérica asistieron al Encuentro de Bogotá: el objetivo, la convergencia regulatoria<br>INVIMA, 16 de junio de 2023   | 14 |
| Colombia, Cuba y México crearán agencia reguladora de medicamentos<br>Portafolio, 27 de abril de 2023   | 15 |
| México anuncia la firma de Declaración de Acapulco<br>COFEPRIS, Comunicado de prensa No. 38/2023, 25 de abril de 2023   | 16 |
| Los prospectos de los medicamentos de Brasil carecen de información adecuada sobre los riesgos potenciales para las personas mayores<br>Freitas VAA, Pereira SL.  | 16 |
| Colombia. Invima informa sobre resultados de la investigación de reportes de eventos adversos asociados al uso de medicamentos inyectables<br>INVIMA, 18 de mayo de 2023  | 17 |
| Colombia. Procuraduría ordenó práctica de pruebas al Invima y el Ministerio de Salud, para determinar razones de posible escasez de medicamentos en el país<br>Procuraduría General de la Nación, 23 de abril de 2023 | 17 |
| Colombia y El Salvador. DNM e Invima de Colombia estrechan lazos de cooperación<br>Dirección Nacional de Medicamentos, gobierno de El Salvador, 21 de junio de 2023   | 18 |
| Colombia. Invima lanza VigiFlow: una herramienta para el reporte de eventos adversos en estudios clínicos en Colombia<br>Consultorsalud SAS. 4 julio, 2023  | 18 |
| Guatemala y El Salvador intercambian conocimiento en materia de regulación de medicamentos<br>Ministerio De Salud Pública y Asistencia Social -MSPAS-19 de junio de 2023  | 19 |
| Guatemala. Salud inicia la transformación en el ente regulador de la industria farmacéutica del país<br>El País, 16 de junio de 2023  | 19 |
| México. Falsificación de medicamentos, un problema que Cofepris aún no resuelve<br>Dulce Soto   | 20 |
| México. A punto del colapso el área jurídica de Cofepris<br>Maribel Ramírez Coronel   | 22 |
| México. Cofepris extiende acciones para garantizar acceso a medicamentos de atención psiquiátrica<br>Cofepris, Comunicado de prensa 71/2023, 3 de julio de 2023   | 23 |
| México. Cofepris instala Centro de Farmacovigilancia<br>Ángeles Cruz Martínez   | 24 |
| México. Cofepris inaugura primer Módulo de Orientación Regulatoria<br>Comunicado de prensa No. 49/2023, 18 de mayo de 2023  | 24 |
| México. Entra en vigor reforma a ley federal que permite mejor control de precursores químicos<br>Comunicado conjunto Cofepris - Marina – SSPC, 5 de mayo de 2023   | 25 |
| República Dominicana. Industria farmacéutica respalda “desconcentración” de la Digemaps<br>El Nuevo Diario. 13 de junio de 2023   | 26 |

---

## Europa y El Reino Unido

---

|  |    |
|--|----|
| La Agencia Europea del Medicamento publica su informe anual de 2022<br>Diariofarma, 15.de mayo de 2023       | 26 |
| Informe anual sobre la independencia de la Agencia Europea de Medicamentos<br>EMA: 2022                      | 27 |
| Europa. Informe sobre las actividades de farmacovigilancia de los Estados miembros y la EMA 2019-2022<br>EMA | 27 |

|   |    |
|---|----|
| La Agencia Europea de Medicamento rechaza otorgar una licencia a un tratamiento contra la ELA EFE, 23 junio 2023  | 28 |
| Europa. La EMA apuesta por optimizar los sistemas de calidad farmacéutica para prevenir la escasez de medicamentos<br>Fernando Ruiz Sacristán   | 28 |
| Informes de ensayos clínicos publicados por la Agencia Europea de Medicamentos de 2016 a 2018: un análisis transversal<br>Byrne D, Prendergast C, Fahey T, et al  | 29 |
| EMA: los datos clínicos que se utilizan para otorgar los permisos de comercialización se publican muchos meses más tarde<br>Rev Prescrire 2023; 32 (247): 111   | 30 |
| Participación de la EMA en proyectos de investigación de ciencias reguladoras con múltiples actores: experiencias del personal y de los coordinadores de los proyectos<br>Saesen R, Machado M, Crifo B, Liu L, de Vries C, Herold R, Llinares Garcia J, Huys I.   | 30 |
| ¿Qué factores influyen en que los reguladores de la UE quieran comunicar los problemas de seguridad de los medicamentos relacionados con los inhibidores de SGLT2? Una encuesta en línea<br>Roldan Munoz S, Postmus D, de Vries ST et al.   | 31 |
| Cooperación nórdica más estrecha para aumentar el acceso a los medicamentos pediátricos<br>Publisert: 30 de mayo de 2023  | 32 |
| Reforma de la normativa europea y nacional sobre medicamentos huérfanos para mejorar los resultados en los pacientes con enfermedades raras<br>Kranz P, McGauran N, Banzi R, Åænal C, Lotz F, Kaiser T et al.   | 33 |
| La EMA pone en revisión las reglas de transparencia en ensayos clínicos<br>Diario Farma, 3 de mayo de 2023  | 33 |
| EMA. Uso de la evidencia de la práctica clínica para apoyar la toma de decisiones reguladoras en la UE - Informe sobre la experiencia adquirida con los estudios dirigidos por las agencias reguladoras entre septiembre de 2021 y febrero de 2023.<br>EMA/289699/2023                                  | 34 |
| Los ensayos de brazo único como ensayos pivotaes para la autorización de medicamentos en la UE<br>EMA, 21 de abril de 2023  | 36 |
| Documento de recomendaciones sobre los elementos descentralizados en los ensayos clínicos<br>EMA, diciembre de 2022   | 37 |
| Guía sobre la investigación clínica de medicamentos para tratar o prevenir la diabetes mellitus<br>EMA, 22 de junio de 2023   | 38 |
| España. Características de las alertas de seguridad de los medicamentos emitidas por la Agencia Española de Medicamentos<br>Eva Montané, Javier Santesmases   | 39 |
| España. La AEMPS informa de la aprobación por el Consejo de Ministros del nuevo Real Decreto de Productos Sanitarios<br>AEMPS, 21 de marzo de 2023  | 39 |
| España La AEMPS lanza una nueva versión de la aplicación para la gestión de importaciones de medicamentos de uso humano registrados en España e importaciones y exportaciones de hemoderivados, vacunas, alérgenos y certificados de productos farmacéuticos<br>AEMPS, MUH, 12/2023, 8 de junio de 2023 | 40 |
| España. La AEMPS arranca la segunda fase del proyecto para eliminar el prospecto en papel de los medicamentos de ámbito hospitalario<br>AEMPS, 22 de junio de 2023  | 40 |
| El Reino Unido tiene una nueva ley de ensayos clínicos que prioriza la transparencia: una ley a imitar en América Latina<br>Salud y Fármacos  | 41 |

|  |    |
|--|----|
| Reino Unido. La MHRA y Genomics England lanzarán un recurso pionero para comprender mejor cómo influye la composición genética en la seguridad de los medicamentos.<br>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 25 de mayo de 2023 | 42 |
| La MHRA anuncia nuevas vías de reconocimiento con siete socios internacionales para facilitar el acceso seguro a nuevos medicamentos<br>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 26 de mayo de 2023                                | 43 |
| El Reino Unido dice que revisará las solicitudes de comercialización en 150 días<br>Salud y Fármacos   | 44 |
| La MHRA sitúa el apoyo al acceso de los pacientes a la innovación en el centro de su nuevo Plan Corporativo 2023-26<br>MHRA, 4 de julio de 2023  | 45 |

---

## EE UU y Canadá

---

|   |    |
|---|----|
| Canadá. Predecir el valor terapéutico de los nuevos medicamentos aprobados por Health Canada entre 2011 y 2020: Un estudio transversal.<br>Lexchin J.   | 45 |
| Health Canada debe ser transparente sobre cómo supervisa la seguridad de los medicamentos<br>Joel Lexchin   | 46 |
| Hay que mejorar la evaluación reguladora del riesgo que representan los productos farmacéuticos de uso humano para el medio ambiente: Cambios necesarios en la nueva legislación<br>Gildemeister D, Moermond CTA, Berg C, Bergstrom U et al.              | 48 |
| Cambios inapropiados a la regulación farmacéutica canadiense podrían acelerar la comercialización de medicamentos no probados y desviar fondos que se hubieran destinado a otros programas de salud<br>Morgan SG, Hollis A, McCabe C, Herder M, Paulden M | 49 |
| La FDA propone una nueva guía de medicamentos de fácil lectura para los pacientes llamada "Patient Medication Information" (Información sobre medicamentos para pacientes)<br>FDA, 30 de mayo de 2023   | 50 |
| EE UU. Petición: La FDA debe añadir sin demora el medicamento prohibido (caproato de hidroxiprogesterona) a la lista de medicamentos retirados para impedir que se produzca magistralmente en farmacias<br>Public Citizen, 27 de abril de 2023            | 51 |
| EEUU. Puertas revolventes en la FDA<br>Salud y Fármacos   | 51 |
| Perspectivas de los médicos sobre la aprobación acelerada que la FDA concedió a aducanumab para tratar el Alzheimer<br>Dhruva, S.S., Kesselheim, A.S., Woloshin, S., Ji, R.Z., Lu, Z., Darrow, J.J. and Redberg, R.F.                                     | 52 |
| ¿Asesoría no deseada? Frecuencia, características y resultados cuando la FDA aprueba medicamentos sin el apoyo de sus comités asesores de medicamentos<br>Ross Daval CJ, Sarpatwari A, Kesselheim AS  | 53 |
| Desacuerdos entre revisores de la FDA y medidas de seguridad posteriores a la comercialización de los tratamientos nuevos<br>Eadie A, MacGregor A, Wallach J, et al   | 53 |
| La FDA aprueba la terapia génica para la enfermedad de Duchenne<br>Salud y Fármacos   | 54 |
| ¿Por qué se aprueban los opiáceos para el dolor crónico cuando no funcionan?<br>Judy Butler   | 55 |
| El declive de la FDA<br>Salud y Fármacos  | 57 |
| Respuesta de la FDA a artículo comentado en Boletín Fármacos: Aprobación de medicamentos con criterios de valoración insatisfechos<br>Indranil Bhattacharya, Iraj Daizadeh, Andrew S. Robertson   | 58 |

|   |    |
|---|----|
| Ventas quinquenales de medicamentos de venta con receta recién comercializados, con y sin designación inicial de medicamentos huérfanos<br>Tu SS, Nagar S, Kesselheim AS, Lu Z, Rome BN.  | 59 |
| Aprobación de la FDA, evidencia de ensayos clínicos, eficacia, epidemiología y precio de los medicamentos oncológicos para indicaciones no huérfanas, ultrarraras, raras, y huérfanas frecuentes: análisis transversal<br>Michaeli T, Jürges H, Michaeli D T. | 60 |
| La FDA "se inclina" por la aprobación acelerada de medicamentos para enfermedades raras<br>Kristina Fiore   | 61 |
| FDA anuncia medidas adicionales para modernizar los ensayos clínicos<br>FDA, 6 de junio de 2023   | 62 |
| Los asesores de la FDA critican el diseño del ensayo clínico con opiáceos propuesto por la agencia. Los asesores afirman que los resultados de un estudio de inscripción enriquecida no podrían generalizarse ampliamente.<br>Michael DePeau-Wilson           | 64 |
| Presupuesto de la FDA<br>Alliance for a Stronger FDA, 23 de junio de 2023   | 65 |
| La FDA informa sobre la calidad de los medicamentos<br>Salud y Fármacos   | 66 |
| Guías y Borradores de Guías de la FDA<br>Salud y Fármacos   | 67 |

---

### Asia y Oceanía

---

|   |    |
|---|----|
| Evaluación de las tendencias en el uso de criterios de valoración indirectos para la aprobación de medicamentos oncológicos en Japón: 2001-2020<br>Maeda H, Shingai R, Takeda K, Hara A, Murai Y, Ofuchi M. | 71 |
|---|----|

---

## Novedades sobre la Covid

### Intentamos mejorar el etiquetado/ficha técnica de la vacuna del covid, pero la FDA dijo: "No, gracias"

(We tried to improve COVID vaccine labeling — the FDA said 'no thanks')

Doshi P, Wastila L, Witczak K,

The Hill, 9 de junio de 2023

<https://thehill.com/opinion/healthcare/4037145-we-tried-to-improve-covid-vaccine-labeling-the-fda-said-no-thanks/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

**Tags; pandemia, covid, politización de la FDA, FDA no responde a criterios técnicos, informar al ciudadano sobre las vacunas, respuesta a la pandemia, vacunas covid, eventos adversos por vacunas covid, etiquetas de medicamentos incompletas**

Los proveedores de servicios médicos confían en el etiquetado/ficha técnica de los productos para obtener información precisa, imparcial y actualizada sobre los productos médicos. Pero las etiquetas de las vacunas contra el covid-19 de Pfizer y Moderna, que se están utilizando y han sido aprobadas por la FDA, son obsoletas, engañosas y están desconectadas de las agencias reguladoras de otros países. Se piense lo que se piense de las vacunas iniciales, la gente está recibiendo los refuerzos de forma indefinida y en base a escasa información confiable sobre los avances científicos.

Por ejemplo, considere la continua incertidumbre sobre si las vacunas reducen la transmisión del virus. Pedimos a la FDA que aclarara en el etiquetado/ficha técnica que no hay evidencias sustanciales de que las vacunas de ARNm reduzcan la transmisión del virus. Esta fue una petición fácil, puesto que la FDA ha declarado en repetidas ocasiones que la eficacia contra la transmisión sigue sin haberse probado. La agencia lo dijo en diciembre de 2020, cuando autorizó las vacunas por primera vez, y lo repitió en agosto de 2021, cuando aprobó completamente la vacuna de Pfizer. Hoy en día, la agencia sigue afirmando en su página web: "Aunque se espera que así sea, la comunidad científica aún no sabe si la vacuna Comirnaty reducirá dicha transmisión".

La transmisión del virus es solo una de las múltiples cuestiones relacionadas con las vacunas para las que la FDA no ha actualizado el etiquetado/ficha técnica de los productos.

En enero, varios de nosotros —actuales y antiguos asesores de la FDA y académicos de todo el país— intentamos solucionar este problema solicitando a la FDA que hiciera cambios fundamentales en las etiquetas oficiales de los productos. Pero cuatro meses después, en una carta de respuesta de 33 páginas, la agencia rechazó casi todas las peticiones.

Al hacerlo, la FDA incumplió las pautas marcadas por otras agencias reguladoras, como las de Europa y Japón. Por ejemplo, citamos el hecho de que la agencia europea incluyera el sangrado menstrual abundante como posible reacción adversa a la vacuna en la información del producto. La respuesta de la FDA fue una versión refinada de "¿a quién le importa!". "Las expectativas y normativas de las agencias reguladoras extranjeras, respecto a los etiquetados/fichas técnicas de los productos, pueden diferir de las de la FDA de EE UU", escribió la agencia. La FDA también dijo que la EMA no había demostrado la causalidad entre la vacuna y ese efecto secundario.

La FDA tampoco advirtió sobre el riesgo documentado de muerte súbita, a pesar de que la miocarditis es ahora un efecto secundario bien reconocido, especialmente entre los hombres jóvenes. Para fundamentar la adición de "muerte súbita" en el etiquetado/ficha técnica del producto, señalamos múltiples estudios sobre autopsias en las que se había detectado una miocarditis letal asociada a la vacunación. (Desde que hicimos nuestra solicitud el viernes pasado se publicó otro estudio de este tipo, en el que participaron como coautores representantes de salud pública en Corea, y en el que se encontraron ocho casos de muerte súbita cardíaca atribuible a la miocarditis, relacionada con la vacunación contra el covid-19).

La FDA volvió a rechazar nuestra petición, argumentando que las pruebas "no eran suficientes para demostrar una relación causal entre la muerte súbita cardíaca y la vacunación", declarando que "otras causas de muerte podrían pasar desapercibidas en una autopsia".

La legislación federal exige que el etiquetado del producto enumere las reacciones adversas que los destinatarios podrían experimentar. Por supuesto, no es necesario que todos los tipos de efectos adversos notificados en el período posterior a la comercialización figuren en la etiqueta (ya que algunos pueden ser totalmente fortuitos), sino "solo aquellos efectos adversos para los que exista algún fundamento que permita pensar que existe una relación causal".

Teniendo esto en cuenta, pedimos a la FDA que añadiera siete tipos de efectos adversos al etiquetado/ficha técnica del producto: síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C o *multisystem inflammatory syndrome in children*), embolia pulmonar, muerte súbita cardíaca, trastornos neuropáticos y autonómicos, disminución de la concentración de esperma, sangrado menstrual abundante y detección de ARNm de la vacuna en la leche materna.

Para cada uno de estos casos, existen ciertas razones para creer que existe una relación causal. En el caso del síndrome inflamatorio multisistémico en niños —un acontecimiento médico grave que requiere hospitalización—, un estudio publicado por autores de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y la FDA identificó a seis niños que, tras la vacunación, desarrollaron síndrome inflamatorio multisistémico, que no podía explicar por motivos diferentes al de haber recibido la vacuna. (Los niños no tenían indicios de infección por SARS-CoV-2, antecedentes de síndrome inflamatorio multisistémico, ni otros diagnósticos).

La FDA rechazó nuestra petición, argumentando una vez más que no se había establecido definitivamente la causalidad. En otras palabras, la FDA no sigue sus propias normas. Al negarse a añadir estos efectos adversos a la etiqueta, la FDA aplica la más



estricta de las normas (demostrar la causalidad), contradiciendo la legislación federal que exige utilizar el estándar de "ciertos fundamentos para creer".

¿Es posible que la FDA no haya leído la parte de la ley federal que deja claro que "no es necesario que se haya establecido definitivamente una relación causal" antes de emitir una advertencia? Ciertamente, siempre se deben tener en cuenta explicaciones alternativas para las reacciones adversas que se observen. Pero probar la causalidad al 100% es un estándar casi imposible de cumplir, y las publicaciones revisadas por pares que citamos cumplieron ampliamente la norma probatoria de "ciertos fundamentos para creer".

En cuanto a si las vacunas bloquean la transmisión del virus, pensamos que era bastante obvio que existiera una gran confusión por parte de la población sobre lo que las vacunas podían y no podían hacer. Hicimos referencia a los mensajes de los líderes de salud pública. Anthony Fauci, hasta hace poco director del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, declaró que la vacuna convierte a los individuos en "callejones sin salida" para el virus, y Rochelle Walensky, directora de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), declaró que "las personas vacunadas no son portadoras del virus".

Este tipo de mensajes crea malentendidos generalizados sobre lo que estos productos pueden y no pueden hacer exactamente, e instamos a la FDA a utilizar el etiquetado/ficha técnica de los productos para ayudar a aclarar las cosas.

Pero la FDA replicó alegando que habíamos elegido "declaraciones selectivas" al citar a Fauci y Walensky. "Su petición tampoco tiene en cuenta las declaraciones

compensatorias realizadas por algunos de estos funcionarios". "El Dr. Fauci declaró que las vacunas no fueron desarrolladas para proteger contra la infección, y el Dr. Walensky declaró que las altas cargas virales en individuos vacunados 'sugieren un mayor riesgo de transmisión'". Mientras tanto, el sitio web de los CDC continúa informando a la gente que las vacunas son eficaces para "limitar la propagación del virus".

A pesar de todos los mensajes contradictorios, la FDA parece creer que el público tiene las cosas claras. "No nos convence la idea de que exista confusión generalizada al respecto", afirmó la agencia.

Sin embargo, la FDA sí aprobó un punto: nuestra petición de añadir datos sobre los resultados de los ensayos aleatorizados de los fabricantes sobre los refuerzos bivalentes. Pero había un problema: solo podía hacerlo para la vacuna de Pfizer. Para Moderna, la FDA dijo que no podía poner al día a los proveedores de atención médica porque "la FDA no había llevado a cabo una evaluación de los datos". Sin embargo, parece que la agencia no tiene ningún problema en autorizar y recomendar este refuerzo, cosa que empezó a hacer desde agosto pasado.

La doble moral de la FDA —no advertir de los daños potenciales y, al mismo tiempo, no hacer nada para impedir que una agencia hermana haga afirmaciones sin comprobar si lo que dicen sobre los beneficios es cierto— perjudica a los pacientes y debilita la confianza del público en las instituciones gubernamentales creadas para actuar en su interés.

El etiquetado de los productos debe ser informativo y preciso, no publicitario. La ley lo exige, y cumplir la ley no debería ser opcional.

### **La FDA ¿Fue rigurosa al aprobar Paxlovid? – La evidencia de todos los ensayos relevantes debería ser accesible**

*(Did FDA Apply Rigorous Standards in Approving Paxlovid? — Evidence for all relevant studies should be accessible)*

Robert M. Kaplan

Medpage Today, 9 de junio de 2023

[https://www.medpagetoday.com/opinion/second-opinions/104939?xid=nl\\_secondopinion\\_2023-06-11&eun=g910014d0r](https://www.medpagetoday.com/opinion/second-opinions/104939?xid=nl_secondopinion_2023-06-11&eun=g910014d0r)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

**Tags: nirmatrelvir-ritonavir, Paxlovid, Pfizer, FDA, decisiones basadas en evidencia, acceso a resultados de ensayos clínicos, EPIC-HR, EPIC-SR, rebote del Paxlovid, rigurosidad de agencias reguladoras, aprobación regulatoria de medicamentos, pandemia**

El 25 de mayo, la FDA aprobó el nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid) para el tratamiento de pacientes ambulatorios adultos con covid-19 de leve a moderada y riesgo de enfermedad grave [1]. Hasta entonces, el nirmatrelvir-ritonavir sólo estaba autorizado para uso en emergencia [2]. Tras su aprobación, Patrizia Cavazzoni, médica y directora del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER), afirmó: "La aprobación de hoy demuestra que Paxlovid alcanzó los rigurosos estándares de seguridad y eficacia de la agencia" [3].

Pero ¿hasta qué punto los estándares fueron rigurosos? Esta pregunta es importante para analizar los riesgos y beneficios de prescribir nirmatrelvir-ritonavir a los pacientes, así como para establecer el estándar para la aprobación de otros medicamentos.

La aprobación se basó en dos ensayos. El ensayo aleatorizado EPIC-HR (HR, *High Risk*), publicado en febrero de 2022 informó que, comparado con placebo, el nirmatrelvir-ritonavir redujo el riesgo de hospitalización y muerte a los 28 días en un 86% [4]. El riesgo relativo del 86% se calculó a partir de las hospitalizaciones y muertes entre los que tomaron nirmatrelvir-ritonavir en relación con la tasa correspondiente para los asignados aleatoriamente a placebo. Ocho de los 1.039 (0,77%) pacientes que empezaron a tomar nirmatrelvir-ritonavir durante los primeros 5 días de experimentar síntomas de covid fueron hospitalizados en un plazo de 28 días. Ninguno falleció. Por el contrario, 66 de 1.046 (6,3%) personas en el grupo placebo fueron hospitalizadas y 7 murieron.

Cabe destacar que este ensayo se llevó a cabo durante la peligrosa ola Delta, y en este contexto se produjo la tasa de hospitalización del 6,3% en el grupo control [5]. Los tiempos han cambiado, y la incidencia de casos es significativamente inferior a la alcanzada durante los picos pandémicos. Durante el estudio

EPIC-HR en otoño de 2021, las hospitalizaciones alcanzaron un máximo de 25,4/100.000. La semana que terminó el 3 de junio de 2023, los CDC informaron 2,17/100.000 hospitalizaciones, una tasa aproximadamente 12 veces menor que durante el estudio EPIC-HR [6]. Además, el estudio EPIC-HR excluyó a personas vacunadas o previamente infectadas [7]. Según las estimaciones de los CDC, actualmente el 96% de la población estadounidense cumple estos criterios de exclusión [8]. En 2023, es difícil encontrar personas con las características de las que participaron en el ensayo EPIC-HR.

El segundo estudio de Pfizer se hizo porque preocupaba que los participantes en el estudio EPIC-HR hubieran sido atípicos. EPIC-SR incluyó a pacientes con "riesgo estándar" que podían haber sido vacunados o infectados previamente [9]. Tanto para las personas con más de un factor de riesgo como para aquellas sin factores de riesgo, el beneficio de nirmatrelvir-ritonavir para prevenir muertes y hospitalizaciones no fue significativo. Alrededor del 1,9% de los pacientes en el grupo placebo fueron hospitalizados o murieron, frente al 0,9% de los tratados con nirmatrelvir-ritonavir, lo que supone una diferencia de alrededor del 1%. Entre los pacientes sin factores de riesgo, la diferencia fue de aproximadamente 1/2 punto porcentual. Un estudio observacional de gran calidad realizado más recientemente en el VA [Departamento de Asuntos Veteranos de EE UU] también informó que las diferencias absolutas en las tasas de hospitalización o muerte eran sólo entre un 1% y un 1,5% inferiores entre los tratados con nirmatrelvir-ritonavir que entre los que no recibieron tratamiento [10].

El ensayo EPIC-SR, que se citó en la audiencia de la FDA como prueba de la eficacia de nirmatrelvir-ritonavir, se interrumpió por inutilidad (futility) en julio de 2022 y los resultados finales no se han divulgado. La justificación oficial para concluir el ensayo fue que "habían dejado de inscribir pacientes porque entre los pacientes con riesgo estándar se había observado una tasa muy baja de hospitalización o muerte" [11].

Clinicaltrials.gov revela que EPIC-HR y EPIC-SR no son los únicos ensayos que evaluaron el nirmatrelvir-ritonavir. En el momento en que el Comité Asesor sobre Medicamentos Antimicrobianos revisó la evidencia, se habían registrado 19 estudios y se habían completado 12 [12]. Siete de los ensayos terminados eran aleatorizados. Sin embargo, Pfizer decidió publicar únicamente los datos del EPIC-HR (lamentablemente, no publicar los resultados en el plazo de un año desde la finalización del ensayo es una práctica bastante frecuente en la investigación clínica; la FDA puede multar a los infractores, pero rara vez lo hace) [13]. Después de la audiencia de la FDA, Pfizer publicó los resultados de un segundo ensayo en el que se comparaba un ciclo de 5 días de nirmatrelvir-ritonavir y un ciclo de 10 días de nirmatrelvir-ritonavir frente a placebo en la prevención de las infecciones por covid en adultos expuestos a un familiar infectado [14]. El ensayo no demostró que alguno de los dos ciclos de nirmatrelvir-ritonavir funcionara mejor que el placebo.

En resumen, la FDA aprobó el nirmatrelvir-ritonavir en base a los resultados de dos ensayos: uno muy relevante para la práctica clínica de hoy en día, y otro que podría ser menos informativo. El EPIC-HR, que se completó durante la oleada Delta, que fue más letal, se concentró en las personas de alto riesgo, no vacunadas y

que nunca se habían infectado, un grupo que ahora se estima en menos del 4% de la población. El EPIC-SR, realizado durante la oleada Omicron, con una muestra más representativa, se dio por concluido porque se consideró inútil, no era probable que se documentara un beneficio significativo. Sin embargo, la FDA hizo caso omiso del resultado nulo del estudio EPIC-SR, que es más representativo, y se concentró en el ensayo EPIC-HR, que tiene poca relevancia para la práctica clínica de hoy en día.

Para que quede claro, nunca me opondría a un medicamento que pueda reducir significativamente el riesgo de hospitalización y muerte. La buena noticia es que la tasa de hospitalización y muerte sin tratamiento ronda ahora en el 1%. Pero eso también significa que el número necesario a tratar para evitar una hospitalización o una muerte es de alrededor de 100. La probabilidad de beneficiarse del medicamento es de aproximadamente una entre 100.

También es importante tener en cuenta el análisis riesgo-beneficio entre los pacientes cuidadosamente seleccionados.

Algunos problemas menores requieren vigilancia continua. Por ejemplo, el "rebote del Paxlovid" acaparó la atención pública tras observarse en el presidente Joe Biden, Anthony Fauci, MD exdirector del NIAID, y Rochelle Walensky, MD, MPH exdirectora de los CDC [15, 16, 17]. La información oficial de Pfizer para los pacientes no menciona el efecto rebote, y los CDC publicaron rápidamente un aviso oficial asegurando al público que el efecto rebote era raro y leve [18, 19]. Sin embargo, los informes anecdóticos de rebote persisten. A pesar de la experiencia de millones de personas que han tomado nirmatrelvir-ritonavir, es difícil encontrar informes científicos [20]. Las escasas evaluaciones sistemáticas muestran tasas de rebote más elevadas, aunque éstas no se han estimado en los ECA [21]. Simplemente, necesitamos más datos.

El público debería tener mucho interés en la aprobación de nirmatrelvir-ritonavir, dado que la totalidad de su costo, US\$530 por tratamiento de 5 días, corre a cargo de los contribuyentes. El gobierno de EE UU compró 23,7 millones de tratamientos por unos US\$12.600 millones [22]. Para contextualizar esta cifra, el dinero gastado en este medicamento es aproximadamente el doble del presupuesto del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas para el 2022 [23]. Este organismo concede becas de investigación y entrenamiento a miles de instituciones para tratar no sólo el covid, sino también muchas otras enfermedades como el VIH, la gripe, el herpes zóster y la tuberculosis, por nombrar sólo algunas. Mientras tanto, Pfizer acumula cuantiosos ingresos con su campaña de marketing "Si es covid, Paxlovid". El nirmatrelvir-ritonavir se autorizó para uso en emergencia en un tiempo récord, y luego obtuvo rápidamente la aprobación para su distribución en Europa, China, Asia y América Central y del Sur [24, 25]. Esto contribuyó a que los ingresos de Pfizer superaran los US\$100.000 millones en 2022 [26].

Como consumidores y contribuyentes, deberíamos poder revisar la evidencia de todos los ensayos relevantes, independientemente de si los resultados respaldan o no el valor del nirmatrelvir-ritonavir. Y las agencias federales -incluidos los CMS- deberían analizar toda la evidencia antes de comprometerse a continuar con las compras públicas.

## Referencias

- Ingram, I. FDA Approves First Oral Antiviral Drug for COVID-19. MedPage Today, 25 de mayo de 2023. <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/104713>
- Lou, N. FDA: The Wait for COVID Pills Is Over. MedPage Today, 22 de diciembre de 2021. <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/96356>
- FDA. FDA Approves First Oral Antiviral for Treatment of COVID-19 in Adults. 25 de mayo de 2023. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-antiviral-treatment-covid-19-adults>
- Gever, J. Full Data on Pfizer's Oral COVID Drug Now Published. MedPage Today, 17 de febrero de 2022. <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/97244>
- Bilinski A, Thompson K, Emanuel E. COVID-19 and Excess All-Cause Mortality in the US and 20 Comparison Countries, June 2021-March 2022. JAMA. 2023;329(1):92-94. doi:10.1001/jama.2022.21795. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2798990>
- CDC. Trends in United States COVID-19 Hospitalizations, Deaths, Emergency Department (ED) Visits, and Test Positivity by Geographic Area. COVID Data Tracker. [https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#trends\\_weeklyhospitaladmissions\\_weeklyhospitaladmissions\\_100k\\_00](https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#trends_weeklyhospitaladmissions_weeklyhospitaladmissions_100k_00)
- Pfizer. EPIC-HR: Study of Oral PF-07321332/Ritonavir Compared With Placebo in Nonhospitalized High Risk Adults With COVID-19. ClinicalTrials.gov. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04960202?term=EPIC-HR&draw=2&rank=1>
- CDC. Estimates of SARS-CoV-2 Seroprevalence and Incidence of Primary SARS-CoV-2 Infections Among Blood Donors, by COVID-19 Vaccination Status — United States, April 2021–September 2022. Morbidity and Mortality Weekly Report, June 2, 2023 / 72(22);601–605. [https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7222a3.htm?s\\_cid=mm7222a3\\_w](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7222a3.htm?s_cid=mm7222a3_w)
- Fiore, K. Paxlovid Misses in Standard-Risk COVID-19. MedPage Today, 15 de junio de 2022. <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/99254>
- Xie Y, Bowe B, Al-Aly Z. Nirmatrelvir and risk of hospital admission or death in adults with covid-19: emulation of a randomized target trial using electronic health records BMJ 2023; 381:e073312 doi:10.1136/bmj-2022-073312. <https://www.bmj.com/content/381/bmj-2022-073312.full>
- Pfizer. Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Standard-Risk Patients (EPIC-SR). ClinicalTrials.gov. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05011513?term=EPIC-SR&draw=2&rank=1>
- FDA. UPDATED INFORMATION: March 16, 2023: Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting Announcement. 16 de marzo de 2023. <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/updated-information-march-16-2023-antimicrobial-drugs-advisory-committee-meeting-announcement>
- FDA. ClinicalTrials.gov - Notices of Noncompliance and Civil Money Penalty Actions. 27 de julio de 2023. <https://www.fda.gov/science-research/fdas-role-clinicaltrialsgov-information/clinicaltrialsgov-notices-noncompliance-and-civil-money-penalty-actions>
- Pfizer. A Study of a Potential Oral Treatment to Prevent COVID-19 in Adults Who Are Exposed to Household Member(s) With a Confirmed Symptomatic COVID-19 Infection. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05047601?tab=results>
- Fiore, K. What Do We Know About Paxlovid Rebound? MedPage Today, 6 de mayo de 2022. <https://www.medpagetoday.com/special-reports/exclusives/98584>
- Frieden, J. Biden Tests Positive for COVID a Second Time, but Is Asymptomatic. MedPage Today, 30 de julio de 2022. <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/99987>
- Choi, J. CDC director tests positive for COVID-19 again after completing round of Paxlovid. The Hill, 31 de octubre de 2022. <https://thehill.com/policy/healthcare/3712516-cdc-director-tests-positive-for-covid-19-again-in-case-of-paxlovid-rebound/>
- Página web de Paxlovid: <https://www.paxlovidinformation.com/>
- CDC. COVID-19 Rebound After Paxlovid Treatment. CDC HEALTH ADVISORY, 24 de mayo de 2022. [https://emergency.cdc.gov/han/2022/pdf/CDC\\_HAN\\_467.pdf](https://emergency.cdc.gov/han/2022/pdf/CDC_HAN_467.pdf)
- Rubin R. From Positive to Negative to Positive Again—The Mystery of Why COVID-19 Rebounds in Some Patients Who Take Paxlovid. JAMA. 2022;327(24):2380–2382. doi:10.1001/jama.2022.9925 <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2793357>
- Jay A Pandit and others, The Coronavirus Disease 2019 Rebound Study: A Prospective Cohort Study to Evaluate Viral and Symptom Rebound Differences in Participants Treated With Nirmatrelvir Plus Ritonavir Versus Untreated Controls, Clinical Infectious Diseases, Volume 77, Issue 1, 1 July 2023, Pages 25–31, <https://doi.org/10.1093/cid/ciad102>. <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/77/1/25/7049992>
- FDA News – A WCG Company. U.S. Government Orders 3.7 Million More Paxlovid Courses. 15 de diciembre de 2022. <https://www.fdanews.com/articles/210509-us-government-orders-37-million-more-paxlovid-courses>
- NIH. NIAID Budget Data Comparisons. <https://www.niaid.nih.gov/grants-contracts/niaid-budget-data-comparisons>
- Palca, J. How Pfizer developed a COVID pill in record time. NPR, 3 de diciembre de 2021. <https://www.npr.org/sections/health-shots/2021/12/03/1061060446/how-pfizer-developed-a-covid-pill-in-record-time>
- Extance A. Covid-19: What is the evidence for the antiviral Paxlovid? BMJ 2022; 377:o1037 doi:10.1136/bmj.o1037. <https://www.bmj.com/content/377/bmj.o1037>
- Pfizer. Pfizer reports record full-year 2022 results and provides full-year 2023 financial guidance. [https://s28.q4cdn.com/781576035/files/doc\\_financials/2022/q4/Q4-2022-PFE-Earnings-Release.pdf](https://s28.q4cdn.com/781576035/files/doc_financials/2022/q4/Q4-2022-PFE-Earnings-Release.pdf)

## Salud postpandemia: influencia supranacional y coordinación regulatoria

Ximena Benavides Reverditto,

*International Journal of Constitutional Law*, 2022; 20 (4) 1511–1525, <https://doi.org/10.1093/icon/moac116> (libre acceso en español)

La posición dominante de la FDA como el regulador local más influyente del mundo ha sido particularmente notoria durante la pandemia, en el contexto de las autorizaciones del uso de emergencia de las vacunas contra la covid-19. En el contexto de configuración de un orden regulatorio postpandemia de estandarización para la aprobación de medicinas, este ensayo plantea una reflexión crítica sobre las justificaciones y dinámicas

políticas subyacentes al poder de la FDA y su impacto en el orden regulatorio de países de la región latinoamericana considerando la dependencia regulatoria que ya existe. En particular se reflexiona sobre si la tendencia regulatoria de ‘agilización’ y ‘coordinación’ permitirá a los países de la región atender los problemas de escasez y acceso equitativo a la salud que fueron evidenciados con la pandemia.

## Informe: Cómo garantizó la UE la seguridad de los medicamentos durante la covid-19

(Report: How EU ensured safety of medicines during COVID-19)

EMA, 22 de junio de 2023

<https://www.ema.europa.eu/en/news/report-how-eu-ensured-safety-medicines-during-covid-19>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

**Tags: Unión Europea, EMA, pandemia, covid-19, gestión de la pandemia, farmacovigilancia durante la pandemia, notificación de efectos secundarios, recopilación de efectos secundarios, EudraVigilance, transparencia, confidencialidad, datos de la práctica clínica, evidencia de la práctica clínica**

Los factores clave que permitieron que la red europea de regulación de medicamentos respondiera eficazmente a la pandemia fueron: la preparación para intensificar la vigilancia, las metodologías que utilizan herramientas de farmacovigilancia establecidas y estrategias innovadoras, y la flexibilidad y el compromiso de todos los actores involucrados. Estas actividades se describen en detalle en un informe publicado hoy.

La EMA y los Estados miembros de la UE desplegaron una amplia gama de medidas y herramientas para recopilar, analizar y evaluar de forma proactiva los volúmenes sin precedentes de datos de seguridad que se generaron durante las campañas de vacunación covid-19, y adoptar las medidas necesarias.

La preparación comenzó con el diseño de un plan integral de monitoreo de la seguridad en noviembre de 2020, antes de que se autorizara la primera vacuna covid-19.

Las autoridades nacionales competentes y la EMA estimularon la notificación espontánea de presuntos efectos secundarios mediante campañas y materiales de comunicación específicos.

Durante 2021 y 2022, se administraron casi mil millones de dosis de vacunas en la Unión Europea (UE), y el sistema de recopilación y análisis de información sobre presuntos efectos secundarios, EudraVigilance, recibió alrededor de dos millones de informes de seguridad sobre casos individuales. Los eventos adversos de las vacunas covid-19 de especial interés se monitorearon casi en tiempo real, inmediatamente después de su autorización. Además, se pidió a los titulares del permiso de comercialización de las vacunas covid-19 que presentaran informes mensuales sobre su perfil de seguridad, durante al menos los primeros seis meses después de su autorización, como estrategia para analizar los datos procedentes de la práctica clínica, así como de otras fuentes, incluyendo la literatura científica. En total, hasta diciembre de 2022, el comité de seguridad de la EMA (PRAC) había evaluado 56 de estos informes.

Los estudios que obtuvieron evidencia de la práctica clínica (en inglés RWE) complementaron las actividades de vigilancia estrecha, ayudaron a caracterizar mejor algunos aspectos importantes de seguridad y a recopilar más información sobre el impacto de las vacunas y los tratamientos en poblaciones específicas (por ejemplo, mujeres embarazadas), y también

aportaron detalles sobre las características de la propia covid-19. Se encargaron 11 estudios para generar evidencia de la práctica clínica a consorcios internacionales de investigación, de los cuales seis se habían concluido al final del periodo cubierto por el informe. Dichos estudios contribuyeron al conjunto de evidencia que respalda la relación riesgo-beneficio favorable de las vacunas covid-19, y están a disposición del público en el registro de estudios postcomercialización (PAS) de la UE.

En general, el monitoreo de seguridad de las vacunas covid-19 puso de manifiesto que la gran mayoría de los efectos secundarios son leves o moderados. La red de la UE fue capaz de identificar rápidamente unos pocos efectos secundarios raros, pero graves, asociados a las vacunas covid-19, que afectan a menos de una de cada 10.000 personas vacunadas, y permitió tomar medidas oportunas para mitigar estos riesgos. Un ejemplo notable es la identificación de una nueva entidad clínica poco frecuente asociada a las vacunas covid-19 con vector adenoviral, a saber, la trombosis con síndrome de trombocitopenia, habitualmente abreviada como TTS.

La pandemia también desencadenó un aumento de la demanda de acceso a los datos sobre presuntos efectos secundarios que estaban disponibles en la interfaz pública de la base de datos EudraVigilance. Ésta fue visitada 10,5 millones de veces en 2022, más del cuádruple de visitas que en 2019.

La EMA implementó medidas extraordinarias de transparencia, comunicación e interacción entre 2021 y 2022. Publicó más de 50 actualizaciones mensuales sobre la seguridad de las vacunas covid-19, y organizó más de 30 ruedas de prensa y 4 reuniones públicas, así como otras actividades de comunicación ad hoc.

El informe también destaca cómo la colaboración y el intercambio de información con otras agencias reguladoras internacionales aumentaron significativamente durante la pandemia. Los acuerdos de confidencialidad, existentes y otros generados ad hoc, permitieron que la EMA recibiera y compartiera información en tiempo real sobre cuestiones de seguridad importantes, y posibilitaron una colaboración sin precedentes entre los reguladores de todo el mundo.

Por último, el informe también detalla otras actividades realizadas por la red de la UE entre 2019 y 2022 para garantizar la seguridad de todos los demás medicamentos autorizados en el bloque europeo y mejorar los procesos establecidos. Destaca, en particular, cómo la red de la UE priorizó las tareas y logró llevar a cabo todas las actividades reguladoras básicas, a pesar de los retos y las perturbaciones provocados por la pandemia de covid-19.

## Regulación Internacional

### Avances en el uso de datos de la práctica clínica para tomar decisiones reguladoras

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)

**Tags: evidencia de la práctica clínica, real world data, real world evidence, DARWIN, EMA, datos de la práctica clínica para usos regulatorios**

Según Regulatory News [1], el 28 de junio, en una mesa redonda que tuvo lugar durante la reunión anual mundial de la Asociación de Información sobre Medicamentos (DIA) en la que participaron funcionarios de la FDA, la EMA y Health Canada se dijo que las agencias reguladoras han hecho avances significativos en utilizar datos de la práctica clínica (Real World Data) para entender mejor la seguridad de los medicamentos y tomar decisiones. Al menos una empresa, Amgen, ha utilizado estas bases de datos.

La toma de decisiones reguladoras utilizando datos de la práctica clínica ha avanzado en todas las jurisdicciones, incluyendo EE UU, Europa y Japón. La EMA planea ampliar la red Red de Análisis de Datos y Preguntas en la Práctica Clínica (Data Analysis and Real World Interrogation Network o DARWIN EU).

El objetivo de DARWIN EU es facilitar a la EMA, la Comisión Europea y las autoridades nacionales competentes de los 27 Estados miembros el acceso a la información que surge de analizar las bases de datos sobre los servicios de salud. La EMA recomendó la creación de DARWIN EU en enero de 2020.

Actualmente, ocho países suministran datos a DARWIN EU (Reino Unido, Bélgica, Francia, España, Finlandia, Estonia,

Países Bajos y Alemania). Se está tratando de ampliar la red y se espera que a partir de 2025 se publiquen 150 estudios utilizando los datos de la red DARWIN.

Health Canada, lanzó un nuevo programa de evaluación de fármacos posterior a la comercialización el otoño pasado para mejorar la recopilación de datos de la práctica clínica. La Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías (CADTH) dirige el nuevo programa evidencia de la práctica clínica (real world evidence), que sustituyó a la antigua Red de Seguridad y Eficacia de los Medicamentos (DSEN). Desde 2009, Health Canada ha completado más de 100 consultas utilizando los datos de la práctica clínica de estas agencias, incluyendo estudios sobre la incidencia de hemorragia gastrointestinal o intracerebral tras nuevos usos de anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular; así como la aparición de rhabdomiólisis e insuficiencia renal aguda tras el nuevo uso de estatinas.

La FDA quiere mejorar ARIA y subsanar las deficiencias de sus métodos de fenotipado para los estudios de poscomercialización.

#### Fuente original

1. Eglovitch JS. Expert: 'Significant advances' made in RWD use thanks to new regulatory initiatives. Regulatory News, 5 de julio de 2023 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/7/expert-%E2%80%98significant-advances%E2%80%99-made-in-rwd-use-than>

### Inteligencia artificial y datos de la práctica clínica para asegurar la seguridad de medicamentos y alimentos - Una perspectiva de la ciencia reguladora (*Artificial intelligence and real-world data for drug and food safety - A regulatory science perspective*)

Thakkar S, Slikker W Jr, Yiannas F et al.

*Regul Toxicol Pharmacol.* 2023;140:105388. doi: 10.1016/j.yrtph.2023.105388.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230023000569> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

**Tags: Global Coalition for Regulatory Science Research, GCRSR, Global Summit on Regulatory Science, GSRS, Inteligencia artificial, IA, datos de la práctica clínica, seguridad de medicamentos, agencias reguladoras de medicamentos, ciencias regulatorias, tecnologías emergentes, aplicaciones normativas, evidencia de la práctica clínica**

#### Aspectos destacados

La 11ª conferencia anual de la Cumbre Mundial sobre la Ciencia Reguladora (GSRS21, *Global Summit on Regulatory Science 21*) se centró en "Ciencias reguladoras para la seguridad de los alimentos y los medicamentos a partir de datos de la práctica clínica (RWD) y la inteligencia artificial (IA)":

- Proporcionó una plataforma para el debate y la colaboración entre las diferentes agencias reguladoras del mundo, y permitió avanzar en la ciencia reguladora.

- Reunió a más de 800 participantes de todo el mundo para debatir sobre la IA y el uso de los datos de la práctica clínica en el contexto de la ciencia reguladora.
- Se discutió como la ciencia reguladora de todo el mundo podía adoptar y superar las tecnologías de IA y los datos de la práctica clínica.
- Se habló sobre el nivel de madurez de la IA para ayudar a exigir que se cumpla la normativa en materia de seguridad de los medicamentos y de los alimentos a través de la ciencia reguladora.
- Se destacó la necesidad de estar constantemente haciendo un esfuerzo para evaluar las tecnologías emergentes con el fin de adaptarlas a las tareas normativas.

**Resumen**

La Coalición Mundial para la Investigación en Ciencias Reguladoras (GCRSR, *Global Coalition for Regulatory Science Research*), fue creada en 2013 por miembros de más de diez países ([www.gcrsr.net](http://www.gcrsr.net)). Uno de los objetivos principales de la GCRSR es facilitar la comunicación entre los reguladores del mundo alrededor de temas relacionados con el auge de las nuevas tecnologías con aplicaciones reguladoras, a través de la conferencia anual Cumbre Mundial sobre la Ciencia Reguladora (GSRS, *Global Summit on Regulatory Science*).

La 11ª conferencia anual de la GSRS (GSRS21) se centró en las "Ciencias reguladoras para la seguridad de los alimentos/ medicamentos usando datos de la práctica clínica (RWD) e inteligencia artificial (IA)". Durante la conferencia se debatieron los avances que se han hecho en la IA y en los datos de la práctica clínica, haciendo énfasis específicamente en cómo afectan a las ciencias reguladoras y cómo las agencias reguladoras de todo el mundo están adaptando y supervisando estas tecnologías.

Hubo ponencias de Alemania, Brasil, Canadá, EE UU, India, Italia, Japón, Reino Unido, Suiza y Singapur. Estas presentaciones destacaron cómo diversas agencias están

avanzando con estas tecnologías, ya sea mejorando el funcionamiento de las agencias y/o preparando procesos regulatorios para aprobar los productos que utilicen estas innovaciones.

Para aumentar el contenido y estimular el debate, la GSRS21 acogió dos sesiones para debatir la pregunta "¿Está preparada la ciencia reguladora para la IA?" y un taller para mostrar las herramientas para analizar datos que las agencias reguladoras del mundo han estado utilizando y/o planean aplicar a la ciencia reguladora.

Durante la conferencia se debatieron varios temas clave, como la capacidad de la IA y de los datos de la práctica clínica para apoyar las políticas de la ciencia reguladora para garantizar la seguridad de los medicamentos y los alimentos, y la capacidad de la IA y la ciencia basada en datos para aportar soluciones a la ciencia reguladora. Los debates pusieron de relieve la necesidad de esforzarse constantemente en evaluar las tecnologías emergentes con el fin de adaptarlas a las actividades normativas. Las conferencias anuales del GSRS ofrecen una plataforma única para facilitar el debate y la colaboración entre las agencias reguladoras, modernizar las estrategias reguladoras y armonizar los esfuerzos.

**R&D Briefing 88: Nuevas aprobaciones de medicamentos por seis autoridades importantes 2013-2022:**

**Requisitos para la designación huérfana y vías reguladoras que la facilitan.** (*R&D Briefing 88: New drug approvals in six major authorities 2013-2022: Focus on orphan designation and facilitated regulatory pathways*).

Centre for Innovation in Regulatory Science (CIRS), London, UK, 13 de julio de 2023

<https://cirsci.org/publications/cirs-rd-briefing-88-new-drug-approvals-in-six-major-authorities-2013-2022-focus-on-orphan-designation-and-facilitated-regulatory-pathways/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

**Tags: PMDA, EMA, Health Canada, Swissmedic, TGA, FDA**

Este informe de I+D presenta los resultados del análisis anual del Centre for Innovation in Regulatory Science (CIRS) sobre la aprobación de nuevos productos activos por parte de seis de las agencias reguladoras más importantes: la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la FDA, la Agencia Japonesa de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos (PMDA), Health Canada, Swissmedic y la Administración Australiana de Productos Terapéuticos (TGA). El análisis se centra en 2022, así como en el periodo 2013-2022.

Aunque la mediana de los plazos de aprobación puede ser un indicador del desempeño de las agencias y del tiempo que se

tarda en poner los medicamentos a disposición de los pacientes, hay que tener en cuenta otros factores. Más concretamente, las vías reguladoras que facilitan la aprobación y la designación de medicamento huérfano son elementos importantes para escoger la estrategia de presentación de solicitudes y su aprobación. Este informe de I+D se centra en los detalles de estos factores.

La lista de productos activos nuevos asociada a este informe de I+D se puede descargar en este enlace

<https://cirsci.org/download/rdb-88-list-of-nass/>

Si tiene alguna pregunta o comentario sobre este informe, no dude en ponerse en contacto con Magda Bujar: [mbujar@cirsci.org](mailto:mbujar@cirsci.org)

**Documento actualizado de preguntas y respuestas la International Pharmaceutical Regulatory Programme sobre Confianza Reguladora- ya publicado**

(*Updated IPRP Questions and Answers document on Reliance – now published*)

International Pharmaceutical Regulators Programme, 30 de junio de 2023

<https://admin.iprp.global/news/updated-iprp-questions-and-answers-document-reliance-now-published>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

**Tags: reliance, confianza reguladora, Grupo de Debate sobre la Confianza Reguladora**

El IPRP se complace en compartir un documento actualizado de Preguntas y Respuestas sobre los aspectos clave de la confianza

reguladora ("reliance"), que fue revisado por el Grupo de Debate sobre Confianza Reguladora del IPRP para aclarar las cuestiones relacionadas con la similitud del producto. El documento ofrece respuestas a preguntas frecuentes sobre puntos a considerar para la implementación de la confianza reguladora, tales como: qué es

la confianza reguladora, por qué es importante para la supervisión reguladora de los productos médicos, los principios fundamentales y los diferentes modelos existentes de confianza reguladora, el enfoque basado en riesgo, los obstáculos y facilitadores identificados, etc. La confianza reguladora es uno de

los temas centrales del IPRP y cuenta con el apoyo firme de sus miembros.

Documento disponible en este enlace

[https://admin.iprp.global/sites/default/files/2023-06/IPRP\\_RelianceQ%26As\\_2023\\_0613.pdf](https://admin.iprp.global/sites/default/files/2023-06/IPRP_RelianceQ%26As_2023_0613.pdf)

**Comunicaciones de seguridad posterior a la comercialización para proteger la salud pública: Una comparación de la política reguladora de Australia, Canadá, la Unión Europea y EE UU** (*Postmarket Safety Communication for Protection of Public Health: A Comparison of Regulatory Policy in Australia, Canada, the European Union, and the United States*)

Bhasale AL, Sarpatwari A, De Bruin ML, Lexchin J, Lopert R, Bahri P, Mintzes BJ.

*Clin Pharmacol Ther.* 2021 Jun;109(6):1424-1442. doi: 10.1002/cpt.2010.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32767557/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

**Tags: seguridad posterior a la comercialización, farmacovigilancia, seguridad postcomercialización, comunicación de riesgos, efectividad de las estrategias de mitigación de riesgos, alertas de seguridad de los medicamentos**

apoyar el uso seguro de los medicamentos. Sin embargo, encontramos diferencias importantes en la gobernanza, su autoridad legislativa, su capacidad de comunicación, su nivel de transparencia y el papel de la industria.

### Resumen

A raíz de la retirada del antiinflamatorio no esteroideo rofecoxib, los organismos reguladores de todo el mundo reconsideraron su estrategia para vigilar la seguridad postcomercialización. Desde entonces, para regular los medicamentos, muchos han adoptado el enfoque de "ciclo de vida" del medicamento, lo que facilita que los medicamentos nuevos se aprueben más rápidamente, al tiempo que se planifica la detección y respuesta a posibles problemas de seguridad que surjan durante la fase de postcomercialización.

La legislación europea sobre farmacovigilancia parece estar más unificada en su estrategia de seguridad basada en el paradigma de ciclo de vida, cuenta con el apoyo de una estructura de gobernanza y un mayor compromiso con la transparencia. La medida en que los reguladores perciben la comunicación postcomercialización como una función propia de la agencia para proteger la salud pública, en lugar de considerar que solo deben supervisar las comunicaciones de la industria requiere mayor escrutinio. La autoridad de los reguladores para emitir dictámenes de seguridad independientes de la industria y su transparencia en la toma de decisiones deben ser pilares clave para evaluar su política, independientemente de la velocidad con la que aprueben los medicamentos.

Un aspecto crucial de la seguridad postcomercialización es la comunicación efectiva y oportuna de la información sobre riesgos que vaya surgiendo a través de los avisos de seguridad postcomercialización, que se suelen divulgar en forma de cartas a los profesionales de la salud, en los boletines de seguridad de medicamentos, a través de alertas en los medios de comunicación y anuncios en sitios web. Sin embargo, el uso que hacen las diferentes agencias reguladoras de las alertas de seguridad postcomercialización difiere. Analizamos la capacidad de los organismos reguladores de EE UU, Europa, Canadá y Australia para advertir sobre los problemas de seguridad que surgen después de la comercialización, haciendo una evaluación de su gobernanza, autoridad legislativa, capacidad de comunicación de riesgos y transparencia.

El mayor reto podría ser uno con el que sólo los reguladores más grandes han empezado a lidiar: cómo evaluar la efectividad de las alertas y otras estrategias de mitigación de riesgos y, lo que es más importante, qué nivel de efectividad se considerará aceptable. Sin evidencia de su impacto, no se puede asegurar que los paradigmas regulatorios vigentes relacionados con la comunicación de riesgos alcancen sus objetivos de seguridad, efectividad y rendición de cuentas.

### Conclusión

Todos los organismos reguladores reconocen la necesidad de emitir mensajes de seguridad postcomercialización y quieren

La brecha existente entre la ciencia de la comunicación de riesgos, los requisitos normativos y los resultados en la práctica clínica requiere que se haga más investigación, tanto por parte de los reguladores como de los investigadores.

**Evaluación de tecnologías de salud para medicamentos oncológicos en los países del G7 y Oceanía: un estudio internacional transversal**

(*Health technology assessment for cancer medicines across the G7 countries and Oceania: an international, cross-sectional study*)

Jenei K, Raymakers AJN, Bayle A, Berger-Thürmel K, Cherla A et al.

*Lancet Oncol.* Junio de 2023;24(6):624-635. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00175-4.

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(23\)00175-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(23)00175-4/fulltext)

Traducido por Salud y Fármacos; publicado en *Boletín Fármacos: Economía, Acceso y Precios 2023; 26 (3)*

**Tags: evaluación de tecnologías de salud, heterogeneidad de los criterios para evaluar tecnologías de salud, heterogeneidad en las decisiones de reembolso público de productos para la salud**

### Resumen

**Antecedentes:** Han surgido críticas porque los medicamentos contra el cáncer aportan beneficios modestos a precios cada vez

más elevados. Las decisiones de reembolso que toman las agencias de evaluación de tecnologías de salud (HTA o *health technology assessment*) para los medicamentos oncológicos se han transformado en una tarea compleja. La mayoría de los países de ingresos altos utilizan los criterios de evaluación de tecnologías de salud para identificar los medicamentos de valor elevado que se pueden reembolsar en el marco de los planes públicos de cobertura de medicamentos. Comparamos los criterios específicos que utilizan los evaluadores de tecnologías de salud de países de ingresos altos económicamente similares en el caso de los medicamentos oncológicos, para entender cómo contribuyen estos criterios a las decisiones de reembolso.

**Métodos:** Realizamos un análisis transversal en colaboración con investigadores de ocho países de ingresos altos: Canadá, Inglaterra, Francia, Alemania, Italia y Japón) y Australia y Nueva Zelanda. Entre el 15 de agosto de 2021 y el 31 de julio de 2022 se extrajeron y analizaron los datos disponibles públicamente de los informes de las agencias de evaluación de tecnologías de salud y la documentación oficial. Se recopilaron datos relacionados con los criterios de toma de decisiones que utilizaron las agencias nacionales de evaluación de tecnologías de salud; el estado de reembolso que recomendaron estas agencias para 34 pares medicamento-indicación correspondientes a los 15 medicamentos oncológicos únicos más vendidos en EE UU; y sobre el estado de reembolso recomendado por las agencias de evaluación de tecnologías de salud para 18 pares medicamento oncológico-indicación (13 medicamentos únicos) que aportan un beneficio clínico mínimo (puntuación de 1 en la Escala de Magnitud del Beneficio Clínico de la Sociedad Europea de Oncología Médica). Se utilizaron estadísticas descriptivas para comparar los criterios para decidir que utilizan las agencias de evaluación de tecnologías de salud y las recomendaciones de reembolso de los medicamentos en los ocho países (o, en el caso de Alemania y Japón, el estado de reembolso final).

### Hallazgos

Un criterio que utilizaron los ocho países fue el impacto terapéutico según los resultados clínicos del nuevo medicamento, mientras que los criterios relacionados con la calidad de la

evidencia (en el ámbito de la evaluación del impacto terapéutico) y la equidad se citaron con poca frecuencia. Solo la agencia alemana de evaluación de tecnologías de salud exigió que los criterios de valoración indirectos se validaran en la evaluación del impacto terapéutico. Todos los países, excepto Alemania, incluyeron análisis formales de rentabilidad en los informes de evaluación de tecnologías de salud. Inglaterra y Japón fueron los únicos países que especificaron un umbral de rentabilidad.

De los 34 pares medicamento-indicación correspondientes a los medicamentos oncológicos más vendidos en EE UU, Alemania reembolsó el máximo (34 [100%]), seguida de Italia (32 [94%] reembolsos recomendados), Japón (28 [82%] reembolsos), Australia, Canadá, Inglaterra y Francia (27 [79%] reembolsos recomendados) y Nueva Zelanda (12 [35%] reembolsos recomendados). De los 18 pares medicamento oncológico-indicación con beneficio clínico marginal, Alemania reembolsó 15 (83%) y Japón 12 (67%). Francia recomendó el reembolso de nueve (50%), seguida de Italia (siete [39%]), Canadá (cinco [28%]), Australia e Inglaterra (tres [17%] cada una). Nueva Zelanda no recomendó el reembolso de ningún par medicamento-indicación con un beneficio clínico marginal.

Considerando la proporción global acumulada en los ocho países, 58 (21%) de las 272 indicaciones de los medicamentos más vendidos en EE UU, y 90 (63%) de las 144 indicaciones de medicamentos con un beneficio clínico marginal no fueron recomendadas para su reembolso ni reembolsadas.

### Interpretación

Nuestros resultados indican discordancia en las decisiones públicas de reembolso entre países económicamente similares, a pesar de que los criterios de decisión de las agencias de evaluación de tecnologías de salud coinciden. Esto sugiere la necesidad de mejorar la transparencia en torno a los matices con los que se utilizan esos criterios, para garantizar un mejor acceso a los medicamentos oncológicos de valor elevado, y restar prioridad a los medicamentos oncológicos con valor reducido. Los sistemas de salud tienen la oportunidad de mejorar sus procesos de toma de decisiones al evaluar las tecnologías de salud aprendiendo de los sistemas de otros países.

## Valor terapéutico de las primeras indicaciones versus las indicaciones suplementarias de los medicamentos en EE UU y Europa (2011-20): estudio de cohortes retrospectivo

*(Therapeutic value of first versus supplemental indications of drugs in US and Europe (2011-20): retrospective cohort study)*

Vokinger KN, Glaus CEG, Kesselheim AS, Serra-Burriel M, Ross JS, Hwang TJ.

BMJ. 2023 Jul 5;382:e074166. doi: 10.1136/bmj-2022-074166. PMID: 37407074; PMCID: PMC10320829.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37407074/> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

**Tags:** primeras indicaciones de medicamentos, indicaciones suplementarias de medicamentos, valor terapéutico de los medicamentos, valor terapéutico de los medicamentos según orden de aprobación

### Resumen

**Objetivo:** Analizar y comparar el valor terapéutico de las primeras indicaciones versus las indicaciones suplementarias de los medicamentos aprobados en EE UU y Europa.

**Diseño:** Estudio de cohortes retrospectivo.

**Entorno:** Indicaciones para las que el medicamento fue aprobado por primera vez e indicaciones suplementarias aprobadas por la FDA y la EMA entre el 2011 y el 2020.

**Principales criterios de valoración:** Proporción de primeras indicaciones de medicamentos y de las indicaciones suplementarias que fueron calificadas como de alto valor terapéutico por las autoridades de salud independientes, de nivel nacional, de Francia y Alemania.



**Resultados:** El estudio de cohortes incluyó 124 primeras indicaciones y 335 indicaciones suplementarias aprobadas por la FDA y 88 primeras indicaciones y 215 suplementarias aprobadas por la EMA entre 2011 y 2020; el subconjunto más grande fue de productos oncológicos.

Las calificaciones de valor terapéutico estaban disponibles para 107 (86%) de las primeras indicaciones y 179 (53%) de las indicaciones suplementarias en EE UU y para 87 (99%) primeras indicaciones y 184 (86%) indicaciones suplementarias en Europa.

Entre las indicaciones aprobadas por la FDA con calificaciones disponibles, el 41% (44/107) de las primeras indicaciones estaban calificadas como de alto valor terapéutico, así como el 34% (61/179) de las indicaciones suplementarias. En Europa, el 47% (41/87) de las primeras indicaciones y el 36% (67/184) de las indicaciones suplementarias se consideraron con alto valor terapéutico.

Cuando la muestra se restringió a las tres primeras indicaciones aprobadas por la FDA, comparado con la primera indicación aprobada, las segundas indicaciones aprobadas tenían un 36% menos de probabilidades de ser calificadas como de alto valor (cociente relativo 0,64; intervalo de confianza del 95%: 0,43 a 0,96) y las terceras indicaciones aprobadas tenían un 45% menos de probabilidades (0,55; 0,29 a 1,01). Se observaron resultados similares para Europa y al ponderar por el número inverso de indicaciones para cada medicamento.

**Conclusiones:** La proporción de indicaciones suplementarias calificadas como de alto valor terapéutico fue sustancialmente inferior a la de las primeras indicaciones. Cuando las primeras indicaciones o las indicaciones suplementarias no aportan valor terapéutico añadido respecto a otros tratamientos disponibles, esa información se debe comunicar claramente a pacientes y médicos, y se debe reflejar en el precio de los medicamentos.

### Comparación de los medicamentos oncológicos nuevos que obtuvieron tanto la aprobación acelerada en EE UU y como el permiso condicional de comercialización en la UE entre 2006 y 2021: un estudio transversal

*(Comparison of novel oncology drugs that received dual approval from the US accelerated approval and EU conditional marketing authorisation pathways, 2006–2021: a cross-sectional study)*

Xie J, Li J, Liu Y, et al

*BMJ Open* 2023;13:e069132. doi: 10.1136/bmjopen-2022-069132

<https://bmjopen.bmj.com/content/13/6/e069132> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

**Tags:** medicamentos oncológicos, autorización condicional de comercialización, aprobación acelerada, ensayos pivotales, obligaciones posteriores a la comercialización, análisis balance riesgo-beneficio, ensayos postcomercialización, incumplimiento de compromisos postcomercialización.

#### Resumen

**Objetivo:** Explorar las diferencias en las decisiones reguladoras que toma la FDA al aprobar medicamentos por la vía acelerada (AA) y las que toma la EMA cuando utiliza la vía del permiso condicional de comercialización (CMA), y contribuir a la compresión de los procesos de aprobación de medicamentos.

**Diseño, entorno, participantes:** Este estudio transversal analiza exhaustivamente los medicamentos oncológicos nuevos aprobados a través de la AA de la FDA y la CMA de la EMA entre 2006 y 2021. El análisis estadístico se realizó entre junio y julio de 2022.

**Criterios de valoración primarios y secundarios:** Se analizaron las diferencias reguladoras entre estas dos regiones para los medicamentos oncológicos nuevos que habían sido aprobados por ambas agencias reguladoras, incluyendo las decisiones sobre su aprobación, los ensayos clínicos pivotales de eficacia, la rapidez de la revisión y las obligaciones posteriores a la comercialización.

**Resultados:** Durante el periodo estudiado, hubo diferencias en el uso de la AA por la FDA y la CMA por la EMA (FDA: EMA: 41,2%: 70,0%,  $p < 0,05$ ). De los 25 medicamentos aprobados tanto por la AA de la FDA como por la CMA de la EMA, 22 (88,0%) de las decisiones reguladoras se basaron en los mismos ensayos clínicos pivotales. Hubo más diferencias en los requisitos postcomercialización: las de la EMA se centraron en la eficacia y seguridad del fármaco (EMA: FDA: 63,0%: 27,0%,  $p < 0,05$ ) y las de la FDA más en la eficacia (FDA: EMA: 73,0%: 23,9%,  $p < 0,05$ ). Además, tanto en EE UU como en la UE algunas obligaciones poscomercialización se completaron más tarde de lo previsto (30,4% y 19,2% en EE UU y UE, respectivamente), siendo los mayores retrasos de 3,7 años (0,2-3,7 años) y 3,3 años (0,04-3,3 años) en EE UU y UE, respectivamente.

#### Conclusiones

La FDA y la EMA utilizan diferentes criterios y consideraciones para evaluar el balance riesgo-beneficio cuando utilizan la AA o CMA. Además, las deficiencias en el diseño y la realización de ensayos postcomercialización han dificultado la obtención de la evidencia necesaria para confirmar los beneficios de los medicamentos.

**Solicitudes de comercialización de medicamentos nuevos en Canadá, comparadas con las presentadas a la FDA y la EMA: Análisis transversal** (*New drug submissions in Canada and a comparison with the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency: Cross-sectional analysis*)

Lexchin J

PLoS ONE 2023; 18(6): e0286802. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286802> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

**Tags:** Health Canada, solicitudes de registro de medicamentos, aprobación de moléculas nuevas, cultura reguladora, contradicciones entre agencias reguladoras

**Resumen**

**Antecedentes:** *Health Canada* publica los resultados de todas las solicitudes de comercialización de medicamentos nuevos. En algunos casos, las empresas retiraron solicitudes o *Health Canada* rechazó solicitudes de principios activos nuevos (NAS). Este estudio explora las razones por las que se tomaron esas decisiones y las compara con aquellas tomadas por la FDA y la EMA.

**Métodos:** Es un análisis transversal. Se identificaron las solicitudes de aprobación de medicamentos nuevos presentadas entre diciembre de 2015 y diciembre de 2022, las primeras indicaciones de dichos productos, la información de que disponía *Health Canada* y los motivos para tomar sus decisiones. Obtuvimos información similar de la FDA y la EMA, y comparamos sus decisiones con las de *Health Canada*. El tiempo transcurrido entre las decisiones de las agencias se calculó en meses.

**Resultados:** *Health Canada* analizó 272 solicitudes de medicamentos nuevos y aprobó 257. 15 solicitudes de medicamentos nuevos no fueron aprobadas: las empresas retiraron 14 solicitudes correspondientes a 13 medicamentos y *Health Canada* rechazó 2. De estos 15 solicitudes, la FDA aprobó 7 mientras que la EMA aprobó 6, rechazó 2 y 2 empresas retiraron sus solicitudes.

En 4 de 7 casos, *Health Canada* y la FDA tomaron en consideración información similar. Las indicaciones fueron las mismas excepto en un caso. La FDA tomó decisiones en una media de 15,5 meses (rango intercuartil 11,4, 68,2) antes de que las empresas retiraran sus solicitudes de *Health Canada*. Hubo 5 casos en los que *Health Canada* y la EMA analizaron la misma información y en 2 de ellos el resultado fue diferente. Por lo general, las decisiones de *Health Canada* y de la EMA se tomaron con 1-2 meses de diferencia. Las indicaciones fueron las mismas en todos los casos.

**Conclusiones:** Las diferencias en la toma de decisiones por parte de los organismos reguladores se deben a algo más que a los datos que les presentan, el momento en que se presentan las solicitudes y las indicaciones de los medicamentos. La cultura reguladora pudo haber influido en la toma de decisiones.

**Comunicado de prensa: Nueva colaboración entre la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) de la OMS y MedDRA** (*Press Release: New collaboration between WHO International Classification of Diseases (ICD) and MedDRA launched*)  
ICH, 27 de junio de 2023

<https://ich.org/pressrelease/press-release-new-collaboration-between-who-international-classification-diseases-icd>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

**Tags:** Diccionario Médico de Actividades Reguladoras, Consejo Internacional de Armonización, Clasificación Internacional de Enfermedades, ICH, armonización reguladora, OMS

En el día de hoy, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH) anuncian una nueva colaboración para mejorar el registro y el intercambio de información reguladora sobre productos médicos en todo el mundo.

Esta colaboración pretende establecer un lenguaje unificado que agilice la toma de decisiones reguladoras relacionadas con la seguridad y eficacia de los productos médicos a nivel mundial, además de ofrecer información vital sobre el alcance, las causas y las consecuencias de las enfermedades y la mortalidad en todo el mundo.

Al conectar la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) de la OMS, con el Diccionario Médico para Actividades Reguladoras (*Medical Dictionary for Regulatory Activities* o MedDRA) del Consejo Internacional para la Armonización (ICH), este lenguaje común mejorará el análisis de

los resultados y eventos adversos, como las bases de datos de facturas de seguros, las estadísticas de mortalidad y morbilidad, los ensayos clínicos y los estudios observacionales.

"Nuestra colaboración con el MedDRA del Consejo Internacional para la Armonización facilita la regulación y la seguridad de los productos médicos en un mayor número de países, lo que beneficia a más personas", afirmó el Dr. Robert Jakob, jefe de equipo de la OMS en la Unidad de Terminologías y Normas de Clasificación. "Y lo que es más importante, despeja el camino para mejorar el tratamiento médico y la seguridad del paciente, y también contribuye a mejorar las políticas de salud, en términos generales".

MedDRA, el Diccionario Médico para Actividades Reguladoras, consta de terminología médica estandarizada, rica y muy específica, desarrollada por el Consejo Internacional para la Armonización para facilitar el intercambio internacional de información reguladora sobre productos médicos de uso humano. Se utiliza para el registro, la documentación y la supervisión de la seguridad de los productos médicos, tanto antes como después de que se haya autorizado su uso.

"El Consejo Internacional para la Armonización está muy contento de poder trabajar con la OMS en este proyecto, que mejorará la detección de señales de farmacovigilancia en volúmenes aún mayores de datos, así como la identificación de importantes problemas de salud pública", declaró el Sr. Mick Foy, de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) en Reino Unido y presidente del Comité de Gestión del MedDRA del Consejo Internacional para la Armonización.

La CIE-11, Clasificación Internacional de Enfermedades, está aceptada a nivel mundial para registrar, notificar, analizar y comparar las causas de enfermedades y defunciones. Ayuda a los países a identificar y priorizar los principales problemas de salud, permitiendo el desarrollo de políticas eficaces de salud pública, la medición del impacto, la distribución de recursos, la mejora de los tratamientos, los esfuerzos de prevención y el registro clínico.

Los recursos relativos a la articulación se pondrán a disposición del público en el sitio web de la OMS con una licencia de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CC-BY-ND) y de forma gratuita, y también en el sitio web del Consejo Internacional de Armonización para los suscriptores del MedDRA.

Para más información sobre los recursos, póngase en contacto con MedDRA MSSO (mssohelp@meddra.org) o con la OMS ([icd@who.int](mailto:icd@who.int)).

Related links:

<https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>  
<https://icd.who.int/en>

### Comunicado de prensa: Asamblea de la ICH, Vancouver, Canadá, junio de 2023

(Press Release: ICH Assembly Meeting, Vancouver, Canada, June 2023)

ICH, 20 June 2023

<https://ich.org/pressrelease/press-release-ich-assembly-meeting-vancouver-canada-june-2023>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

**Tags: ICH, MedDRA, Diccionario Medico de Actividades Reguladoras, estudios de preferencias del paciente, armonización reguladora, guías de la ICH, actividades de la ICH, la ICH y los ensayos clínicos, International Council for Harmonisation, terapias basadas en oligonucleótidos**

#### Se adoptan mecanismos armonizados en nuevas áreas de armonización y avance significativo de las actividades en curso

La Asamblea del Consejo Internacional de Armonización (ICH, *International Council for Harmonisation*) se reunió en persona los días 12 y 13 de junio de 2023, en Vancouver, Canadá, en paralelo a las reuniones de 14 Grupos de Trabajo, y fue precedida por las reuniones del Comité de Gestión de ICH y del Comité de Gestión de MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*).

La ICH sigue creciendo, y tuvo el gran placer de dar la bienvenida a EDA (Egipt Drug Authority), como primera Autoridad Reguladora Africana en convertirse en miembro de la ICH, y a NAFDAC (The National Agency for Food and Drug Administration and Control) de Nigeria, como Observador de la ICH. Con ello, la ICH cuenta con un total de 21 Miembros y 36 Observadores.

Tras la salida a mitad de mandato del anterior Vicepresidente, el Dr. Nobumasa Nakashima, el Sr. Naoyuki Yasuda fue anunciado como nuevo Vicepresidente del Comité de Gestión de la ICH, siendo elegido para servir hasta que termine la próxima reunión de ICH en octubre/noviembre de 2023.

#### Nuevas áreas de armonización de la ICH

En la reunión de Vancouver, la Asamblea adoptó tres nuevos temas de armonización, cuyo calendario de inicio se determinará posteriormente:

- “*Consideraciones generales sobre los estudios de preferencias del paciente*” - nueva guía de eficacia de la ICH que ofrecerá

consideraciones para utilizar un enfoque sistemático al abordar el diseño, la realización, el análisis y la presentación de Estudios de Preferencia del Paciente, cuando se considere que estos estudios son importantes para complementar la información sobre la evaluación de un producto o informar sobre el desarrollo de medicamentos y otras decisiones relacionadas;

- “*Estudios no clínicos de seguridad para las terapias basadas en oligonucleótidos*” - nueva guía de seguridad de la ICH que aclarará las expectativas normativas sobre la evaluación no clínica de la seguridad de diversas opciones terapéuticas basadas en oligonucleótidos, aportando una comprensión compartida de los requisitos aplicables;
- “*Bioequivalencia para productos de liberación modificada*” - nueva guía multidisciplinar de la ICH que representa un importante paso en la armonización de los estándares de bioequivalencia para formas de dosificación más complejas, con varios elementos armonizados bajo la serie de guías M13, actualmente en desarrollo, que se pueden transferir a esta nueva guía.

Además, la Asamblea decidió avanzar en un nuevo documento de reflexión de la ICH titulado "Armonización internacional de la terminología de la evidencia de la práctica clínica y convergencia en los principios generales relacionados con la planificación y notificación de estudios que utilizan datos de la práctica clínica, centrándose en la efectividad de los medicamentos (*International Harmonisation of Real-World Evidence Terminology and Convergence of General Principles Regarding Planning and Reporting of Studies Using Real-World Data, with a Focus on Effectiveness of Medicines*)". Reconociendo el valor de recibir aportes más amplios sobre este tema, el documento, que presenta oportunidades para el desarrollo de nuevas guías de la ICH, estará disponible en el sitio web de la ICH para consulta pública.

### Nuevo grupo de discusión de la ICH

La Asamblea también tomó nota de la formación de un nuevo Grupo de Discusión en la ICH sobre "*Terapias Celulares y Genéticas*" (CGTDG, "*Cell and Gene Therapies*" Discussion Group), que servirá de foro para el debate técnico de cuestiones relacionadas con los esfuerzos de armonización de la ICH en el ámbito de los productos celulares y genéticos. El CGTDG se encargará de elaborar un plan de posibles áreas de armonización centradas en diferentes terapias celulares y genéticas con una madurez relativamente elevada.

### Avances en el desarrollo de guías ICH y revisiones importantes

La Asamblea recibió información actualizada sobre la aprobación del documento conceptual para la nueva guía ICH E21 sobre la "Inclusión de mujeres embarazadas y en período de lactancia en los ensayos clínicos (*Inclusion of Pregnant and Breastfeeding Individuals in Clinical Trials*)". Además de recibir informes sobre los avances realizados en las reuniones de los Grupos de Trabajo de la ICH en Vancouver, la Asamblea también recibió información sobre los importantes hitos alcanzados por varios Grupos de Trabajo desde la última reunión de la ICH, entre los que se incluían importantes y esperadas actualizaciones de algunas de las Guías más antiguas de la ICH, así como dos nuevas Guías de la ICH:

- El proyecto de guía ICH E6(R3) sobre "*Buenas Prácticas Clínicas (BPC)*" fue aprobado (en el paso 2 del proceso ICH) en mayo de 2023, justo antes de la reunión de Vancouver. La guía se compone de principios y se tiene previsto que haya dos anexos que amplíen los principios dando detalles específicos para los diferentes tipos de ensayos clínicos. El borrador de los Principios y el Anexo 1 alcanzaron el paso 2, mientras que el borrador del Anexo 2 está en desarrollo;
- La guía final revisada ICH M7(R2) sobre la "*Evaluación y control de las impurezas reactivas del ADN (mutagénicas) en los productos farmacéuticos para limitar su posible riesgo carcinogénico*" y el apéndice adjunto titulado "*Aplicación de los principios de la guía ICH M7 al cálculo de las ingestas aceptables específicas de estos compuestos*" se adoptaron (en el paso 4 del proceso ICH) en abril de 2023. Estos documentos se publicaron junto con un nuevo documento de Preguntas y Respuestas que incluye aclaraciones adicionales, para promover la convergencia y mejorar la armonización de las consideraciones a tener en cuenta para evaluar y controlar las impurezas reactivas del ADN (mutagénicas) que figuran en la guía M7(R2) de la ICH;
- La nueva guía final ICH S12 sobre "*Consideraciones no clínicas de biodistribución de los productos de terapia génica*" se adoptó (en el paso 4 del proceso ICH) en marzo de 2023. La guía proporciona orientación sobre la realización de estudios no clínicos de biodistribución, para desarrollar productos de terapia génica cuyo efecto depende de la expresión (transcripción o traducción) de los materiales genéticos transferidos, y recomendaciones armonizadas para facilitar el desarrollo de productos de terapia génica evitando al mismo tiempo el uso innecesario de animales, de conformidad con los principios de las 3R (reducir/refinar/reemplazar);

- La guía final revisada ICH Q9(R1) sobre "*Gestión de riesgos a la calidad*" se adoptó (en el paso 4 del proceso ICH) en enero de 2023, y aporta orientación sobre los principios y ejemplos de herramientas para la gestión de riesgos a la calidad que se pueden aplicar a diferentes aspectos de la calidad farmacéutica; y hace ajustes limitados y específicos a capítulos y anexos concretos de la anterior guía Q9;
- Las Preguntas y Respuestas actualizadas (versión 2.4) a la guía ICH E2B(R3) sobre "*Transmisión electrónica de informes de seguridad de casos individuales (ICSR, Individual Case Safety Reports)*" se adoptaron (en el paso 4 del proceso ICH) en enero de 2023;
- Por último, el proyecto de guía ICH M13A sobre "*Bioequivalencia para formas de liberación inmediata de dosis orales sólidas*" fue aprobado (en la etapa 2 del proceso ICH) en diciembre de 2022. Esta nueva guía es la primera de la serie prevista de Guías M13 de la ICH para describir los aspectos científicos y técnicos del diseño de estudios y el análisis de datos para respaldar la evaluación de la bioequivalencia de formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata y administración por vía oral.

### Capacitación

La Asamblea también recibió información actualizada sobre las actividades de capacitación de la ICH, incluyendo los avances realizados por los Socios en Capacitación de la ICH en el desarrollo de materiales sobre las guías ICH E2, E6(R3), E8(R1), E17, M4, Q1, Q3, Q5 y las series de Guías ICH Q8 a Q12, así como las actividades de los Grupos de Trabajo de la ICH para desarrollar materiales de capacitación. En Vancouver, el Grupo de Trabajo ICH Q9(R1) alcanzó un hito importante con la finalización de material de capacitación sobre seis temas, para apoyar la implementación de la reciente Guía ICH Q9(R1) sobre "*Gestión de riesgos a la calidad*". La Asamblea también tomó nota de que en enero de 2023 se concluyó del vídeo de formación "*Módulo I - Introducción a E2B(R3): Transmisión electrónica de informes de seguridad de casos individuales*".

### Involucrando a los pacientes como partes interesadas

La Asamblea recibió información de los esfuerzos de la ICH para involucrar a los pacientes como partes interesadas, y la organización de una sesión durante la próxima Reunión Anual de DIA en Boston, EE UU, el 28 de junio de 2023 sobre "*El trabajo de la ICH para armonizar los requisitos para tener medicamentos seguros y eficaces: ¿Qué ganan los pacientes?*".

### MedDRA

2022 fue otro año importante para el crecimiento de la comunidad de usuarios de MedDRA, con una tasa de crecimiento del 11% respecto al año anterior. El Comité de Gestión de MedDRA, que en la actualidad llega a más de 8.300 organizaciones usuarias en 134 países de todo el mundo, apoya a MedDRA a nivel global. En 2022 esto incluyó la capacitación de más de 19.000 participantes, de 109 países, en 7 idiomas, así como la ampliación en 2023 del apoyo local a América Latina y África/Oriente Medio. Con la publicación de una nueva traducción de MedDRA al árabe en enero de 2023, MedDRA está ahora disponible en 19 idiomas y sigue respondiendo a las necesidades de las comunidades de todo el mundo.

La próxima reunión de la Asamblea de la ICH está prevista para los días 31 de octubre y 1 de noviembre de 2023 en Praga, República Checa.

**Armonización internacional de la terminología sobre la evidencia de la práctica clínica y convergencia de principios generales relacionados con la planificación y notificación de estudios que utilizan datos de la práctica clínica, centrándose en la eficacia de los medicamentos.** (*International Harmonisation of Real-World Evidence Terminology and Convergence of General Principles Regarding Planning and Reporting of Studies Using Real-World Data, with a Focus on Effectiveness of Medicines*)

ICH Reflection Paper, junio de 2023

[https://admin.ich.org/sites/default/files/2023-06/ICH\\_ReflectionPaper\\_Harmonisation\\_RWE\\_Terminology\\_Endorsed-ForConsultation\\_2023\\_0613.pdf](https://admin.ich.org/sites/default/files/2023-06/ICH_ReflectionPaper_Harmonisation_RWE_Terminology_Endorsed-ForConsultation_2023_0613.pdf)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

**Tags:** armonización reguladora, terminología para investigación con datos de la práctica clínica, eficacia de los medicamentos, estándares metodológicos, farmacoepidemiología, ICMRA

### Introducción

El papel de los datos de la práctica clínica (Real World Data o RWD) y la evidencia de la práctica clínica (Real World Evidence o RWE) para dar soporte a la evaluación de los medicamentos durante las diferentes etapas de su desarrollo y ciclo de vida está evolucionando [*Framework for FDA, United States' Real-World Evidence Program 2018; Optimizing the Use of Real World Evidence to Inform Regulatory Decision-Making, Health Canada, Canada's 2019; ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology, EMA 2022*].

En julio de 2022, la Coalición Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos expresó su firme apoyo al fortalecimiento de la colaboración internacional alrededor de

actividades que permitan el uso de la evidencia de la práctica clínica en la toma de decisiones regulatorias [ICMRA, 2022]. Esta declaración hace hincapié en el compromiso de las agencias reguladoras de todo el mundo para abordar las lagunas existentes que resultan de la falta de estandarización de la terminología y de los formatos cuando se utilizan datos de la práctica clínica/ evidencia de la práctica clínica, la heterogeneidad de la calidad de los datos procedente de diversas fuentes de datos de la práctica clínica, y los diversos diseños de estudios en función de los tipos de enfermedades, medicamentos y contexto regulatorio. La resolución de estos problemas se debe apoyar en definiciones comunes y mejores prácticas.

El presente documento de reflexión esboza un enfoque estratégico para que la ICH aborde algunos de estos retos. El objetivo es facilitar aún más la integración de la evidencia de la práctica clínica en las solicitudes regulatorias y en la toma oportuna de decisiones regulatorias.

## América Latina

### Seis Autoridades sanitarias de Latinoamérica asistieron al Encuentro de Bogotá: el objetivo, la convergencia regulatoria

INVIMA, 16 de junio de 2023

<https://www.invima.gov.co/web/guest/seis-autoridades-sanitarias-de-latinoamerica-asistieron-al-encuentro-de-bogota-el-objetivo-la-convergencia-regulatoria>

- Las agencias sanitarias de Colombia, Argentina, Brasil, Chile, Cuba y México se reunieron en la capital colombiana para dialogar sobre la importancia de lograr la autosuficiencia sanitaria para Latinoamérica y Caribe.
- La jornada de trabajo finalizó con la firma del Documento del Encuentro de Bogotá, en el que proponen trabajar por la convergencia regulatoria buscando la integración regional y apoyando a nuestros gobiernos para lograr la autosuficiencia sanitaria.

Con la participación de las Autoridades Reguladoras sanitarias de Colombia, Argentina, Brasil, Chile, Cuba y México, el 15 y 16 de junio se desarrolló el Encuentro de Bogotá, un espacio en el que los representantes de estas entidades dialogaron sobre los desafíos para lograr la convergencia regulatoria en la región y la necesidad de promover estrategias que garanticen el acceso a medicamentos y dispositivos médicos, promuevan la creación de espacios de integración y cooperación internacional en Latinoamérica y el Caribe.

*“Este encuentro refrenda los compromisos que tenemos las agencias sanitarias y expone la voluntad que existe para promover estrategias encaminadas a la protección de la salud pública y la vida. Avanzar hacia la convergencia regulatoria nos permitirá además generar acceso a medicamentos y dispositivos médicos, es decir, tener autosuficiencia sanitaria para la región”,* señaló Mariela Pardo Corredor, directora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), entidad que coordinó el encuentro.

Por su parte, Leonardo Dutra, representante de Anvisa, de Brasil, indicó que *“para nosotros la integración regional es una prioridad. Estamos trabajando por la convergencia y la cooperación regulatoria, seguros de que la tarea de proteger la salud de nuestros ciudadanos es una tarea que debe hacerse en conjunto. Las enfermedades no respetan las fronteras y, por ello, las autoridades sanitarias debemos trabajar en conjunto y en beneficio de nuestros ciudadanos.”*

*“Argentina, Brasil, Colombia, Chile, Cuba y México deciden avanzar hacia la convergencia regulatoria, además de invitar a*

todos los países de la región a unirse a esta iniciativa, creyendo en la protección contra riesgos sanitarios de todos nuestros pueblos a través del fortalecimiento técnico y científico de la regulación sanitaria. Abrazamos la convergencia regulatoria con la convicción de luchar contra la indiferencia y la inequidad que por muchos años ha opacado la luz de nuestra solidaridad regional”, señaló frente al encuentro Alejandro Svarch, comisionado de Cofepris, de México.

Con respecto a las conclusiones de este trabajo conjunto, es importante resaltar que de dicho diálogo dejó como resultado al Documento del Encuentro de Bogotá, el cual, fue firmado por los representantes de los países mencionados anteriormente y donde hicieron las siguientes propuestas:

- Trabajar en forma conjunta en la creación de la Escuela Regional de Regulación Sanitaria, que permita apoyar el fortalecimiento científico - técnico de las capacidades de las agencias sanitarias reguladoras.
- Conformar mesas de trabajo que permitan la identificación de prioridades para la construcción de la confianza regulatoria en la región.

- Compartir las reflexiones del Encuentro de Bogotá en la reunión de Autoridades Reguladoras Nacionales de Referencia Regional a desarrollarse en Washington D.C. los días 11 y 12 de julio de 2023.

Reafirmando lo dialogado en el Encuentro de Bogotá, Jaime Hernán Urrego, viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios, quien mencionó estar muy emocionado con los resultados del encuentro, aseguró que *“nuestra responsabilidad es con la salud pública y hay que reconocer el esfuerzo del Invima en esta iniciativa de integración. También resaltar que en este proceso se ha contado con el apoyo y acompañamiento de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) comprometida con la construcción de toda una arquitectura de voluntades y propósitos que permitan garantizar los derechos a la salud en un marco de soberanía sanitaria”*.

Al cierre del Encuentro de Bogotá también asistieron representantes diplomáticos de los países participantes en el diálogo. El Salvador y Ecuador, fueron invitados especiales al encuentro.

### Colombia, Cuba y México crearán agencia reguladora de medicamentos

Portafolio, 27 de abril de 2023

<https://www.portafolio.co/economia/finanzas/colombia-cuba-y-mexico-crean-agencia-reguladora-de-medicamentos-asi-funcionara-582066>

Buscan acceso a los mismo y a dispositivos médicos seguros, eficaces y de calidad.

Organismos sanitarios de Colombia, Cuba y México acordaron, mediante la firma de la Declaración de Acapulco, la creación de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Dispositivos Médicos de Latinoamérica y el Caribe (Amlac).

Mediante un comunicado, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), de México, informó que junto con el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), de Colombia, y el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (Cecmed), de Cuba, firmaron el acuerdo.

Según la Cofepris, la Declaración de Acapulco “reconoce los desafíos que enfrentan América Latina y el Caribe en los ámbitos sanitario, productivo, económico y social, especialmente en momentos de emergencia como la pandemia del Sars-CoV-2”.

Por ello, se propuso la creación de Amlac “como mecanismo para contribuir a la integración regional a través de la armonización y la convergencia en la regulación sanitaria, en favor del acceso a medicamentos y dispositivos médicos seguros, eficaces y de calidad”.

La Declaración también invitó a las autoridades reguladoras de Argentina, Brasil y Chile a sumarse a esta iniciativa y convocó al South Centre, organismo intergubernamental de países en

desarrollo al que pertenecen Colombia y Cuba, para que sume su apoyo técnico y político en el escenario internacional.

“Se acordó mantener debidamente informada a la presidencia pro-tempore de la Comunidad de Estados Latinoamericanos y Caribeños (PPT-Celac) sobre el proceso de constitución de Amlac, con el fin de propiciar un amplio intercambio de saberes y recibir los aportes de los países miembros interesados”, expuso la nota.

(Vea: Se invierten \$1,7 billones al año para prevención en salud).

También se apuntó que una de las principales estrategias de Amlac es “implementar el plan de autosuficiencia sanitaria” diseñado por la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (Cepal), el cual se dio a conocer durante la cumbre de Celac 2021, mediante una alianza solidaria entre Invima, Cecmed y Cofepris.

Además, se estableció que las próximas reuniones presenciales serán en mayo de 2023 en Bogotá, Colombia, y en junio de 2023 en La Habana, Cuba.

Los resultados del trabajo para la constitución de la agencia serán presentados al resto de los miembros de Celac, bajo la coordinación de la Presidencia Pro Tempore de Celac.

En la reunión, los representantes de los tres países se comprometieron a trabajar conjuntamente para promover la autosuficiencia sanitaria en la región.

## México anuncia la firma de Declaración de Acapulco

COFEPRIS, Comunicado de prensa No. 38/2023, 25 de abril de 2023

<https://www.gob.mx/cofepris/articulos/mexico-anuncia-la-firma-de-declaracion-de-acapulco>

Se formalizan negociaciones para la creación de Agencia de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Amlac)

El objetivo es avanzar en autosuficiencia y soberanía sanitaria en los países de la región

Ciudad de México, 25 de abril de 2023.- Durante la conferencia matutina de la Presidencia del Gobierno de México, el titular de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), Alejandro Svarch Pérez, dio a conocer que se llevará a cabo la firma de la Declaración de Acapulco, con la cual se formalizan las negociaciones para la creación de la Agencia de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Amlac).

Esta declaración será firmada el 26 de abril entre las agencias reguladoras de México, Colombia y Cuba, y su objetivo es avanzar en la autosuficiencia y soberanía sanitaria en Latinoamérica y el Caribe con estrategias compartidas de regulación sanitaria entre los países de la región.

“Esta agencia, que ya cuenta con el apoyo de 10 países de nuestra región, representa un sueño latinoamericano que

consolida la transformación de los sistemas regulatorios hacia la autosuficiencia y la soberanía”, informó Svarch Pérez.

Añadió que todos los países están trabajando de manera coordinada en la elaboración de procesos que permitan tener acceso a un mayor número de medicamentos y vacunas en menor tiempo con la calidad, seguros y eficaces que todas las poblaciones de la región merecen.

La firma del acuerdo se llevará a cabo en el Jardín Botánico de Acapulco el miércoles 26 de abril a las 11:00 am, y será transmitida en vivo por el canal oficial de Cofepris en Youtube.

Asimismo, el titular de Cofepris recordó que en el marco de la Semana Nacional para la Protección contra Riesgos Sanitarios, que se lleva a cabo en Acapulco, Guerrero, esta comisión federal promueve el Denunciación Nacional contra el vapeo, una campaña que invita a la población en general a ser parte del cambio y denunciar la venta de vapeadores en establecimientos y máquinas expendedoras, así como generar conciencia sobre el daño a la salud que ocasiona el uso de estos dispositivos.

## Los prospectos de los medicamentos de Brasil carecen de información adecuada sobre los riesgos potenciales para las personas mayores (Bulas de medicamentos não apresentam informações adequadas sobre potenciais riscos para idosos no Brasil)

Freitas VAA, Pereira SL.

*Geriatr Gerontol Aging*.2023;17:e0230011. <https://doi.org/10.53886/gga.e0230011>

<https://cdn.publisher.gn1.link/ggaging.com/pdf/v17e0230011.pdf> (de libre acceso en portugués)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26(3)

**Tags:** información inadecuada de los medicamentos para las personas mayores, agencia reguladora presta poca atención a la información sobre medicamentos para adultos mayores, ANVISA

Palabras clave: prescripción inadecuada; lista de medicamentos potencialmente inadecuados; prospectos; efectos colaterales y reacciones adversas relacionadas a medicamentos.

### Resumen

**Objetivo:** Comparar la información sobre los riesgos de los medicamentos potencialmente inadecuados (MPI) para los adultos mayores según los criterios de Beers con la información incluida en los prospectos para los profesionales de la salud que proporciona la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA).

**Metodología:** Estudio observacional y transversal que comparó la información de los prospectos para los profesionales de salud correspondientes a 33 medicamentos de referencia en el mercado

brasileño, con las recomendaciones específicas para adultos mayores contempladas en los criterios de Beers, y se categorizaron como: completas, incompletas, ausentes o discrepantes.

**Resultados:** Entre los prospectos de los MPI analizados, el 21,21% no tenía una sección específica sobre el uso de estos medicamentos por los adultos mayores, sino que la información estaba dispersa por todo el texto; el 63,64% de ellos se clasificaron como incompletos; al 33,33% les faltaba información; y el 3,03% incluían información discrepante.

**Conclusión:** Los prospectos analizados presentaban datos incompletos o ninguna información que permitiera caracterizar al medicamento como PIM para ancianos. Este estudio muestra que algunos prospectos de medicamentos utilizados en Brasil no son satisfactorios, sugiriendo que la comunidad médica debería ser más cautelosa al prescribir y orientar a sus pacientes.

Colombia. **Invima informa sobre resultados de la investigación de reportes de eventos adversos asociados al uso de medicamentos inyectables**

INVIMA, 18 de mayo de 2023

<https://www.invima.gov.co/web/guest/invima-informa-sobre-resultados-de-la-investigacion-de-reportes-de-eventos-adversos-asociados-al-uso-de-medicamentos-inyectables>

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) se permite informar a la opinión pública sobre los resultados de la investigación relacionada con los acontecimientos que ocurrieron el pasado mes de abril en una clínica de la ciudad de Barranquilla, asociados, según algunas redes sociales y medios de comunicación, con el medicamento diclofenaco.

Conforme a las competencias del Invima y según la normatividad vigente, se procedió a realizar la investigación correspondiente que incluyó la coordinación con la Secretaría de Salud de Barranquilla, la verificación de datos en la plataforma de reporte de eventos adversos VigiFlow®, el análisis de farmacovigilancia y la toma de muestras a los medicamentos diclofenaco y dexametasona en solución inyectable, tanto in situ como a las muestras que los laboratorios deben guardar de cada lote de producción, denominadas muestras de retención, para el análisis microbiológico y fisicoquímico desde la oficina de laboratorios y control de calidad del Invima.

En primera instancia, los datos reportados en la plataforma VigiFlow® permitieron identificar las indicaciones de los medicamentos involucrados, la forma en que se usaron y las características de los eventos adversos, que en total fueron siete (7). Una vez realizado el análisis de Farmacovigilancia mediante la metodología recomendada por la OMS, se concluyó que la causa más probable fue el uso inadecuado del medicamento por la práctica de automedicación, que aumenta los riesgos de ocurrencia de reacciones adversas. Esta conclusión es apoyada por los resultados de los ensayos microbiológicos y fisicoquímicos, adelantados tanto al centro médico como a las muestras de retención de los fabricantes, que cumplen con las especificaciones de calidad.

Vale la pena mencionar que en comunicaciones anteriores el Invima había informado sobre las principales reacciones adversas graves, pero raras, reportadas para los medicamentos diclofenaco y dexametasona en particular y para otros medicamentos

inyectables en general, que incluyen la fascitis necrotizante y el síndrome de Nicolau por la aplicación de medicamentos inyectables de uso analgésico, pero que no es clara su asociación causal. En consecuencia, se ha advertido sobre el incremento de los riesgos por prácticas inadecuadas en la administración de estos medicamentos, como la combinación de dos productos distintos en una misma jeringa, lo que puede llevar a cambios inmediatos en la estabilidad que los productos garantizan por separado.

Así, finalizadas las investigaciones pertinentes, se concluye lo siguiente:

1. Los eventos reportados se asocian a reacciones adversas de síndrome de Nicolau y fascitis necrotizante posteriores a la administración del medicamento diclofenaco en combinación con dexametasona, presentadas por prácticas de uso inadecuadas e inseguras como la automedicación y la autoadministración, que incluyen la mezcla de productos y posibles fallas en las técnicas de asepsia y aplicación.
2. Los resultados emitidos por la oficina de laboratorios y control de calidad del Invima determinan que las especificaciones de calidad de los productos por separado se mantienen dentro del intervalo de cumplimiento establecido por el fabricante, es decir que no hay ningún lote de diclofenaco o dexametasona inyectable con desviaciones de calidad o contaminación microbiológica que impida su comercialización y, por tanto, su uso según las indicaciones aprobadas en el registro sanitario.

El Invima reitera su compromiso con la salud pública y la seguridad de los medicamentos en el país y continuará trabajando de la mano con las autoridades locales de salud para investigar y tomar las medidas necesarias en caso de identificar cualquier riesgo para la población.

Colombia. **Procuraduría ordenó práctica de pruebas al Invima y el Ministerio de Salud, para determinar razones de posible escasez de medicamentos en el país**

Procuraduría General de la Nación, 23 de abril de 2023

<https://www.procuraduria.gov.co/Pages/procuraduria-ordeno-practica-pruebas-Invima-Ministerio-Salud-determinar-razones-posible-escasez-medicamentos.aspx>

• La Entidad indagó por las comunicaciones que ha habido entre el Invima y el Ministerio de Salud sobre el presunto desabastecimiento

La Procuraduría General de la Nación decretó la práctica de pruebas que permita avanzar en la indagación previa que adelanta para determinar los funcionarios del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos (Invima) y Alimentos y el Ministerio de Salud, por el presunto desabastecimiento de medicamentos en el territorio nacional.

La Sala Disciplinaria de Instrucción pidió al Invima el número de solicitudes de registro para producción, comercialización e importación de medicamentos, las fechas en las que fueron hechas, los datos de las personas encargadas de esos trámites, y los planes y estrategias para superar el atraso en la expedición de los registros sanitarios pendientes.

El Ente de control requirió conocer los titulares de los registros de los medicamentos y principios activos desabastecidos y en riesgo de estarlo, las comunicaciones en las que se informa sobre



la no comercialización de algunos de ellos y los que han recibido autorización de importación por una única vez.

De igual manera, el Ministerio Público indagó por las comunicaciones que ha habido entre el Instituto y el Ministerio de Salud sobre este asunto particular, y la falta de insumos y principios activos.

Finalmente, pidió a las dos entidades revisar el listado entregado por la Asociación Colombiana de Empresas de Medicina Integral (Acemi) e identificar que se encuentra agotado, disponible, escaso, desabastecido, en riesgo, en monitoreo, discontinuado, con alguna dificultad logística, con Invima vencido, en alerta sanitaria o con los trámites adelantados ante la instancia que corresponda.

### Colombia y El Salvador. DNM e Invima de Colombia estrechan lazos de cooperación

Dirección Nacional de Medicamentos, gobierno de El Salvador, 21 de junio de 2023

<https://www.medicamentos.gob.sv/?p=6789>

Las autoridades del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, de Colombia, y la Dirección Nacional de Medicamentos, DNM, firmaron un memorando de entendimiento que marca el inicio de una nueva etapa de trabajo coordinado entre ambas agencias reguladoras.

El documento establece tres grandes objetivos:

Facilitar el intercambio de información relacionado con la regulación de productos farmacéuticos, emisión de conceptos y consultas técnicas, dispositivos médicos, productos cosméticos e higiénicos, para fortalecer la regulación sanitaria y competencias técnicas.

Promover el desarrollo de actividades de colaboración entre las partes, que incluye: intercambios de experiencias, buenas prácticas regulatorias, asistencias técnicas, discusiones de casos de los productos regulados por las partes; así como asistencia técnica para la vigilancia y control posteriores a la comercialización, controles de importación y exportación;

farmacovigilancia, tecnovigilancia, ensayos clínicos, inspecciones reguladoras y actividades de fiscalización.

Establecer un canal directo de comunicación entre homólogos de las diferentes áreas regulatorias.

Para lograr estos propósitos se establecerán vías de comunicación para facilitar el intercambio de información y se constituirá una comisión de seguimiento, integrada por representantes de cada instancia para consolidar los procesos de intercambio técnico.

La firma de este memorando de entendimiento se dio en el contexto de la asistencia del Director Nacional, Noe Geovanni García Iraheta, al “Encuentro Bogotá”, en el que se realizó un diálogo con las autoridades reguladoras nacionales de referencia regional sobre la iniciativa para la creación de la “Agencia Reguladora de Medicamentos y Dispositivos Médicos de América Latina y el Caribe – AMLAC”, con la finalidad de trabajar en la integración regional en materia sanitaria apoyando a los gobiernos a lograr la autosuficiencia sanitaria.

### Colombia. Invima lanza VigiFlow: una herramienta para el reporte de eventos adversos en estudios clínicos en Colombia

Consultorsalud SAS. 4 julio, 2023

<https://consultorsalud.com/invima-lanza-vigiflow-una-herramienta-para-el-reporte-de-eventos-adversos-en-estudios-clinicos-en-colombia/>

Invima lanza VigiFlow: Una Herramienta para el Reporte de Eventos Adversos en Estudios Clínicos en Colombia

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) de Colombia ha lanzado VigiFlow, una plataforma que permite el reporte de eventos adversos durante la fase de estudios clínicos. La seguridad de los medicamentos es de vital importancia en la investigación clínica, por lo que el lanzamiento de VigiFlow es un paso importante en este aspecto.

Esta plataforma innovadora fortalece la recolección, procesamiento y análisis de reportes de RAM y ESAVI para medicamentos y vacunas en fase de estudios clínicos en Colombia, mejorando la seguridad de estos.

VigiFlow representa una solución innovadora para facilitar el reporte de eventos adversos en la fase de estudios clínicos, permitiendo una detección temprana de posibles problemas de seguridad en los medicamentos y promoviendo una atención de calidad para los participantes en los estudios.

Además, VigiFlow permite a los investigadores y patrocinadores interactuar de forma eficiente con la base de datos, compartir reportes con la OMS y otros centros nacionales e internacionales de farmacovigilancia, contribuyendo así al conocimiento global sobre la seguridad de los medicamentos.

#### El papel crucial del Invima en la vigilancia de eventos adversos en estudios clínicos

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) es la entidad encargada de garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos en Colombia. Su rol en la vigilancia de eventos adversos durante los estudios clínicos es fundamental para proteger la salud de los participantes y la población en general.

#### VigiFlow: Una herramienta digital para el reporte eficiente de eventos adversos

Tiene como objetivo agilizar y facilitar el reporte de eventos adversos de medicamentos durante la fase de estudios clínicos.

Esta herramienta proporciona a los investigadores y patrocinadores de los ensayos clínicos la capacidad de registrar y

analizar de manera eficiente los eventos adversos, lo que garantiza un proceso de desarrollo de nuevos medicamentos más transparente y seguro.

VigiFlow funciona como la base de datos en farmacovigilancia del país y su plataforma en línea permite un acceso y una interacción más fácil para los investigadores y patrocinadores. Además, se destaca que VigiFlow también ofrece la posibilidad de compartir información con la base de datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otros centros nacionales e internacionales de farmacovigilancia.

### **Beneficios del sistema VigiFlow para la industria farmacéutica colombiana**

El sistema VigiFlow representa un avance significativo para la industria farmacéutica de Colombia. Al facilitar el reporte y análisis de eventos adversos, se promueve una cultura de seguridad y mejora la calidad de los estudios clínicos. Además, el acceso a esta información en tiempo real permite una toma de decisiones más informada y basada en evidencia.

### **La importancia de la colaboración en la vigilancia de eventos adversos**

La implementación del sistema VigiFlow en Colombia requiere una estrecha colaboración entre el Invima, investigadores, patrocinadores de los estudios clínicos y otros actores del sector salud, para garantizar la efectividad y el éxito del sistema, así como promover una cultura de seguridad en la investigación clínica.

En el proceso de implementación, el Invima ofrecerá un curso gratuito y de libre acceso para capacitar a los usuarios sobre el correcto uso de VigiFlow y su herramienta eReporting Industria, entre otros temas importantes.

El lanzamiento del sistema de administración VigiFlow es un hito importante en la vigilancia de eventos adversos de medicamentos en la fase de estudios clínicos en Colombia. Esta herramienta digital promueve la seguridad y la transparencia en la investigación clínica, beneficiando tanto a los participantes como a la industria farmacéutica. Con VigiFlow, Colombia se posiciona como un referente en la vigilancia y regulación de los ensayos clínicos.

El alto impacto de la presentación del nuevo uso de VigiFlow como una herramienta revolucionaria para la administración de reportes de eventos adversos de medicamentos y vacunas durante la fase de estudios clínicos radica en que Colombia se convierte en uno de los países pioneros de América Latina.

El Grupo de Investigación Clínica del Invima explicó que este sistema mejorará significativamente la farmacovigilancia en el marco de la investigación clínica en el país y permitirá una detección temprana de posibles problemas de seguridad, promoviendo una atención de calidad para los participantes de los estudios. Además, al compartir informes con la base de datos de la OMS-UMC, Colombia contribuirá al conocimiento global sobre la seguridad de los medicamentos y las vacunas.

## **Guatemala y El Salvador intercambian conocimiento en materia de regulación de medicamentos**

*Ministerio De Salud Pública y Asistencia Social -MSPAS-19 de junio de 2023*

<https://prensa.gob.gt/comunicado/guatemala-y-el-salvador-intercambian-conocimiento-en-materia-de-regulacion-de>

Profesionales de Guatemala y El Salvador dieron inicio al "Intercambio Técnico-Regulatorio entre el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), y la Dirección Nacional de Medicamentos de El Salvador (DNM)".

Este intercambio, en el que estuvo presente la viceministra de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud, Leslie Samayoa, durará una semana y abordará temas de las áreas legal, fármaco vigilancia y dispositivos médicos. Además, busca fortalecer las competencias en el tema de medicamentos controlados y estupefacientes.

"Esta actividad es importante pues es uno de los principales pasos para la Acreditación del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, con base en la Herramienta GBT de la OMS, para la evaluación de los sistemas regulatorios nacionales en los niveles 1 y 2; es preciso armonizar los criterios regulatorios en la región Centroamericana, así como la confianza regulatoria entre países", explicó la viceministra.

"Esto ayudará a que Guatemala se fortalezca en cuanto a regulación y hará que los medicamentos sean más accesibles para la población", agregó.

La funcionaria también dijo que el objetivo es fortalecer la capacidad de los evaluadores, agilizar los procesos de autorización para que sean transparentes y menos burocráticos y que los requisitos que se soliciten sean los establecidos en las normativas internacionales.

Además, "El Departamento está adherido a la evaluación conjunta en toda la región. Esto favorece a los usuarios, pues si un medicamento está registrado en Guatemala es sometido a una evaluación conjunta y se puede registrar en cualquiera de los países adheridos", detalló la viceministra Leslie Samayoa.

Por su parte, Francisco Bosco Cortez, director ejecutivo de la DNM, indicó: "El objetivo primordial de este intercambio es fortalecer las competencias técnicas del personal que ejecuta funciones regulatorias, para poder optimizar los procesos dentro del Ministerio (de Salud de Guatemala) y de esta manera volverse más competitivos acortando los tiempos de respuesta que ofrecen".

"Una labor que tenemos los países centroamericanos es armonizar los diferentes criterios en los procesos regulatorios para fortalecer las capacidades de cada instancia y de esta manera, desarrollar las competencias técnicas para dar respuesta a los trámites que se presentan en las agencias regulatorias", recalcó el profesional.

Guatemala. **Salud inicia la transformación en el ente regulador de la industria farmacéutica del país***El País*, 16 de junio de 2023<http://elpais.com/sv/salud-inicia-la-transformacion-en-el-ente-regulador-de-la-industria-farmaceutica-del-pais/>

Salud inicia la transformación en el ente regulador de la industria farmacéutica del país

Con el objetivo de ofrecerle a los guatemaltecos productos farmacéuticos, calidad, seguros y eficaces, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social -MSPAS- presentó el informe Misión de Cooperación Técnica “Transformación de la Autoridad Reguladora Nacional de Productos Farmacéuticos y Afines”.

El evento fue presidido por el doctor Francisco Coma, ministro de Salud; Leslie Samayoa, viceministra de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud; Franco Martínez, subsecretario de SEGEPLAN, y Gerardo Alfaro, de la Organización Panamericana de la Salud.

Como resultado del trabajo realizado, la viceministra Leslie Samayoa hizo entrega de cuatro documentos y protocolos que buscan la calidad en la regulación de los productos farmacéuticos, siendo estos:

- Manual de perfiles por competencia. Tiene como objetivo establecer cuáles son los requerimientos al momento de realizar un óptimo reclutamiento del personal.
- Manual de calidad. Describe la estructura, procesos, actividades, responsables, control y mejoramiento continuo del Sistema Integrado de Gestión (SIG)
- Manual de gestión documental. Contiene de forma ordenada y sistemática la información e instrucciones para ejecutar con mayor eficiencia y eficacia el trabajo asignado al personal.
- Procedimiento de elaboración y revisión normativa. Establece los requisitos apropiados y formular decisiones que sean claras, transparentes y consistentes.

“Estos documentos son el pilar fundamental para el funcionamiento de una entidad reguladora de referencia, y, a partir de hoy, asumimos el compromiso de su correcta implementación”, expresó la viceministra Samayoa.

Asimismo, resaltó que Guatemala constituye uno de los países de la región con la industria farmacéutica más importante, encontrándose en crecimiento constante y alineada al dinamismo tecnológico mundial, por lo que es necesario promover el progreso de la autoridad reguladora, que asegure mecanismos que cumplan con los estándares internacionales, promoviendo procesos ágiles y garantizando el acceso a productos sanitarios de calidad.

Por su parte, el doctor Francisco Coma, titular de la cartera de Salud, expresó: «Contar con estos cuatro manuales, que parecieran ser pocos, pero son fundamentales para el futuro del ministerio. Para mí ha sido fundamental, junto con mi equipo y el apoyo de todos ustedes, dejar productos que se verán reflejados en la eficiencia, transformación, transparencia y, sobre todo, el crecimiento de una industria que es el motor para Guatemala.

A la actividad también asistieron funcionarios del Ministerio de Economía, representantes del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-, delegados de AGEXPORT, Cámara de Industria, Cámara de Comercio, ASOFARGUA y FEDEFARMA.

El gobierno de Guatemala, bajo el liderazgo del presidente Alejandro Giammattei y el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, cumple con brindar productos claves en el fortalecimiento y la gobernanza de la autoridad reguladora de medicamentos.

México. **Falsificación de medicamentos, un problema que Cofepris aún no resuelve**

Dulce Soto

*La Expansión*, 28 de mayo de 2023<https://politica.expansion.mx/mexico/2023/05/28/falsificacion-de-medicamentos-problema-cofepris>

Aunque Cofepris ha mejorado la detección de fármacos falsos, aún faltan acciones por hacer para controlar este mercado negro que prevalece en el país, advierten expertos en salud.

De 2018 a mayo de 2023, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) ha emitido un mayor número de alertas por la falsificación de medicamentos, la comercialización ilegal de productos sin registro sanitario y la adulteración de fármacos.

En el último año del sexenio del expresidente Enrique Peña Nieto, por ejemplo, la dependencia lanzó únicamente cuatro alertas sanitarias relacionadas con medicinas. De éstas, dos fueron por falsificación de fármacos. Durante 2019 se registraron 10 de estas notificaciones y la mitad de ellas correspondían a medicamentos apócrifos.

Los datos son del portal de alertas sanitarias de la Cofepris y muestran que en 2020 se emitieron 12 alertas, nueve de ellas por falsificación y tres por robo de insumos médicos. Para 2021, la cifra llegó a 45 y casi 78% se emitió por la piratería de medicinas. En los primeros cinco meses de 2023, la Cofepris ya ha lanzado 30 alertas. De este universo, 21 son por falsificación de fármacos.

“Este incremento en las alertas es reciente. Siempre han existido, pero en los últimos años se han multiplicado”, explica en entrevista Gilberto Castañeda, investigador del Departamento de Farmacología del Centro de Investigación y Estudios Avanzados (Cinvestav).

### ¿Ha crecido el mercado negro de medicamentos en México?

A decir del experto, lo que ha aumentado es el registro de medicamentos falsos, porque la Cofepris ha mejorado su eficiencia en la detección de estos hechos delictivos. Sin embargo, más allá de la notificación cuando los productos irregulares ya están a la venta, urge parar estas acciones. Es decir, que la Cofepris denuncie penalmente y la fiscalía investigue y detenga a los grupos o personas que falsifican medicinas.

“Hay grupos, mafias, que se pasan analizando el mercado de medicamentos y ven cuáles podrían tener un cierto potencial para vender falsificaciones”, asegura el doctor.

Lo cierto es que la venta ilegal se ha ampliado. Ya no se falsifican únicamente medicamentos de especialidad, como los que se usan contra el cáncer, sino insumos básicos como el paracetamol o hasta la sal de uvas.

El mercado negro de medicinas se ha basado, principalmente, en la venta de fármacos controlados y productos milagro, como píldoras para bajar de peso. Pero también de medicamentos de alto costo que resultan inaccesibles para muchas familias mexicanas sin seguridad social.

“Hay retos sumamente importantes en nuestra industria, como lo es la piratería o el mercado negro”, dice vía telefónica Carlos Salazar, presidente de la Asociación Nacional de Proveedores de la Salud, tras la inauguración de la Medical Expo Guadalajara 2023.

### Robo y tianguis de medicinas

En México existen varios tianguis donde se venden medicamentos de manera ilegal. Los productos sanitarios llegan ahí por, al menos, tres vías: el robo a laboratorios, farmacias y hospitales; la falsificación de medicinas, y la venta de productos que otorga el sector salud a los pacientes, pero que no usaron y caducaron.

A veces el mismo personal de instituciones de salud hace “robo hormiga” de insumos médicos; pero también se registran asaltos a camiones que distribuyen los fármacos a los propios almacenes de los laboratorios.

La Cofepris también ha detectado esto. De 2018 a mayo de 2023, emitió cinco alertas sanitarias por robo de medicamentos y tres contra empresas que fabricaban productos, pero no tenían autorización para hacerlo. Algunas de estas compañías, incluso, adulteraron los medicamentos.

Generalmente, dice el doctor Castañeda, los grupos que se dedican a la falsificación de fármacos imprimen las cajas y empaques. Esto permite a los laboratorios, que incluyen códigos en los productos originales, detectar cuando una pieza es apócrifa. Sin embargo, la mayoría de la población no cuenta con información para detectar estas señales.

“Las cajas son muy parecidas y meten lo que sea ahí adentro. Pero la persona que va al tianguis, digamos, la gente común, no tiene este tipo de entrenamiento y entonces ve una caja bien impresa y lo compra”, alerta.

Por eso, las autoridades sanitarias recomiendan a las personas adquirir los medicamentos únicamente en establecimientos autorizados y reconocidos.

### El impacto de la pandemia de covid

Las alertas sanitarias por falsificación de medicamentos se dispararon durante la emergencia sanitaria por covid-19. Durante 2021, de las alertas por irregularidades en fármacos que publicó la Cofepris, siete fueron por la comercialización ilegal de supuestos medicamentos para esta enfermedad, como Remdesivir y Biotiquín, cuando su uso no estaba aprobado en el país.

También surgieron anuncios en redes sociales de venta de presuntas vacunas anticovid; pero éstas no estaban autorizadas para su comercialización privada. En 2022, se repitió la historia, con dos alertas sanitarias por la venta ilegal, una vez más, de Remdesivir y Molnupravir, usados para covid.

Este boom llevó a la Cofepris a emitir en octubre de 2022 un aviso de riesgo general por la comercialización ilegal de antivirales contra covid falsificados o alterados.

“El recurrir a fuentes inseguras o adquirir versiones supuestamente genéricas de medicamentos no autorizados puede ocasionar problemas a la salud, reacciones adversas, efectos secundarios o inclusive la muerte”, alertó entonces la autoridad sanitaria.

El doctor Castañeda recuerda que, incluso, se publicitaba la venta de Dióxido de Cloro, un gas utilizado como blanqueador en la fabricación de papel y en el tratamiento de agua. Según información de Cofepris, se trata de una sustancia química “altamente reactiva”, que, al ingerirse, puede provocar irritación de la boca, el esófago y el estómago; náuseas, vómito, diarrea o hasta trastornos cardiovasculares y renales.

### Riesgo de los medicamentos irregulares

La gente no debería confiarse, subraya el investigador. Los riesgos de adquirir medicamentos ilegales son preocupantes. En algunos casos, no contienen los ingredientes activos y la enfermedad no será tratada. Otros de estos productos no son seguros ni eficaces, están caducos, contaminados o, en el peor escenario, incluyen sustancias tóxicas. Las consecuencias pueden ser fatales.

A finales de febrero de 2020, por ejemplo, 67 personas en tratamiento de hemodiálisis enfermaron tras recibir el medicamento heparina sódica contaminado con la bacteria *Klebsiella spp* y al menos 10 fallecieron. Los pacientes fueron atendidos en el Hospital Regional de Pemex en Villahermosa, Tabasco, donde un proveedor no reconocido vendió el medicamento.

“En Panamá, hace como 10 años, aproximadamente, le pusieron anticongelante de coches a un jarabe para la tos y hubo una mortandad bastante importante, hubo decenas de muertos en ese país”, sostiene el investigador del Cinvestav.

Afortunadamente, sostiene, la Cofepris ha mejorado sus métodos de detección de medicinas irregulares gracias a su colaboración con la industria. Sin esto, las falsificaciones se convertirían en un

grave problema de salud pública, pues se venderían productos sin saber qué contienen ni su fecha de caducidad.

“En general, la Cofepris ha mejorado todos sus procesos, se ha profesionalizado, ha disminuido la corrupción, porque, en el pasado, la Cofepris sí tenía muchos problemas de corrupción a todos los niveles y en todas sus actividades”, sostiene el especialista.

Sin embargo, el presidente de la Asociación Nacional de Proveedores de la Salud subraya que las acciones que realiza Cofepris aún son insuficientes para controlar la piratería de fármacos y dispositivos médicos.

“Estamos trabajando en ello y, por supuesto, buscando la forma de que Cofepris cada vez se sienta más apoyada por la industria, dado que todavía sus esfuerzos son insuficientes para poder controlarlo”, subraya.

### México. A punto del colapso el área jurídica de Cofepris

Maribel Ramírez Coronel

*El Economista*, 23 de mayo de 2023

<https://www.economista.com.mx/opinion/A-punto-del-colapso-el-area-juridica-de-Cofepris-20230523-0127.html>

Es claro que el equipo de Alejandro Svarch en Cofepris no ha logrado combatir el enorme rezago de trámites ante sus industrias reguladas. La realidad es que arrastra una muy larga fila de pendientes que le viene desbordando desde hace rato y se vuelve un círculo vicioso porque ello a su vez le repercute en su operación interna en muchos sentidos.

La industria, ante la falta de respuesta del regulador sanitario, ha estado recurriendo a los tribunales para desatorar sus procesos productivos pues le resulta muy costosa la falta de autorizaciones y respuestas del regulador. Ello lo que le ha generado a Cofepris es que se le duplica el trabajo y los costos; tiene que dedicar tiempo y esfuerzo a estar respondiendo la ola de denuncias y amparos, y, como nos enteramos, le está significando también elevados costos a su plantilla laboral.

Entre las industrias que más han recurrido a la opción judicial como recurso para presionar a Cofepris a que responda, está la de cannabis industrial (medicinal y lúdico) que ha sido ignorado por completo por Cofepris; la de vacunas, la de plaguicidas (que es la industria agroalimentaria), de terceros interesados, de medicamentos y de dispositivos médicos.

Son miles de juicios los que corren exigiendo, por ejemplo, la afirmativa ficta, un recurso ante el cual Cofepris está obligado a dar una respuesta inmediata por orden del juez, pero como no se lo toma en serio o está abrumado de tantas denuncias, en vez de responder oportunamente termina incumpliendo, entonces le siguen llegando a Cofepris infinidad de multas. Esto ya lo habíamos reportado en una anterior entrega el 6 de febrero.

El punto es que dichas multas van dirigidas al propio comisionado federal Svarch o a sus direcciones, y para ello Cofepris debe tener un presupuesto específico. Pero lo que está sucediendo, según versiones de abogados que laboran en Cofepris, es que la Subdirección Ejecutiva de lo Contencioso que lleva Edith Viviana Panduro Moreno, buscando proteger a los superiores jerárquicos, les termina quitando a los abogados a su cargo los recursos para pasajes para con ello pagar las multas impuestas derivadas de los juicios, es decir los mismos empleados están poniendo de sus viáticos para pagar las multas, lo cual no es ético ni legal, y si Cofepris no lo resuelve pronto le podría derivar en más problemas legales.

Para acabarla de amolar, la Coordinación General Jurídica y Consultiva está acéfala y no hay entonces quien establezca una directriz o estrategia jurídica para enfrentar de la mejor manera la ola de juicios y multas, y entonces las decisiones en esta área las están tomando encargados de despacho. Es el caso de Mario Issac González Valderrama, quien fue quien instauró la llamada "Unidad Modelo" como una iniciativa de mejora continua pero nos dicen que ha sido más bien una forma de acosar y explotar al personal de la Subdirección Ejecutiva de lo Contencioso, pues los pone a competir intensamente sin darles mayor capacitación o elementos para sacar más rápido los procesos; más bien con amenazas de despido y señalando que son instrucciones del Comisionado.

Entonces lo que se ha generado en el área jurídica de Cofepris es un ambiente tóxico de hostilidad. Valderrama creó un torneo llamado "mundialito" el cual consistió en dividir al área en cuatro equipos, obligándolos a trabajar durante extensas jornadas de trabajo con la promesa de otorgar plazas a los mejores abogados y de reducir las horas laborales los viernes.

Aquí el punto es que no se trata de un tema de productividad humana sino de procesos, pues lo que pasa en jurídico es consecuencia del rezago en el área técnica, y por más que laboren a marchas forzadas el tema es que están rebasados; mientras no resuelvan el rezago tampoco podrán acabar con los problemas judiciales. Aparte, como autoridad están desde una posición difícil defendiendo lo indefendible porque es innegable que están fuera de tiempo en la respuesta a los regulados, y éstos tienen la razón de su lado para ganar los juicios.

### La mira está en septiembre

Interesante la señal que han mandado Alejandro Svarch y Pablo Quiroga, comisionado de fomento sanitario, de que tienen hasta septiembre para implementar nuevas políticas y todos los esfuerzos posibles para agilizar las cosas en Cofepris. Así lo dejaron en claro en una reunión con la industria farmacéutica. Lo que se entiende de ello es que ya están vislumbrando sus siguientes pasos mirando hacia el siguiente sexenio. La reacción automática de cualquiera es pensar que podrían irse al IMSS. Pero no. Más bien lo que tendrían en la mira es sumarse a la campaña de Morena (Claudia o Adán) y competir por una curul en la siguiente Legislatura...

**México. Cofepris extiende acciones para garantizar acceso a medicamentos de atención psiquiátrica**

*Cofepris, Comunicado de prensa 71/2023, 3 de julio de 2023*

<https://www.gob.mx/cofepris/articulos/cofepris-extiende-acciones-para-garantizar-acceso-a-medicamentos-de-atencion-psiquiatrica?idiom=es>

Cofepris ha intensificado las acciones de colaboración con la empresa Psicofarma Cofepris ha intensificado las acciones de colaboración con la empresa Psicofarma

- Se han facilitado sesiones técnicas a Psicofarma para solventar dudas técnicas y consultas respecto a disposiciones regulatorias
- Se avanza para lograr levantamiento de medidas de suspensión
- Cofepris ha liberado más de 10.5 millones de cajas de medicamentos para atención psiquiátrica, que están disponibles para el mercado nacional

Ciudad de México, 3 de julio de 2023.- La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) ha intensificado las acciones de colaboración con la empresa Psicofarma con el objetivo único de garantizar el acceso a medicamentos controlados que sean seguros, eficaces y de calidad, y que, por lo tanto, no pongan en riesgo la salud de las y los pacientes.

Como parte de las acciones de regulación proactiva que esta comisión federal ha puesto en marcha, se da puntual seguimiento al cumplimiento del fabricante para corregir las irregularidades detectadas, contenidas en la Carta de Hallazgos del 22 de febrero de 2023 y, eventualmente, reanuden la producción de medicamentos.

El equipo de dictaminadores especializados de Cofepris asignado a esta tarea ha realizado un análisis exhaustivo de la información que la empresa ha proporcionado hasta el día de hoy, gracias a lo cual se han logrado cinco liberaciones por más de 10.5 millones de cajas de medicamentos para atención psiquiátrica que aprobaron un riguroso análisis técnico y que están disponibles para el mercado nacional.

De acuerdo con las múltiples irregularidades que se detectaron, se realizaron diversas sesiones técnicas por medio de la Comisión de Fomento Sanitario. Estas sesiones técnicas son parte de la Nueva Estrategia de Vinculación con la Industria Regulada, y brindan acompañamiento de manera transparente a la empresa para que presente la documentación y las pruebas requeridas, atendiendo las claves de alta prioridad para suministro a los sectores público y privado.

Gracias a estas sesiones se han ido solventando parcialmente algunas irregularidades, atendiendo los siguientes propósitos:

- Análisis de producto terminado asegurado para proceder a liberación para venta.
- Acompañamiento en la problemática de las dos plantas farmacéuticas en la fabricación de medicamentos controlados y la pronta liberación de medidas de suspensión.
- Explicación del proceso para analizar y liberar productos enfajillados.
- Proceso para solventar irregularidades encontradas en las visitas sanitarias.
- Acompañamiento para respuesta a prevención relacionada con el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.
- Manejo de libros de control y estrategia de liberación de productos.
- Manejo de libros de control.

Las sesiones técnicas son reuniones virtuales con la industria regulada con el fin de ofrecer orientación técnica y regulatoria por parte de las personas expertas de Cofepris. A través de este ejercicio la industria puede resolver sus dudas con información de primera mano y tener certidumbre acerca de los criterios regulatorios. Estas sesiones no garantizan la autorización automática de sus trámites ni un trato preferencial en el proceso de dictaminación.

La atención integral a la problemática que enfrenta Psicofarma reafirma el compromiso de Cofepris para fomentar un diálogo directo y transparente con la empresa fabricante y distribuidora.

Esta autoridad regulatoria cumple el compromiso de garantizar el acceso a medicamentos controlados seguros, eficaces y de calidad, y continúa la labor de analizar medicamentos de alta prioridad para el suministro nacional. En ese sentido, este año se estima que habrá un aumento histórico en autorización de medicamentos genéricos para control de enfermedades psiquiátricas.

De esta manera, Cofepris cumple el compromiso de garantizar el acceso a medicamentos controlados seguros, eficaces y de calidad, y continúa la labor de analizar medicamentos de alta prioridad para el suministro nacional.

**México. Cofepris instala Centro de Farmacovigilancia**

Ángeles Cruz Martínez

La Jornada, 29 de junio de 2023

<https://www.jornada.com.mx/2023/06/29/politica/016n1pol>

Con la finalidad de disminuir los riesgos a la salud por el uso de medicamentos de procedencia ilícita, principalmente hormonales que utilizan las personas trans, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) instaló el primer Centro de Farmacovigilancia especializado en esta materia.

En coincidencia con el Día Internacional del Orgullo LGBT+, Alejandro Svarch, titular de la Cofepris, dijo que la farmacovigilancia es una actividad prioritaria de la comisión, lo que se refleja en el incremento de los reportes de todas las medicinas en el país, que pasaron de mil 200 en 2016 a más de 50 mil en 2023.

Señaló que durante muchos años este fue un proceso limitado, pues se concentraba en la identificación de reacciones adversas de los fármacos y se hacía con información que proporcionaban las farmacéuticas.

Durante la inauguración efectuada en la Unidad de Salud Integral para Personas Trans (Usipt), dependiente del gobierno de la Ciudad de México y donde se instaló el Centro de Farmacovigilancia, el funcionario señaló que no había un mecanismo de acercamiento con los pacientes y de hecho, afirmó, había conflicto de interés. Era una manera de invisibilizar a las comunidades de la diversidad que han padecido por complicaciones graves a causa del uso de productos irregulares.

Oliva López Arellano, secretaria de Salud del gobierno capitalino, comentó que como parte de las acciones emprendidas

en favor de las personas trans en 2021, se incorporó a la Clínica Especializada Condessa y a Usipt un equipo de químicos farmacéuticos que se encargan de evaluar y garantizar el manejo adecuado de los productos farmacéuticos, principalmente hormonales. Ahora se fortalece con el centro.

Svarch resaltó que en la regulación sanitaria había una deuda histórica para garantizar la protección y salud de la comunidad de la diversidad sexual. Resaltó que el Centro de Farmacovigilancia es el primero de este tipo en América Latina y tiene como objetivo acciones coordinadas para la detección, evaluación, comprensión y prevención de reacciones adversas.

Otros productos que son materia de trabajo del nuevo centro son las terapias de reafirmación de género y enfermedades de transmisión sexual.

El comisionado subrayó que la historia de la población LGBT+ es larga y para atenderla dejamos el escritorio para ir al territorio. Sabemos que sólo así podremos escuchar de cerca las problemáticas de una de las poblaciones más vulnerables en el acceso a productos y servicios de la salud.

Recordó que desde agosto de 2022, personal de Cofepris instaló mesas de trabajo con las instituciones de salud encargadas de atender las necesidades médicas de la comunidad y admitió que desde la regulación sanitaria todavía “hay mucho que hacer para proteger los derechos de las personas en entornos urbanos y rurales.

**México. Cofepris inaugura primer Módulo de Orientación Regulatoria**

Comunicado de prensa No. 49/2023, 18 de mayo de 2023

<https://www.gob.mx/cofepris/articulos/cofepris-inaugura-primer-modulo-de-orientacion-regulatoria?state=published>

- Permite brindar servicios más ágiles, transparentes y erradicar la figura de gestores
- “Dejamos atrás los días donde Cofepris representaba una institución indescifrable, compleja y oscura”: comisionado federal Alejandro Svarch

Ciudad de México, 18 de mayo de 2023.- La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) inauguró el primer Módulo de Orientación Regulatoria, atendiendo la recomendación del Órgano Interno de Control (OIC) de ampliar la oferta de servicios y hacer más eficientes los procesos en beneficio de los usuarios.

El evento estuvo encabezado por el secretario de la Función Pública, Roberto Salcedo Aquino, y el comisionado federal de Cofepris, Alejandro Svarch Pérez, quienes destacaron los esfuerzos de esta agencia sanitaria por impulsar acciones de mejora regulatoria y por erradicar la figura de gestores en la realización de trámites.

Durante su intervención, el titular de esta agencia sanitaria resaltó los avances institucionales en materia de transparencia y combate a la corrupción, así como en la optimización de procesos.

“Dejamos atrás los días donde Cofepris representaba una institución indescifrable, compleja y oscura, donde muchos sabemos que lograr hacer un trámite representaba horas de asesoría y miles de pesos. Hoy, Cofepris tiene en su Centro Integral de Servicios (CIS), expertas y expertos en regulación que brindan orientación gratuita y confiable”, expresó.

Asimismo, Alejandro Svarch presentó el modelo Servicio Óptimo, Modernizado, Organizado y Satisfactorio (Somos), una nueva mística de trabajo en el CIS, enfocada en implementar procesos más ágiles y eficientes para mejorar la experiencia de los usuarios, y que consolida la transformación de esta agencia en una autoridad ágil, justa y, sobre todo, transparente.

El secretario de la Función Pública, Roberto Salcedo Aquino, agradeció la invitación a inaugurar el nuevo Módulo de

Orientación Regulatoria de Cofepris y destacó la importancia de brindar trato digno y eficiente a los usuarios.

“Me da mucho gusto que este módulo se inaugure hoy, esto representa tratar a las personas como personas. Los usuarios vienen a hacer un trámite y les decimos: ‘se aprueba, siempre y cuando cumpla estos requisitos’. No se necesitan gestores, porque eso representa un costo adicional que estamos transmitiendo a los ciudadanos. Si yo explico, quito toda la corrupción”.

Al concluir el evento, el titular de esta autoridad sanitaria dio la bienvenida oficial a la segunda generación del programa Jóvenes Talento de Cofepris, basado en programas como el de la Agencia

Europea de Medicamentos y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés).

En su primera generación, este programa formó talentos que hoy son directores de comunicación de riesgo, especialistas en digitalización y expertos en evidencia y manejo de riesgo.

El evento contó con la participación de la directora del CIS, Angélica Martínez Heredia; el director de la Facultad de Estudios Superiores (FES) Zaragoza de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Vicente Jesús Hernández Abad; el director académico de las licenciaturas de Administración Estratégica y Contaduría, Jorge Arturo Amaya; y el jefe del Centro Nacional de Apoyo a la Pequeña y Mediana Empresa (Cenapyme) de la UNAM, Francisco Martínez García.

### México. Entra en vigor reforma a ley federal que permite mejor control de precursores químicos

*Comunicado conjunto Cofepris - Marina – SSPC, 5 de mayo de 2023*

<https://www.gob.mx/cofepris/articulos/entra-en-vigor-reforma-a-ley-federal-que-permite-mejor-control-de-precursores-quimicos?idiom=es>

Entra en vigor reforma a ley federal que permite mejor control de precursores químicos

- Se actualizan sanciones administrativas y tipificación de delitos por conductas relacionadas con el uso indebido
- Cofepris contará con el Sistema Integral de Sustancias (Sisus) para simplificar trámites administrativos a quienes realicen actividades reguladas

Ciudad de México, 5 de mayo de 2023.- Gracias al trabajo conjunto entre la Secretaría de Marina (Semar), la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) y la Coordinación de la Unidad de Análisis Estratégicos y Vinculación Interinstitucional de la Secretaría de Seguridad y Protección Ciudadana (SSPC) se reformó la Ley Federal para el Control de Precursores Químicos, Productos Químicos Esenciales y Máquinas para Elaborar Cápsulas, Tabletas y/o Comprimidos, con el fin de garantizar la seguridad nacional y la salud de las personas.

Las modificaciones, que entraron en vigor el 4 de mayo, promueven el fortalecimiento de las acciones orientadas al control de la producción, preparación, enajenación, adquisición, importación, exportación, transporte, almacenaje y distribución de precursores químicos, productos químicos esenciales y máquinas para elaborar cápsulas, tabletas y comprimidos, a través de la coordinación interinstitucional del gobierno federal.

También contribuyen a prevenir la producción ilícita de drogas sintéticas, mediante la actualización de sanciones administrativas y la tipificación de delitos por conductas relacionadas con el uso indebido de precursores químicos.

Como parte de esta reforma, Cofepris contará con el Sistema Integral de Sustancias (Sisus), para simplificar los trámites

administrativos a personas físicas o morales que realicen actividades reguladas, quienes deberán registrarlas en este sistema en un plazo no mayor a 24 horas. Esto permite conocer ubicación, cantidad y tipo de precursor químico, producto químico esencial o máquina, de manera permanente y digital.

La información que contenga el Sisus es de carácter reservado y solo será proporcionada por orden de un juez de control federal en materia penal en delitos contra la salud por delincuencia organizada.

Esta legislación establece que a la persona que desvíe o haga uso de precursores químicos o productos químicos esenciales para la producción de drogas sintéticas, se le impondrá una pena de diez a quince años de prisión.

También indica que cuando el desvío o uso de estas sustancias sea realizado por una persona servidora pública, la pena impuesta aumentará dos terceras partes y se le destituirá del empleo, cargo o comisión, además de que se le inhabilitará de cinco a diez años para desempeñar otro.

Asimismo, establece que las siguientes instituciones coadyuvarán en la prevención, detección y eliminación de desvíos de precursores y máquinas relacionadas:

- Secretaría de Marina.
- Secretaría de la Defensa Nacional.
- Secretaría de Seguridad y Protección Ciudadana.
- Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales.
- Guardia Nacional.
- Unidad de Inteligencia Financiera.
- Servicio de Administración Tributaria.
- Agencia Nacional de Aduanas.
- actividades reguladas



República Dominicana. **Industria farmacéutica respalda “desconcentración” de la Digemaps***El Nuevo Diario*. 13 de junio de 2023<https://elnuevodiario.com.do/industria-farmacautica-respalda-desconcentracion-de-la-digemaps/>

La Asociación de Industrias Farmacéuticas Dominicanas (Infadomi), respaldó este martes la decisión del Poder Ejecutivo de independizar a la Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios (DIGEMAPS), del Ministerio de Salud Pública, mediante el decreto 231-23.

El presidente de Infadomi, Ludwig García, expresó la satisfacción del gremio por ésta y otras medidas adoptadas por la presente administración respecto a ese órgano regulador.

“Celebramos esta decisión de desconcentrar la DIGEMAPS para su fortalecimiento. Confiamos en que con un regulador que robustezca su rol, no solo en el ámbito local, sino también a nivel regional, nuestra industria podrá ser reconocida como un referente de primer orden, a la par de otros países con quienes somos equivalentes en términos de calidad e innovación”, expresó Ludwig García.

El reciente decreto 231-23 del presidente Luis Abinader, declara a esa institución como un “órgano funcionalmente desconcentrado” del Ministerio de Salud Pública, con el fin de garantizar su eficiencia operacional y contribuir con su fortalecimiento institucional.

“Reconocemos, además, la valiosa labor que viene realizando la DIGEMAPS, encabezada por el señor Leandro Villanueva”, añadió.

Infadomi reiteró su compromiso de trabajar junto al gobierno dominicano en el fortalecimiento del sistema de salud, a través del desarrollo constante de la industria y proveyendo al país medicamentos confiables y de calidad.

“En los últimos años, la industria farmacéutica nacional ha experimentado un crecimiento exponencial, con importantes inversiones en infraestructura e innovación, que han contribuido

a mantener y generar puestos de trabajo en beneficio de la economía nacional y de las familias dominicanas”, detalló García.

Actualmente los medicamentos de fabricación local son consumidos por aproximadamente el 65% de la población dominicana, así como en más de 20 países de la región, de acuerdo con datos de Infadomi. Indica que este crecimiento ha sido posible en gran medida por el respaldo del gobierno al sector.

El decreto 231-23 para la desconcentración de la DIGEMAPS, además, instruye a otros órganos del Estado, entre ellos el propio Ministerio de Salud Pública y el Ministerio de Hacienda, a brindar el apoyo necesario para que la DIGEMAPS se fortalezca como ente independiente; y declara el inicio de este proceso como inmediato.

**Infadomi**

La Asociación de Industrias Farmacéuticas Dominicanas, INFADOMI, es la institución que representa los laboratorios productores de medicamentos en la República Dominicana. Ha liderado cambios y transformaciones en los procesos y normativas que garantizan las posibilidades de expansión del sector farmacéutico.

**Nota de Salud y Fármacos.** La Digemaps, creada mediante el decreto 82-15, tiene como objetivo regular, controlar, fiscalizar, y vigilar los medicamentos, productos sanitarios, alimentos, bebidas, cosméticos, productos de higiene personal, del hogar y para procesos industriales, tecnologías y materiales de uso humano, que se consumen o utilizan en la prestación de los servicios de salud y en la alimentación, así como también del control de los establecimientos, actividades y procesos que se derivan de la materia.

**Europa y El Reino Unido****La Agencia Europea del Medicamento publica su informe anual de 2022***Diariofarma*, 15 de mayo de 2023<https://diariofarma.com/2023/05/15/la-ema-publica-su-informe-anual-de-2022>

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha publicado este lunes su [informe anual 2022](#) [1]. El informe proporciona una descripción general de las actividades de la Agencia para proteger y promover la salud pública y animal en la Unión Europea (UE).

Las emergencias de salud pública en curso y emergentes siguieron siendo un área de enfoque clave de EMA y sus socios dentro de la red reguladora de medicamentos europea en 2022. Según las evaluaciones científicas de EMA, se agregaron nuevas [vacunas](#) y opciones de tratamiento al arsenal de la UE en la lucha contra [covid-19](#). Cuando un brote del virus mpox (viruela del mono) planteó un desafío adicional para la salud pública, se pusieron en práctica las herramientas de preparación

para crisis establecidas en el contexto del mandato ampliado de la Agencia, lo que garantiza una respuesta coordinada de la UE.

El informe incluye una descripción general de las recomendaciones de la EMA sobre vacunas y tratamientos para covid-19 y para mpox. Además, destaca las actividades de la Agencia llevadas a cabo para implementar la regulación de la UE que refuerza el papel de la EMA en la preparación y gestión de crisis para medicamentos y dispositivos médicos.

El informe también muestra cómo la EMA continuó abordando las necesidades de salud pública y animal más allá de las emergencias de salud pública en curso. En 2022, la EMA recomendó la autorización de 89 medicamentos de uso humano,

incluidos 41 con un nuevo principio activo. Muchos representaron un progreso significativo en sus áreas terapéuticas.

En el área de medicamentos veterinarios, la EMA recomendó diez medicamentos para la autorización de comercialización. El 28 de enero de 2022 entró en vigor el Reglamento de Medicamentos Veterinarios, trayendo cambios importantes en la regulación de medicamentos para animales. En el informe se proporciona una descripción general de estos.

El informe anual de la EMA también llama la atención sobre otros logros importantes de la Agencia, actividades de alto impacto y desafíos en 2022. Estos incluyen la implementación del Reglamento de Ensayos Clínicos, que entró en vigor en enero de 2022, así como los exitosos lanzamientos de Clinical Trials Information System (CTIS) y la iniciativa Accelerating Clinical Trials in the EU (ACT EU), que están remodelando la

forma en que se inician, diseñan y ejecutan los ensayos clínicos en Europa. Además, el informe presenta las iniciativas de EMA destinadas a impulsar la transformación en la toma de decisiones regulatorias mediante el desarrollo de capacidades y capacidades en el análisis y uso de datos y evidencia del mundo real.

Como en ediciones anteriores, el segundo capítulo del informe presenta una selección de cifras y tendencias interesantes que ilustran de manera más amplia las actividades de la Agencia en la regulación de medicamentos en la UE.

#### Referencia

1. EMA. ANNUAL REPORT 2022. The European Medicines Agency's contribution to science, medicines and health in 2022 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2022-annual-report-european-medicines-agency\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2022-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf)

### Informe anual sobre la independencia de la Agencia Europea de Medicamentos

(*European Medicines Agency Annual Report on Independence*)

EMA: 2022

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/2022-european-medicines-agency-annual-report-independence\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/2022-european-medicines-agency-annual-report-independence_en.pdf)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ética y Derecho* 2023; 26(2)

**Tags: independencia de la EMA, independencia de las agencias reguladoras, Agencia Europea de Medicamentos**

En enero de 2015, la Comisión Europea solicitó que "la política de independencia de la EMA y su aplicación" se incluyera una vez al año en el orden del día del Consejo de Administración. La primera revisión anual de la independencia se presentó al Consejo de Administración en 2016. Este informe se presenta anualmente, y el informe de 2022 es el sexto. Este documento refleja el estado de cada una de las políticas de independencia (para los miembros y expertos de los comités científicos, para los

miembros del Consejo de Administración y para el personal de la EMA), incluyendo su nivel de implementación a finales de 2022. Este informe al Consejo de Administración proporciona hechos y cifras (incluyendo la información sobre el lanzamiento y el resultado de las denuncias de abuso de confianza), ofrece información sobre las iniciativas adoptadas en 2022, en particular en relación con las nuevas responsabilidades de la EMA en el ámbito de los productos para la salud y el fortalecimiento del papel de la EMA en la preparación y gestión de crisis, e identifica recomendaciones para seguir mejorando en 2023.

### Europa. Informe sobre las actividades de farmacovigilancia de los Estados miembros y la EMA 2019-2022

(*Report on pharmacovigilance tasks from EU Member States and the European Medicines Agency (EMA) 2019-2022*)

EMA

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-pharmacovigilance-tasks-eu-member-states-european-medicines-agency-ema-2019-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-pharmacovigilance-tasks-eu-member-states-european-medicines-agency-ema-2019-2022_en.pdf)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (3)

**Tags: informe anual, EMA, informe de agencia reguladora europea**

Este informe resume el trabajo realizado por la Red de farmacovigilancia de la UE entre enero de 2019 y diciembre de 2022 para garantizar la seguridad de los medicamentos autorizados en la UE, incluyendo las vacunas y tratamientos contra el covid 19.

El informe también describe las principales mejoras al sistema de farmacovigilancia de la UE que se han introducido durante este

período y reflexiona críticamente sobre las áreas principales que requieren mayor fortalecimiento durante el próximo período.

Puede obtener más información en inglés sobre el programa europeo de farmacovigilancia en este enlace

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance/legal-framework/implementation-pharmacovigilance-legislation>

**La Agencia Europea de Medicamento rechaza otorgar una licencia a un tratamiento contra la ELA**

EFE, 23 junio 2023

<https://efe.com/salud/2023-06-23/ema-ela-medicamentos-esclerosis/>

La Haya, 23 jun (EFE).- La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) denegó este viernes autorizar la comercialización de Albrioza, un tratamiento para esclerosis lateral amiotrófica (ELA), al considerar que no ha quedado demostrado que este fármaco realmente retrase el empeoramiento de esta enfermedad neurológica.

En su reunión mensual, el comité de medicamentos de uso humano (CHMP) recomendó a la Comisión Europea, que tiene la última palabra en la aprobación de los fármacos en la Unión Europea (UE), “denegar la autorización de comercialización” de Albrioza, un fármaco desarrollado para tratar la enfermedad neurológica rara que afecta a las células nerviosas del cerebro y la médula espinal que controlan el movimiento de los músculos voluntarios.

“A la Agencia le preocupa que el estudio principal no mostrara de manera convincente que Albrioza fuera eficaz para retrasar el empeoramiento de la enfermedad. Los datos sobre la supervivencia tampoco fueron fiables, dada la forma en que se recopilaban y analizaron”, explica la [EMA](#) sobre sus razones para emitir una opinión negativa sobre este tratamiento.

La compañía proporcionó los resultados de un estudio principal en el que participaron 137 pacientes adultos con ELA que recibieron Albrioza (en forma de polvo para disolver en agua y

tomar vía oral) o un placebo, además de su tratamiento estándar, durante 24 semanas.

**¿En qué se fija la EMA para valorar la eficacia de este fármaco para la ELA?**

El principal criterio de valoración de la eficacia de este fármaco fue la velocidad a la que los síntomas de los pacientes, como la dificultad para hablar, respirar, comer y realizar otras actividades diarias normales, empeoraron durante el estudio. Además, la compañía también proporcionó resultados sobre el tiempo de supervivencia general en su estudio clínico.

“No está del todo claro cómo funciona Albrioza, pero se esperaba que los dos principios activos, el fenilbutirato de sodio y la ursodoxicoltaurina, redujeran el daño a las células nerviosas y evitaran que murieran. Se esperaba que esto ayudara a mantener la función muscular normal y retrasara el empeoramiento de la enfermedad”, detalla la EMA.

A partir de estos datos, además del asesoramiento por parte de grupos de expertos, representantes de pacientes y expertos en neurología, el CHMP concluyó que “no se podía establecer un balance positivo entre beneficios y riesgos” de Albrioza, y recomendó denegar la licencia de uso en la UE que había solicitado la compañía Amylyx Pharmaceuticals EMEA.

**Europa. La EMA apuesta por optimizar los sistemas de calidad farmacéutica para prevenir la escasez de medicamentos**

Fernando Ruiz Sacristán

El Global, 18 de mayo de 2023

<https://elglobal.es/industria/la-ema-apuesta-por-optimizar-los-sistemas-de-calidad-farmacéutica-para-prevenir-la-escasez-de-medicamentos/>

La agencia Europea del Medicamento ha publicado una guía de recomendaciones para mitigar el desabastecimiento

La escasez de medicamentos que está viviendo Europa durante los últimos meses ha dejado entrever la fragilidad de las cadenas de suministro mundial. De hecho, es una prioridad en la reciente revisión de la legislación farmacéutica de la Unión Europea. Por ello, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha publicado unas recomendaciones destinadas a la industria para garantizar la continuidad de suministro de medicamentos y prevenir el desabastecimiento.

La escasez de medicamentos es un problema de salud mundial y afecta cada vez más a los países europeos. Es más, el desabastecimiento puede provocar el racionamiento de medicamentos y el retraso de tratamientos críticos, con un impacto significativo en la atención al paciente. Asimismo, es posible que estas personas necesiten usar alternativas menos efectivas y se enfrenten a un mayor riesgo de errores de medicación.

Por esa razón, es fundamental garantizar la disponibilidad de medicamentos autorizados por la Unión Europea (UE), ya que es

una de las prioridades clave para la EMA y la red europea de regulación de medicamentos.

En este sentido, la Agencia ha elaborado una guía donde describe las diversas partes interesadas e involucradas en la cadena de suministro de medicamentos, sus responsabilidades, sus funciones en la prevención y la gestión de escasez de medicamentos.

**Recomendaciones de la EMA**

En primer lugar, la entidad europea apuesta por informar a las autoridades nacionales competentes de la escasez real o potencial lo antes posible y proporcionar información detallada para predecir de la mejor manera el posible impacto e implementar medidas preventivas. Para ello, es importante establecer planes sólidos de prevención y de gestión de la escasez.

Asimismo, recomienda optimizar los sistemas de calidad farmacéutica y aumentar la resiliencia de las complejas cadenas de suministro multinacional. Por esa razón, aconseja la comunicación oportuna entre los diversos actores en la cadena de suministro de medicamentos, y ha definido una serie de principios generales para promover la distribución justa y equitativa de tratamientos con el objetivo de satisfacer las

necesidades de los pacientes. (Nota de Salud y Fármacos: Es importante saber si el desabastecimiento afectará a uno o varios países, así como los detalles sobre los centros de fabricación [de principios farmacéuticos activos] afectados, si procede (por ejemplo, centros activos frente a inactivos), ya que esto ayudaría a determinar con precisión el impacto (incluidas las posibles implicaciones para el suministro de otros medicamentos similares) y a comprender las opciones disponibles para mitigar o prevenir el desabastecimiento” dijo la EMA [1]).

En definitiva, las recomendaciones se basan en el análisis de las causas de la escasez y la experiencia de los reguladores en la coordinación de la gestión de la misma y, además, se han consultado a las asociaciones de la industria. De hecho, la guía ha sido desarrollada por el Grupo de Trabajo HMA (Jefes de las Agencias Reguladoras)/EMA sobre la disponibilidad de Medicamentos Autorizados para Uso Humano y Veterinario. Este grupo se enfoca en la disponibilidad de medicamentos autorizados.

Con estas recomendaciones la EMA quiere hacer frente a uno de los mayores problemas de nuestro tiempo. Los problemas de desabastecimiento no son nuevos y la escasez de medicamentos

se ha ido incrementando en los últimos años. Por esa razón, está implementando una serie de medidas para prevenir y solventar los posibles problemas que puedan ir surgiendo

EMA. Good practices for industry for the prevention of human medicinal product shortages. 28 February 2023  
EMA/760980/2022

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practices-industry-prevention-human-medicinal-product-shortages\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practices-industry-prevention-human-medicinal-product-shortages_en.pdf)

EMA. Good practice guidance for patient and healthcare professional organisations on the prevention of shortages of medicines for human use. 13 May 2022 EMA/397143/2020  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/good-practice-guidance-patient-healthcare-professional-organisations-prevention-shortages-medicines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/good-practice-guidance-patient-healthcare-professional-organisations-prevention-shortages-medicines_en.pdf)

#### Referencia

1. Al-Farique F. EMA publishes 10-point guidance to address drug shortages. Regulatory News, 22 May 2023  
<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/5/ema-publishes-10-point-guidance-to-address-drug-sh>

### Informes de ensayos clínicos publicados por la Agencia Europea de Medicamentos de 2016 a 2018: un análisis transversal (Clinical study reports published by the European Medicines Agency 2016–2018: a cross-sectional analysis)

Byrne D, Prendergast C, Fahey T, et al

BMJ Open 2023;13:e068981. doi: 10.1136/bmjopen-2022-068981

<https://bmjopen.bmj.com/content/13/5/e068981> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

**Tags:** EMA, informes de ensayos clínicos, ensayos pivotaes, acceso a información, información no publicada procedente de ensayos, publicación oportuna de información de ensayos clínicos

#### Resumen

**Objetivos:** Describir las características de los informes de ensayos clínicos (CSR, *clinical study report*) publicados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y en el caso de los ensayos pivotaes, cuantificar la rapidez en el acceso a los resultados de los ensayos a partir de los CSR en comparación con las publicaciones convencionales.

**Diseño:** Análisis transversal de los CSR publicados por la EMA de 2016 a 2018.

**Métodos:** Descargamos los CSR y los resúmenes de los medicamentos de la página de la EMA. Identificamos los ensayos individuales que se incluyeron en cada solicitud utilizando los nombres de los documentos electrónicos. Cuantificamos el número y la extensión de los documentos y de los ensayos. Para los ensayos pivotaes, registramos la fase del ensayo, las fechas de publicación del CSR por la EMA y las correspondientes publicaciones en revistas y registros.

**Resultados:** La EMA publicó documentos sobre 142 medicamentos para los que se había solicitado el permiso de comercialización. En el 64,1% de los casos era la primera vez

que se autorizaba la comercialización de ese producto. Se presentó una mediana de 15 documentos (IQR 5-46), 5 ensayos (IQR 2-14) y 9629 páginas por solicitud (IQR 2711-26,673); y una mediana de 1 documento (IQR 1-4) y 336 páginas por ensayo (IQR 21-1192). De todos los ensayos pivotaes identificados, el 60,9% eran de fase 3 y el 18,5% de fase 1.

De las 119 solicitudes únicas presentadas a la EMA, el 46,2% estaban respaldadas por un único ensayo pivotal, y el 13,4% se basaban en un único ensayo pivotal de fase 1. Para el 26,1% de los ensayos no se habían informado resultados en los registros de ensayos, el 16,7% no se habían publicado en revistas y el 13,5% no se habían publicado los resultados ni en revistas ni en registros. La publicación de la EMA fue la fuente de información más temprana para el 5,8% de los ensayos pivotaes, disponible una mediana de 523 días antes que su primera publicación en revistas (IQR 363-882 días).

**Conclusiones:** El sitio web de datos clínicos de la EMA contiene extensos documentos de ensayos clínicos. Casi la mitad de las solicitudes a la EMA se basaron en ensayos pivotaes únicos, muchos de los cuales eran ensayos de fase 1. Los CSR fueron la única fuente de información y la más oportuna para muchos ensayos. El acceso a la información no publicada de los ensayos debe ser abierto y oportuno, para apoyar la toma de decisiones para los pacientes.

**EMA: los datos clínicos que se utilizan para otorgar los permisos de comercialización se publican muchos meses más tarde***Rev Prescrire* 2023; 32 (247): 111Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(3)**Tags:** ensayos pivotales, transparencia en los ensayos clínicos, CSR, Clinical Study Reports, acceso a los datos de los ensayos clínicos

- Estos retrasos incumplen las políticas de transparencia de la EMA.

Desde que la EMA empezó a implementar una nueva política de transparencia en octubre de 2016, ha publicado grandes cantidades de datos de los ensayos clínicos que se han presentado para procesar los permisos de comercialización desde 2015 en adelante [1,2]. La EMA publica estos datos en su página web como “paquetes de datos”: cada uno contiene muchos documentos, incluyendo los informes de los estudios clínicos. La EMA se había comprometido a publicar estos datos durante los 60 días después de haber otorgado un permiso de comercialización [2]. En un estudio publicado en 2021, un grupo de investigadores demostró que los informes de los estudios clínicos constituyen una fuente de datos sobre medicamentos que pueden mitigar el sesgo debido a que algunos datos nunca se informan en la prensa científica o en los registros de ensayos clínicos [3]. En 2022, el mismo grupo intentó determinar si la EMA estaba cumpliendo con su plazo de 60 días para la publicación, centrándose sobre todo en los informes de los estudios clínicos [2].

Los investigadores identificaron 148 paquetes de datos, principalmente relacionados con medicamentos nuevos o nuevas indicaciones, y que incluían 1005 ensayos clínicos. Solo 2 de los 146 paquetes en los que se pudo identificar la fecha en que se otorgó el permiso de comercialización se habían publicado dentro del plazo de 60 días. La mitad de los 144 restantes se habían publicado 510 después, o más, de haber tomado la

decisión sobre la concesión del permiso. El plazo hasta la publicación ha ido aumentando con los años. En agosto de 2018, la EMA anunció que suspendería la publicación de datos clínicos debido a que se mudaba a Ámsterdam, y después por la pandemia de covid-19. Más adelante, solo publicó paquetes de datos de medicamentos para la covid-19 bajo las medidas de transparencia “excepcionales” que se adoptaron para estos medicamentos, con los que logró una mediana de tiempo hasta su publicación de 119 días [2].

Los investigadores consideran que, a pesar de los beneficios que tiene para la salud pública la divulgación de los datos clínicos que se utilizan para procesar los permisos de comercialización, estas largas demoras demuestran que la EMA no se esfuerza por cumplir con sus propias políticas de transparencia [2]. Las observaciones que hicieron estos investigadores independientes corroboran la evaluación que *Prescrire* hizo en 2022, en la que señalamos el deterioro lento pero significativo de la capacidad de la EMA para responder a las solicitudes de datos clínicos, que se obtienen únicamente después de retrasos excesivos y disuasorios [1].

**Referencias**

1. “European Medicines Agency: transparency policy marred by too many failings” *Prescrire Int* 2022; 31 (237): 130-139.
2. Paludan-Müller AS et al. “Substantial delays in clinical data published by the European Medicines Agency. A cross sectional study” *J Clin Epidemiol* 2022; (146): 68-76.
3. “Clinical study reports produced by drug companies: complete access should be guaranteed” *Prescrire Int* 2022; 31 (238): 164-165.

**Participación de la EMA en proyectos de investigación de ciencias reguladoras con múltiples actores: experiencias del personal y de los coordinadores de los proyectos** (*Involvement of the European Medicines Agency in multi-stakeholder regulatory science research projects: experiences of staff members and project coordinators*)

Saesen R, Machado M, Crifo B, Liu L, de Vries C, Herold R, Llinares Garcia J, Huys I.

*Front Med (Lausanne)*. 2023 May 30;10:1181702. doi: 10.3389/fmed.2023.1181702. PMID: 37324145; PMCID: PMC10267977.<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2023.1181702/full> (de libre acceso en inglés)Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2023; 26(3)**Tags:** EMA, ciencias de la regulación, Horizonte 2020, Iniciativa sobre Medicamentos Innovadores, excelencia científica, ciencias reguladoras, coordinadores de investigación, intercambios entre EMA y la academia

**Antecedentes:** La EMA interactúa con diversos actores implicados en el desarrollo de medicamentos, incluyendo investigadores académicos. En los últimos años, la EMA ha colaborado más estrechamente con el mundo académico, por ejemplo, participando en proyectos externos de investigación como los aprobados bajo el programa Horizonte 2020, en general, y los de la Iniciativa sobre Medicamentos Innovadores en particular. El objetivo de este estudio fue evaluar la percepción del valor añadido de la participación de la EMA en estos proyectos, tanto desde la perspectiva de los científicos de la Agencia que participaron como de los coordinadores de los proyectos.

**Métodos:** Se realizaron entrevistas semiestructuradas a los coordinadores de 21 proyectos en curso o recientemente finalizados, en los que participó la EMA, así como a los expertos de la Agencia que contribuyeron a los mismos.

**Resultados:** En total, se entrevistó a 40 personas, de las cuales 23 eran coordinadores de proyectos y 17 personal de la EMA. Aunque la mayoría de los proyectos se atrasaron por la pandemia SARS-CoV-2, los consorcios se adaptaron a las circunstancias y sus miembros seguían esperando cumplir sus objetivos.

El apoyo de la EMA a los proyectos abarcó desde proveer orientación al revisar los documentos y participando en reuniones hasta la creación y difusión de materiales. La frecuencia de la comunicación entre la EMA y los consorcios fue variada.

Los proyectos aportaron resultados diversos, incluyendo medicamentos nuevos o mejorados, estándares metodológicos, infraestructura para la investigación y herramientas educativas.

Todos los coordinadores dijeron que las contribuciones de la EMA a sus proyectos habían mejorado la relevancia científica del trabajo de su consorcio, y los expertos de la EMA consideraron que los conocimientos y resultados de los proyectos eran valiosos, teniendo en cuenta el tiempo que habían invertido

en ellos. Además, los entrevistados destacaron algunas medidas que se podrían adoptar para que los resultados de los proyectos fueran más significativos para la regulación.

**Conclusiones:** La participación de la EMA en proyectos de investigación externos beneficia a los consorcios que los llevan a cabo y apoya la misión de la Agencia de promover la excelencia científica y hacer avanzar la ciencia reguladora.

### ¿Qué factores influyen en que los reguladores de la UE quieran comunicar los problemas de seguridad de los medicamentos relacionados con los inhibidores de SGLT2? Una encuesta en línea

(*What Factors Make EU Regulators Want to Communicate Drug Safety Issues Related to SGLT2 Inhibitors? An Online Survey Study*).

Roldan Munoz S, Postmus D, de Vries ST *et al.*

*Drug Saf* 2023; 46, 243–255 <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01270-4>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (3)

**Tags:** inhibidores de SGLT2, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2, actitud de los reguladores, factores que influyen en la emisión de señales de seguridad para los medicamentos

#### Puntos clave

- Estudios previos han mostrado diferencias en la comunicación de cuestiones relacionadas con la seguridad de los inhibidores de SGLT2 entre las agencias reguladoras de medicamentos.
- En este estudio, las opiniones de los reguladores sobre la necesidad de comunicar los problemas de seguridad se vieron influidas en parte por su nivel de preocupación, que variaba en función de las características del problema de seguridad, así como el sexo, la región, la edad, las creencias sobre los medicamentos y la percepción general del riesgo del regulador.
- Los resultados de este estudio permiten comprender mejor los factores que pueden influir en las decisiones sobre comunicación de riesgos en el sistema europeo, que está fuertemente regulado.

#### Resumen

**Introducción.** Estudios previos han detectado diferencias en la comunicación de cuestiones de seguridad entre las agencias reguladoras de medicamentos.

**Objetivos.** Explorar (1) hasta qué punto las opiniones de los reguladores sobre la necesidad de comunicar los problemas de seguridad relacionados con los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2) podrían estar influidas por su preocupación por el problema de seguridad, y (2) si las preocupaciones de los reguladores podrían estar influidas por ciertas características del problema de seguridad o por las características demográficas y profesionales de los reguladores y sus actitudes.

**Métodos.** Entre abril y junio de 2021 se llevó a cabo un estudio transversal en línea, y se analizaron las puntuaciones que evaluadores clínicos y de farmacovigilancia de la red reguladora de la UE otorgaron a diferentes factores. Se invitó a los reguladores por correo electrónico, y se preguntó a los

participantes sobre su nivel de preocupación y su opinión con respecto a la necesidad de comunicar 12 escenarios definidos en base a cuatro características: reacción adversa a medicamentos, fuente de información, causalidad y frecuencia. Los resultados del primer objetivo consistieron en actualizar el resumen de características del producto (SmPC; sí/no) y el envío de comunicaciones directas a los profesionales sanitarios (DHPC; sí/no). El determinante fue el nivel de preocupación de los reguladores (rango 0-100%). El resultado del segundo objetivo fue el nivel de preocupación de los reguladores, y los determinantes fueron las características del problema de seguridad, las características demográficas y profesionales, y las actitudes de los reguladores (creencias sobre los medicamentos y percepción del riesgo).

**Resultados.** Completaron la encuesta 222 reguladores (64% mujeres; edad media  $46 \pm 10$  años). Dependiendo del escenario, el 54-94% y el 25-74% de los participantes actualizarían el SmPC o enviarían una comunicación a los profesionales de la salud, respectivamente. El nivel de preocupación de los participantes influyó en sus opiniones sobre la necesidad de actualizar el SmPC y enviar la notificación a los profesionales (odds ratio [OR] 13,0; intervalo de confianza [IC] del 95%: 7,8-21,7 y OR 13,6; IC del 95%: 9,5-19,2, respectivamente, por cada aumento del 10% en el nivel de preocupación). Todas las características del problema de seguridad influyeron en el nivel de preocupación. Los participantes más jóvenes, las mujeres y los que trabajaban para agencias de Europa del Este tenían un mayor nivel de preocupación que los participantes de más edad, los hombres y los que trabajaban en otras regiones. Las creencias sobre los medicamentos y la percepción general del riesgo también influyeron en su preocupación.

**Conclusiones.** La opinión sobre la necesidad de comunicar las cuestiones de seguridad se vio influida por la preocupación de los reguladores. La preocupación de los reguladores se vio influida por las características del problema de seguridad, las características demográficas y sus actitudes. La presencia de grupos de expertos que difieren en esos factores garantizaría la incorporación de diversos puntos de vista en las decisiones sobre la comunicación de riesgos.

**Cooperación nórdica más estrecha para aumentar el acceso a los medicamentos pediátricos***(Closer Nordic co-operation regarding more paediatric medicines)*

Publisert: 30 de mayo de 2023

<https://legemiddelverket.no/nyheter/closer-nordic-co-operation-regarding-more-paediatric-medicines>

Una cooperación nórdica más estrecha ¿Podría ayudar a que hubiera más medicamentos pediátricos disponibles en la región nórdica? Esta fue una pregunta clave que hizo el grupo responsable del proyecto que presentó su informe al Consejo de Ministros Nórdicos.

**Mercados pequeños**

Los países nórdicos son mercados pequeños, con pocos pacientes, por lo que resultan relativamente poco atractivos para las empresas farmacéuticas. Consecuentemente, muchos medicamentos aprobados en la UE para la población pediátrica no están disponibles en los países nórdicos, porque no se comercializan o se retiran del mercado. Las empresas respondieron a un cuestionario de la Agencia Noruega de Medicamentos, y sus respuestas confirmaron que las principales razones de la falta de medicamentos para esta población son su baja rentabilidad y los bajos volúmenes de ventas.

Los mayores problemas de disponibilidad afectan a los medicamentos para los niños más pequeños. Por lo tanto, los profesionales de la salud se deben esforzar para acceder a formulaciones pediátricas obteniendo una exención de aprobación y comprándolas en el extranjero, o encontrando formas de administrar el medicamento en la dosis pediátrica correcta. Los medicamentos se utilizan a menudo fuera de su ámbito de uso aprobado, y los profesionales de la salud deben tener conocimientos sólidos y ser muy cuidadosos para evitar errores de medicación.

"A menudo nos preguntan por qué un medicamento aprobado por la UE está en el mercado de Alemania u de otro país nórdico, pero no en Noruega. No podemos obligar a una empresa a abastecer el mercado noruego. Por ello, con este proyecto decidimos estudiar qué podemos hacer como autoridad reguladora para que lleguen más medicamentos pediátricos a toda la región nórdica", afirma la Directora Médica, Siri Wang.

**Cooperación nórdica con una estrategia común**

El grupo del proyecto convino que, aunque los países nórdicos utilizan distintos instrumentos para retener y obtener los medicamentos nuevos que están solicitados, las medidas no parecen ser suficientemente eficaces.

Queremos que los países nórdicos cooperen en materia de medicamentos pediátricos. Hay una serie de áreas en las que podríamos establecer mecanismos prácticos de cooperación, por ejemplo, identificando necesidades comunes de medicamentos, cooperando con respecto a los procesos de aprobación y evaluando incentivos comunes que podrían ser de interés para la industria. Quizá la región nórdica podría constituir un mercado común, con una estrategia común, se pregunta Wang.

**Retos y diferencias**

El sistema y los procedimientos regulatorios de los medicamentos en la UE y en el EEE son complejos. La colaboración entre las estructuras establecidas no se puede llevar a cabo sin facilitadores.

"En nuestro informe hemos identificado una serie de oportunidades. Hay que estudiar con más detalle cómo estrechar la cooperación nórdica", afirma Wang.

Aunque los países nórdicos se caracterizan por ser "mercados pequeños", también existen ciertas diferencias que hacen que la cooperación en algunos ámbitos se deba dejar en manos de otras redes. Por ejemplo, no todas las autoridades reguladoras de medicamentos nórdicas son responsables de fijar los precios ni evalúan si deben estar financiados por el sector público.

**Prospectos digitales y envases nórdicos comunes**

Los cuidadores de niños enfermos suelen ser adultos jóvenes con un alto nivel de alfabetización digital y buen conocimiento del inglés. Además, muchos medicamentos se administran a los niños en un entorno seguro, con frecuencia en los hospitales por profesionales de la salud que rara vez consultan la versión en papel del prospecto.

El requisito actual de producir envases farmacéuticos nacionales, con un prospecto en papel es costoso para la industria farmacéutica. La nueva legislación de medicamentos que ha propuesto la Comisión Europea ofrece a las autoridades nacionales la posibilidad de conceder exenciones. El objetivo es que los países con mercados pequeños puedan aunar esfuerzos y utilizar envases comunes y prospectos digitales. Esto podría ayudar a mejorar la disponibilidad de medicamentos para pequeños grupos de pacientes, como los medicamentos pediátricos.

**Acerca del proyecto:**

El objetivo del proyecto era evaluar la posibilidad de establecer mecanismos de cooperación más estrechos para aumentar el número de medicamentos pediátricos aprobados que se comercializan en los países nórdicos. El Ministerio de Salud y de Servicios de Salud encargó a la Agencia Noruega de Medicamentos que dirigiera el proyecto, financiado por el Consejo de Ministros Nórdicos. El grupo del proyecto estuvo dirigido por la directora médica Siri Wang, que también es la representante de la Agencia Noruega de Medicamentos en el Comité Pediátrico (PDCO) de la EMA.

En relación con el proyecto, la Agencia Noruega de Medicamentos realizó una encuesta para tener una idea más precisa de los incentivos más relevantes y atractivos para las empresas farmacéuticas.

Se establecieron contactos con las autoridades de los cinco países nórdicos en materia de medicamentos pediátricos y se realizó una encuesta para determinar cómo las autoridades facilitan la disponibilidad de medicamentos importantes en mercados pequeños. En otoño de 2022 se celebró un taller en Oslo.

En su informe, el grupo de proyecto identificó una serie de oportunidades de colaboración:

- Intercambio de información sobre los procedimientos de aprobación
- Uso compartido de instrumentos e incentivos con respecto a la industria
- Considerar la elaboración de una lista común de medicamentos pediátricos necesarios
- Establecer un diálogo más estrecho para ver si se debería usar el mismo tipo de envases en los países nórdicos y si se pueden otorgar exenciones al requisito de proveer información sobre el producto en las lenguas nacionales.

Puede leer el informe completo en inglés en este enlace <https://legemiddelverket.no/Documents/Legemiddelangel/Rapporter%20og%20unders%C3%B8kelser/Medicines%20for%20children%20in%20the%20Nordic%20area%20-%20102442%20-%20Full%20report.pdf>

### Reforma de la normativa europea y nacional sobre medicamentos huérfanos para mejorar los resultados en los pacientes con enfermedades raras (*Reforming EU and national orphan drug regulations to improve outcomes for patients with rare diseases*)

Kranz P, McGauran N, Banzi R, Åcenal C, Lotz F, Kaiser T et al.

BMJ 2023; 381 :e072796 doi:10.1136/bmj-2022-072796

<https://www.bmj.com/content/381/bmj-2022-072796>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Regulatoras 2023; 26(3)*

**Tags:** enfermedades huérfanas, designación de medicamentos huérfanos, estudios de superioridad, precios de los medicamentos huérfanos

#### Mensajes clave

- En Europa, el número de autorizaciones de medicamentos nuevos para enfermedades raras (medicamentos huérfanos) ha aumentado considerablemente desde la introducción del Reglamento sobre medicamentos huérfanos de la UE en 2000.
- Cuando se aprueba el medicamento en la Unión Europea, el Reglamento asocia la designación de medicamento huérfano con una etiqueta de beneficio terapéutico añadido, sin exigir

pruebas sólidas, a pesar de que el beneficio terapéutico real de los medicamentos huérfanos a menudo no está claro.

- La designación de medicamento huérfano repercute en las políticas nacionales
- Hay que reformar las normativas nacionales y de la UE sobre medicamentos huérfanos: la concesión de etiquetas de superioridad sólo cuando hay pruebas sólidas incentivaría la generación de evidencia, reduciría los precios de los medicamentos huérfanos y, en última instancia, mejoraría los resultados en los pacientes con enfermedades raras.

### La EMA pone en revisión las reglas de transparencia en ensayos clínicos

*Diario Farma*, 3 de mayo de 2023

<https://diariofarma.com/2023/05/03/la-ema-pone-en-revision-las-reglas-de-transparencia-en-ensayos-clinicos>

La EMA ha abierto una consulta pública para revisar las normas de transparencia para la publicación de información sobre ensayos clínicos enviada a través del Sistema de Información de Ensayos Clínicos (en inglés Clinical Trials Information System CTIS) en la Unión Europea. El plazo para la presentación de ideas y mejoras se mantiene hasta el próximo 28 de junio.

El objetivo de esta consulta pública es, según explica la agencia “estimular la discusión sobre los mejores enfoques posibles para equilibrar la transparencia de los ensayos clínicos con los requisitos de confidencialidad, al tiempo que simplifican las modalidades de uso de CTIS para mejorar la experiencia del usuario y reducir el riesgo de filtraciones de datos”.

En cualquier caso, la referencia para la aportación de nuevos enfoques tendrá como referencia el Reglamento de Ensayos Clínicos (en inglés Clinical Trial Regulation CTR) y la simplificación de las normas, “que tiene por objeto reducir la carga administrativa, pero no supondrá una disminución de la protección de los datos personales y la información comercial

confidencial”. Tras la consulta pública, cualquier revisión de las normas de transparencia se presentará al Consejo de Administración de la EMA para su aprobación e implementación antes de finales de 2023.

La guía provisional sobre la protección de datos personales e información comercialmente confidencial mientras se usan las reglas de transparencia actuales para el CTIS, se modificó tras una consulta pública y está disponible para ayudar a los patrocinadores de ensayos clínicos y a las autoridades a cumplir con las obligaciones establecidas en el CTR. Se espera la finalización de esta guía basada en las reglas de transparencia actuales en el tercer trimestre de 2023.

El CTR, asegura la EMA, “fortalece a Europa como un lugar atractivo para la investigación clínica, al agilizar los procesos para solicitar autorización y supervisión de ensayos clínicos, sin importar dónde se encuentren los patrocinadores de los ensayos clínicos y con qué autoridad nacional competente o comité nacional de ética estén tratando”.



**EMA. Uso de la evidencia de la práctica clínica para apoyar la toma de decisiones regulatoras en la UE - Informe sobre la experiencia adquirida con los estudios dirigidos por las agencias regulatoras entre septiembre de 2021 y febrero de 2023.**  
(*Real-world evidence framework to support EU regulatory decision-making. Report on the experience gained with regulator-led studies from September 2021 to February 2023*)

EMA/289699/2023

<https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/rel-world-evidence-framework-support-eu-regulatory-decision-making-report-experience-gained.pdf> (De libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Regulatoras 2023; 26(3)*

**Tags: DARWIN, RWE, RWD, EMRN, red europea de regulación de medicamentos, Big Data, autoridades nacionales de medicamentos, farmacovigilancia, estudios con datos de la práctica clínica, medicamentos para enfermedades huérfanas, DARWIN-EU**

### Resumen Ejecutivo

La EMA y la red europea para la regulación de medicamentos (*European Medicines Regulatory Network* o EMRN), supervisados por el Grupo Directivo de Grandes Bases de Datos (*Big Data Steering Group* o BDSG), están trabajando para establecer una estrategia sostenible que facilite el uso de la Evidencia de la Práctica Clínica (RWE) y que establezca el valor de su uso en diferentes escenarios regulatorios (Arlett et al., 2022).

Aunque la mayoría de la evidencia de la práctica clínica para uso regulatorio la generan las empresas farmacéuticas, en los últimos años se ha demostrado que los estudios dirigidos por las agencias regulatoras añaden valor, gracias al uso de los Datos de la Práctica Clínica (RWD) para monitorear la seguridad y eficacia de los medicamentos para el covid-19. No obstante, hay que seguir trabajando para integrar mejor los datos y la evidencia de la práctica clínica en la toma de decisiones regulatoras, así como la evidencia procedente de fuentes más establecidas (en particular, los ensayos clínicos aleatorizados controlados).

En 2021, la EMA completó un proyecto piloto que realizó con el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC o *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) para determinar la capacidad de la Agencia para realizar análisis rápidos utilizando una serie de bases de datos que contienen historias médicas electrónicas, con el fin de abordar las lagunas de conocimiento que surgen durante las evaluaciones científicas del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia. A partir de septiembre de 2021, las actividades del proyecto piloto se ampliaron para explorar oportunidades para generar evidencia de la práctica clínica para apoyar las evaluaciones científicas de otros comités y grupos de trabajo, incluyendo al Comité Pediátrico (PDCO o *Paediatric Committee*), el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP o *Committee for Orphan Medicinal Products*), el Comité de Terapias Avanzadas (CAT o *Committee for Advanced Therapies*), así como el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP o *Committee for Medicinal Products for Human Use*) y su Grupo de Trabajo de Asesoramiento Científico (SAWP o *Scientific Advice Working Party*).

Si bien estas actividades piloto siguen en curso en 2023, conforme al segundo plan de trabajo plurianual del Grupo Directivo de Grandes Bases de Datos (2022-2025), este informe hace un recuento de la experiencia adquirida hasta la fecha en realización con los estudios que se hacen con datos de la práctica clínica para satisfacer las necesidades de las agencias regulatoras de la UE, así como de entidades interesadas externas, incluyendo

a los organismos de evaluación de tecnologías de salud (HTA o *health technology assessment*) y las organizaciones que pagan por los medicamentos y servicios de salud. El informe se centra en todos los estudios realizados, además de los que se llevaron a cabo en respuesta a la emergencia de salud pública de covid-19 y la estrategia de impacto de la farmacovigilancia. Se consideraron las tres vías que tiene la EMA para generar evidencia de la práctica clínica: 1) los estudios realizados internamente por un equipo de farmacoepidemiólogos y especialistas en datos de la EMA, que utilizaron seis bases de datos que contienen principalmente historias clínicas de atención primaria de diferentes países europeos; 2) estudios realizados a través del proyecto DARWIN EU®, una red federada de datos, experiencia y servicios, que se estableció en febrero de 2022 y tiene acceso a una creciente lista de socios con datos; y 3) estudios encomendados a una de las ocho organizaciones y consorcios de investigación, a través de los contratos marco de investigación de la Agencia.

El informe abarca el período comprendido entre la recepción de las primeras solicitudes de estudios piloto (septiembre de 2021) y el final del primer año del proyecto DARWIN EU® (7 de febrero de 2022). Durante este espacio de tiempo, se identificaron un total de 61 temas de investigación utilizando datos de la práctica clínica (además de las preguntas de investigación relacionadas con la emergencia de salud pública por covid-19 y la estrategia de impacto de la farmacovigilancia). Esto incluye 44 (72%) solicitudes de estudio sometidas por algunos miembros de los comités científicos de la EMA, el Grupo de Trabajo de Asesoramiento Científico (SAWP), las autoridades nacionales competentes (ANC), o partes interesadas externas o funciones de la EMA. Los 17 estudios restantes (28%) se ofrecieron a los revisores de medicamentos de la EMA y de los estados miembros principales, principalmente como resultado de una selección proactiva por parte de la EMA de determinados procedimientos regulatorios, nuevos o en consideración (por ejemplo, señales y derivaciones).

Se consideró que el estudio era factible en términos de disponibilidad de datos relevantes y de calendario para más de la mitad (36) de estos temas, y aunque los que revisan medicamentos en la EMA y en los principales estados miembros rechazaron seis ofertas de estudio que había hecho la EMA, por considerarlas de poco valor, se procedió a la ejecución de un total de 30 estudios. La mayoría eran estudios descriptivos de cohortes y algunos eran comparativos con análisis más complejos. Los estudios abordaron principalmente las necesidades de investigación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), el Comité Pediátrico (PDCO), el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) y el Grupo de Trabajo de Asesoramiento Científico (SAWP) y se relacionaban con señales de seguridad, informes periódicos actualizados en materia de seguridad a partir de evaluaciones únicas, solicitudes

de planes de investigación pediátrica y exenciones, designaciones de medicamentos huérfanos (su mantenimiento), así como el asesoramiento científico. Hubo una amplia gama de tipos de estudio, incluyendo estudios de seguridad, estudios de uso de medicamentos, estudios de epidemiología de enfermedades y estudios para informar sobre el diseño y la viabilidad de los ensayos clínicos y la gestión clínica.

Al final del periodo que abarca este informe, se habían completado 27 estudios y tres seguían en curso. Reflejando la situación de las tres vías durante el período de revisión, la mayoría de estos estudios se realizaron a través de la vía interna (24 finalizados, 1 en curso) de forma rápida, y la mayoría de los informes de los estudios (19/24, 79%) se entregaron en menos de 90 días a partir de la solicitud inicial. La mayoría de estos estudios utilizaron datos de Alemania, Francia y Reino Unido.

Teniendo en cuenta que los primeros socios de datos del proyecto DARWIN EU® no se incorporaron hasta otoño de 2022, se realizaron otros cuatro estudios a través de este proyecto (dada la capacidad predefinida para estudios en el año 1), y la Agencia contrató con una organización de investigación para hacer un estudio.

Los estudios a través del proyecto DARWIN EU® y el contrato marco fueron menos frecuentes que los estudios internos. Una de las razones principales es que estas vías aún no pueden ofrecer resultados dentro de los plazos que exigen los procedimientos regulatorios, en cuyo contexto surgieron las preguntas de investigación, especialmente si el procedimiento ya está muy avanzado. En el caso de las vías de contratos marco, esto supone una limitación general que se deriva de los requisitos del proceso de contratación. Sin embargo, se espera que el proyecto DARWIN EU® se convierta en una vía más ágil, con mayor capacidad y velocidad, basada en la incorporación de al menos 40 socios de datos para 2025, el uso de un modelo de datos común y la creación de un conjunto de herramientas analíticas que permitan realizar con rapidez estudios de naturaleza similar.

No se consideró factible realizar un estudio para aproximadamente un tercio de los temas de investigación, principalmente porque el medicamento o los medicamentos, y/o el resultado o los resultados de interés no figuraban de forma adecuada en las bases de datos disponibles internamente, junto con el hecho de que no se pudieron utilizar vías alternativas de generación de evidencia de la práctica clínica, debido a las limitaciones de tiempo en los procedimientos. Esto afectó principalmente a estudios en áreas terapéuticas que no se cubren a nivel de atención primaria, a los medicamentos utilizados en entornos especializados y a las enfermedades raras.

En una encuesta realizada a los patrocinadores de la evidencia de la práctica clínica (receptores de los resultados del estudio implicados en todas las etapas relevantes de su realización) para confirmar la utilidad de los estudios que se habían concluido, dos tercios (12/18) de los encuestados consideraron que los resultados fueron útiles para su evaluación. En los casos restantes, los datos, o bien no se consideraron críticos para la evaluación (en comparación con otras evidencias disponibles), o bien hubo limitaciones en el estudio que dificultaron la interpretación de los resultados.

Desde el inicio de los proyectos piloto basados en la evidencia de la práctica clínica en 2022, ha habido un gran número de solicitudes, especialmente por parte del Comité Pediátrico (14 temas de investigación), el Comité de Medicamentos Huérfanos (6 temas) y el Grupo de Trabajo de Asesoramiento Científico (5 temas).

Sin embargo, se identificaron menos temas de investigación para el Comité de Medicamentos de Uso Humano y el Comité de Terapias Avanzadas, y en áreas en las que el uso de la evidencia de la práctica clínica está menos establecido (por ejemplo, no se solicitaron estudios sobre eficacia).

Consecuentemente, la experiencia es aún limitada, lo que llevó a que en 2023 se tomara la decisión de prolongar los proyectos piloto. En 2023, también se prevén estudios piloto para las partes interesadas externas, incluyendo a los organismos de evaluación de tecnologías de salud y organizaciones de pagadores, y el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC o European Centre for Disease Prevention and Control).

En general, nuestra revisión muestra que la forma en que se utiliza la evidencia de la práctica clínica, con sus tres vías de generación de evidencia, es capaz de abordar una amplia gama de preguntas de investigación y apoyar la toma de decisiones en una variedad de contextos y procedimientos regulatorios. En 2022, esto fue particularmente cierto para los temas de investigación relativos a afecciones y medicamentos utilizados en el ámbito de la atención primaria, los cuales constituyeron la mitad de todas las consultas recibidas. A fin de poder abarcar también otros contextos (atención secundaria y terciaria, enfermedades raras, etc.), se necesita un acceso más amplio a fuentes de datos adicionales, más diversos y complementarios, incluyendo datos hospitalarios, de facturas médicas y registros. Del mismo modo, sería deseable disponer de fuentes de datos de otros países europeos para ampliar la representatividad geográfica.

El informe también subraya la necesidad de acelerar la generación de evidencia de la práctica clínica, especialmente cuando no es viable realizar un estudio por la vía interna. Como ya se ha previsto en el proyecto DARWIN EU®, esto se puede lograr aumentando el uso de un modelo de datos común, el desarrollo de un catálogo de análisis de datos estandarizados que se puedan ejecutar fácilmente, la creación de bibliotecas de fenotipos y el uso de paquetes analíticos y cuadros de mando precalculados (*precomputed dashboards*). También es importante identificar con antelación las posibles preguntas de investigación, lo que permitirá llevar a cabo análisis más complejos y, por tanto, más lentos, a pesar de las estrictas limitaciones de tiempo que imponen los procedimientos. Se deberían explorar mejores estrategias para anticipar las necesidades de evidencia de la práctica clínica, incluso antes de hacer una solicitud reguladora, construyendo sobre las actividades de exploración de horizontes y planificación de proyectos de la Agencia, y haciendo uso de las aportaciones de los expertos de la red europea para la regulación de medicamentos y de las secretarías de la EMA.

La investigación utilizando datos de la práctica clínica plantea desafíos únicos y requiere una buena comprensión de los métodos y terminologías asociados, así como un profundo

conocimiento de las características de las fuentes de datos y de la organización del sistema de salud en los distintos países.

Lo mismo se aplica a la interpretación de los resultados de los estudios. En consecuencia, los patrocinadores de la evidencia de la práctica clínica agradecen que los puntos fuertes y las limitaciones de un estudio se discutan a fondo en el informe del estudio. Un mayor esfuerzo por facilitar el acceso a la información relevante sobre las fuentes de datos, la calidad de los datos, y los aspectos metodológicos de los estudios, debería ayudar a lograr una mejor comprensión y aceptación de la evidencia de la práctica clínica como apoyo para las decisiones reguladoras, y tales esfuerzos están previstos en el plan de trabajo del Grupo Directivo de Grandes Bases de Datos. En general, se necesitan herramientas educativas y de gestión del conocimiento para seguir creando capacidad y competencias dentro de la red, como por ejemplo a través del plan de estudios de farmacoepidemiología del Grupo Directivo de Grandes Bases de Datos que se desarrollará a lo largo de 2023 y 2024.

Habrà que esforzarse más por ayudar a identificar posibles temas de investigación en ámbitos en los que el uso de la evidencia de la práctica clínica está menos consolidado. A tal fin, habrá que

mantener una estrecha colaboración con los responsables de la toma de decisiones y otras partes interesadas, ya que ha demostrado ser crucial, no solo para realizar con éxito los estudios, sino también para implementar una estrategia de evidencia de la práctica clínica adecuada a los fines perseguidos. En particular, las interacciones con los grupos de enlace del comité de la evidencia de la práctica clínica (formado por miembros del comité con un interés especial en la evidencia de la práctica clínica) han abierto la oportunidad para involucrarse de forma flexible y sostener un debate detallado sobre las necesidades específicas del comité. Además, la EMA creó recientemente una comunidad interna de evidencia de la práctica clínica como foro para intercambiar conocimientos, y se debería considerar la posibilidad de crear un foro de expertos en evidencia de la práctica clínica de la red europea para la regulación de medicamentos como parte del Grupo de Trabajo de Metodología de las Comunidades Europeas de Expertos Científicos (ESEC o European Scientific Expert Communities) con el mismo propósito.

El resumen ejecutivo del documento original incluye un Cuadro con las lecciones aprendidas y las recomendaciones

### Los ensayos de brazo único como ensayos pivotaes para la autorización de medicamentos en la UE

*(Single-arm trials as pivotal evidence for the authorisation of medicines in the EU)*

EMA, 21 de abril de 2023

<https://www.ema.europa.eu/en/news/single-arm-trials-pivotal-evidence-authorisation-medicines-eu>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

**Tags: ensayos clínicos pivotaes, diseños de ensayos clínicos pivotaes, ensayos clínicos de un solo brazo, ensayos con productos para enfermedades raras, sesgo en los ensayos clínicos**

La EMA ha abierto una consulta pública sobre un documento de reflexión [1] que analiza los conceptos clave para los ensayos clínicos de un solo brazo que se presentan como evidencia pivotal en apoyo de las solicitudes de permisos de comercialización de medicamentos en la Unión Europea (UE). Se trata de la primera guía elaborada por un regulador internacional de medicamentos que articula las consideraciones y los retos asociados a este tipo de ensayos clínicos. Se invita a las partes interesadas a enviar sus comentarios a través de un formulario en línea antes de la medianoche (CET) del 30 de septiembre de 2023.

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), en los que se compara un nuevo tratamiento con un placebo o un tratamiento estándar existente, se suelen considerar el patrón de oro para generar la evidencia que necesitan las autoridades reguladoras para evaluar la eficacia y seguridad de un medicamento nuevo. En los ECA, los pacientes se asignan aleatoriamente al tratamiento activo o al brazo control. Por lo general, en estos ensayos se incluye a un gran número de pacientes, lo que permite generar datos sólidos sobre la eficacia de un tratamiento.

En determinados campos, como en el caso de las enfermedades raras, incluyendo los cánceres raros, donde las poblaciones diana de los nuevos medicamentos suelen ser muy pequeñas, se han sometido solicitudes de permisos de comercialización a la EMA que incluyen datos clínicos que se consideran evidencia pivotal y

proceden de ensayos de un solo brazo. Dado que en un ensayo de un solo brazo no hay un comparador aleatorizado, todos los pacientes del ensayo reciben el tratamiento experimental y sólo se pueden observar los resultados obtenidos con el tratamiento experimental.

El documento de reflexión describe las consideraciones sobre los ensayos de un solo brazo que se presentan como evidencia pivotal para demostrar eficacia en una solicitud de permiso de comercialización. Su objetivo es estimular el debate científico en torno a los conceptos clave y a los retos asociados a los ensayos de un solo brazo, para mejorar su diseño y realización.

El documento de reflexión ha sido adoptado por el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP) con contribuciones del Comité de Terapias Avanzadas (en inglés [Committee for Advanced Therapies](#) CAT), el Grupo de Trabajo de Metodología (en inglés [Methodology Working Party](#) MWP) y el Grupo de Trabajo de Oncología (en inglés [Oncology Working Party](#) ONCWP).

Tras la consulta pública, se analizarán los comentarios de las partes interesadas, y se tendrán en cuenta para redactar el documento final, cuya publicación está prevista para 2024.

#### Referencia

1. Reflection paper [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/reflection-paper-establishing-efficacy-based-single-arm-trials-submitted-pivotal-evidence-marketing\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/reflection-paper-establishing-efficacy-based-single-arm-trials-submitted-pivotal-evidence-marketing_en.pdf)

**Nota de Salud y Fármacos:** El documento aborda las consideraciones relativas al diseño, la planificación, la

realización, el análisis y la interpretación de los resultados derivados de los ensayos de un solo brazo y se puede aplicar a diferentes áreas terapéuticas.

La EMA reconoce que los ensayos de un solo brazo carecen de mecanismos para evitar el sesgo, como un brazo de control concurrente, la asignación aleatoria del tratamiento, la inscripción cegada de los pacientes y el que ni pacientes ni los profesionales de la salud conozcan el tratamiento que recibe el paciente. Por eso es importante utilizar información externa al estudio, que puede incluir conocimientos generales sobre el curso natural de la enfermedad o datos clínicos externos [1].

En estos estudios de un solo brazo es importante tratar de evitar el sesgo en todas las etapas del estudio, desde el diseño hasta la comunicación de los resultados [1].

También se aconseja que el diseño de los estudios se haga de acuerdo con algunas de las siguientes guías: la guía E8 (R1) del Consejo Internacional de Armonización (ICH) sobre

consideraciones generales para estudios clínicos, la norma ICH E9 sobre principios estadísticos de los ensayos clínicos, la adenda ICH E9 (R1) sobre estimandos y análisis de sensibilidad en ensayos clínicos, y la norma ICH E10 sobre elección del grupo de control en ensayos clínicos [1].

En EE UU, en 2021, casi la mitad de las 76 primeras autorizaciones de determinados tipos de medicamentos contra el cáncer se concedieron en base a los resultados de ensayos no aleatorizados de un solo brazo que utilizaron criterios de valoración indirectos, según los autores de un artículo de la FDA publicado en el *New England Journal of Medicine* [2].

#### Referencias

1. Eglovitch JS, EMA addresses considerations for single-arm trials. *Regulatory News*, 21 April 2023 <https://www.raps.org/News-and-Articles/News-Articles/2023/4/EMA-addresses-considerations-for-single-arm-studie>
2. Beaver JA, Pazdur R. "Dangling" Accelerated Approvals in Oncology. *N Engl J Med*. 2021 May 6;384(18):e68. doi: 10.1056/NEJMp2104846. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33882220.

### Documento de recomendaciones sobre los elementos descentralizados en los ensayos clínicos

(*Recommendation paper on decentralised elements in clinical trials*)

EMA, diciembre de 2022

[https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-03/mp\\_decentralised-elements\\_clinical-trials\\_rec\\_en.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-03/mp_decentralised-elements_clinical-trials_rec_en.pdf)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

**Tags:** Tags: modernización de los ensayos clínicos, tecnología digital para captar datos de salud, ensayos clínicos descentralizados

#### Introducción

Los ensayos clínicos con medicamentos incluyen cada vez más procedimientos que se realizan fuera de los "centros de ensayos clínicos" tradicionales, un concepto que se suele denominar descentralización. Además, cada vez utilizan más las herramientas digitales. La pandemia de covid-19 puso de manifiesto la importancia y la utilidad de las herramientas digitales y los procedimientos descentralizado en los ensayos clínicos. La guía para la implementación de ensayos clínicos durante la pandemia covid-19 aportó recomendaciones que incluían en el proceso del consentimiento informado, la distribución de los productos en investigación y en su supervisión. Esta guía ha sido específica para la crisis que la covid-19 causó a los sistemas de salud en la Unión Europea (UE)/Espacio Económico Europeo (EEE) y será revocada cuando se decida que el impacto que causó la covid-19 en la UE/EEE ha concluido.

El contexto que hemos mencionado pone de manifiesto la necesidad de hacer nuevas recomendaciones sobre la introducción de elementos descentralizados en los ensayos clínicos en la UE/EEE, independientemente de cualquier crisis sanitaria, y teniendo en cuenta que en la actualidad hay pocas guías nacionales. El objetivo de este documento de recomendaciones es abordar esta necesidad. La intención es facilitar el uso de elementos descentralizados en los ensayos clínicos en la UE/EEE. No obstante, se debe garantizar cierto nivel de seguridad a los participantes en los ensayos, así como a la protección de sus derechos y su dignidad. Además, se debe garantizar la confiabilidad de los datos para su publicación y presentación para la toma de decisiones regulatoras.

Se reconoce que algunos elementos descentralizados de los ensayos clínicos se han adoptado desde hace tiempo y que no es probable que todos ellos tengan un impacto significativo en la validez científica, la integridad de los datos, la relación beneficio-riesgo o la protección de los derechos de los participantes en el ensayo. Si un elemento descentralizado se ha identificado como un factor crítico para la calidad, tal como se define en la norma E8 del Consejo Internacional de Armonización de los Requisitos Técnicos para los Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH), se debe adoptar una estrategia proporcionada al riesgo y adaptada al riesgo de los participantes en el ensayo, a la integridad de la investigación realizada y al riesgo relacionado con la confiabilidad de los resultados del ensayo. Esto está en consonancia con las recomendaciones sobre estrategias proporcionales al riesgo en los ensayos clínicos del grupo de expertos en ensayos clínicos para la implementación de la Regulación (UE) n° 536/2014.

El documento de recomendaciones se refiere a las funciones y responsabilidades del patrocinador y del investigador, al consentimiento informado electrónico, a la entrega del medicamento en investigación, a las actividades-relacionadas con el ensayo que se harán en el domicilio, la gestión de datos y la supervisión durante el ensayo clínico descentralizado. En el apéndice se ofrece una visión general de las disposiciones nacionales vigentes en cada Estado miembro en relación a estos temas. Cabe señalar que el apéndice de disposiciones nacionales es meramente orientativo, ya que no es factible ofrecer una visión completa de todos los escenarios de aplicación de elementos descentralizados en un ensayo clínico. Queda a discreción del estado miembro implicado en la evaluación de un ensayo clínico determinar si el uso de determinados elementos descentralizados es aceptable para un ensayo clínico específico.

Se anima a los patrocinadores a solicitar asesoramiento científico a través del Grupo de Trabajo de Asesoramiento Científico (en inglés Scientific Advice Working Party SAWP)] de la EMA, o a través de las autoridades nacionales competentes [asesoramiento científico nacional o nacional simultáneo (en inglés National or Simultaneous National Scientific Advice SNSA)] en relación con el uso de elementos descentralizados específicos, especialmente sobre elementos descentralizados en los que la experiencia y las pruebas de su impacto pueden ser limitadas. Los patrocinadores también pueden solicitar un dictamen consolidado a través del Grupo de Coordinación de Ensayos Clínicos (en inglés Clinical Trials Coordination Group CTCG) para las cuestiones normativas de impacto general no relacionadas con un ensayo específico.

Este documento de recomendaciones se generó como parte de la acción prioritaria 8 "Orientaciones metodológicas" de la iniciativa ACT EU de la Comisión Europea (CE), los Jefes de las

Agencias de Medicamentos (en inglés Heads of Medicines Agencies HMA) y la EMA.

Se redactó en colaboración entre el Grupo de Coordinación de Ensayos Clínicos (en inglés Clinical Trial Coordination Group CTCG) de la HMA, el Grupo de Expertos en Ensayos Clínicos (en inglés Clinical Trial Expert Group CTEG) de la Comisión Europea y el Grupo de Trabajo de Inspectores de BPC de la EMA (GCPIWG).

Incluye las perspectivas de la Red Europea de Regulación de Medicamentos (en inglés European Medicines Regulatory Network EMRN), así como perspectivas de representantes de pacientes y profesionales de la salud.

Dados los rápidos avances en el campo de la clínica descentralizada, se espera que este documento vaya cambiando a medida que se acumulan más conocimientos y experiencias.

**Guía sobre la investigación clínica de medicamentos para tratar o prevenir la diabetes mellitus**  
(*Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus*)

EMA, 22 de junio de 2023  
CPMP/EWP/1080/00 Rev.2

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus-revision\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus-revision_en-0.pdf)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

### Resumen ejecutivo

Esta guía pretende abordar la posición reguladora de la UE sobre los principales temas del desarrollo clínico de nuevos medicamentos para el tratamiento o la prevención de la diabetes tipo 1 y tipo 2.

La última revisión es principalmente una actualización de la sección de seguridad y hace referencia a la seguridad cardiovascular (CV) (en referencia al documento de reflexión sobre la evaluación del perfil de seguridad cardiovascular de los medicamentos), pero también se han actualizado las recomendaciones relativas a los estímulos, los requisitos para las indicaciones en monoterapia, los estudios en niños, los preparados de insulina de alta potencia, las definiciones de hipoglucemia y el desarrollo de tratamientos orales para pacientes con diabetes de tipo 1. Además, se han introducido cambios de redacción.

**Nota de Salud y Fármacos:** En mayo de 2023, la FDA también emitió una guía para los ensayos clínicos para tratar la diabetes, que hace hincapié en los criterios de valoración. Diabetes Mellitus: Efficacy Endpoints for Clinical Trials Investigating Antidiabetic Drugs and Biological Products (mayo 2023) <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/diabetes-mellitus-efficacy-endpoints-clinical-trials-investigating-antidiabetic-drugs-and-biological>

Prescrire respondió a una consulta de la EMA [1] sobre su guía [2] con los siguientes comentarios.

En la respuesta de Prescrire a esta consulta, destacamos que el objetivo principal del tratamiento de los pacientes con diabetes de tipo 2 es prevenir o retrasar las complicaciones clínicas de la diabetes, incluyendo las complicaciones a largo plazo [3].

En opinión de Prescrire, todo nuevo medicamento autorizado en la Unión Europea, sea cual sea su indicación, debe haber demostrado que representa un avance terapéutico, con el fin de ofrecer a los pacientes afectados una atención de mejor calidad que la ya disponible.

En una indicación como la diabetes de tipo 2, sólo se puede demostrar que un nuevo medicamento representa un avance terapéutico en comparación directa con un tratamiento estándar, utilizando criterios de valoración clínicos. La comparación con el placebo debe seguir siendo la excepción, ya que no sería ético negar a los pacientes un tratamiento eficaz cuando existe.

También es importante que todos los fármacos nuevos se evalúen en al menos dos ensayos clínicos aleatorizados a doble ciego, para limitar el impacto de cualquier posible sesgo en un ensayo individual.

### Referencias

1. Rev Prescrire April 2023 Volume 43 N° 474 • Page 305
2. EMA "Reflection paper on data required in confirmatory studies of medicinal products for the treatment of type 2 diabetes" 10 May 2022: 7 pages.
3. Prescrire Editorial Staff "Submission of comments on 'Reflection paper on data required in confirmatory studies of medicinal products for the treatment of type 2 diabetes' (EMA/240473/2022)" 30 August 2022: 10 pages.

España. **Características de las alertas de seguridad de los medicamentos emitidas por la Agencia Española de Medicamentos**  
(*Characteristics of drug safety alerts issued by the Spanish Medicines Agency*)

Eva Montané, Javier Santesmases

*Front. Pharmacol.* 2023 14:1090707. doi: 10.3389/fphar.2023.1090707 En <http://bit.ly/3jHeQ1f> Acceso libre en inglés

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

**Tags:** AEMPS, alertas de seguridad, RAM, hepatitis, malformaciones congénitas, antineoplásicos, inmunomoduladores

**Objetivos:** Describir las características de las alertas de seguridad de los medicamentos que ha emitido la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) y el Sistema Español de Farmacovigilancia durante 7 años y medidas reguladoras que generaron.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de las alertas de seguridad a los medicamentos publicadas en la web de la AEMPS entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2019. Se excluyeron las alertas no relacionadas con medicamentos y las dirigidas a pacientes y no a los profesionales de la salud.

**Resultados:** Durante el periodo de estudio se emitieron 126 alertas de seguridad, se excluyeron 12 por no estar relacionadas con medicamentos o por dirigirse a pacientes, y otras 22 porque duplicaban alertas previas. Las 92 alertas restantes informaron sobre 147 reacciones adversas a medicamentos (RAM) que involucraron a 84 medicamentos. La fuente de información que

con mayor frecuencia activó una alerta de seguridad fue la notificación espontánea (32,6 %). Cuatro alertas (4,3%) abordaron específicamente problemas pediátricos.

El 85,9% de las alertas eran por RAM que se consideraron graves. Las RAM más frecuentes fueron hepatitis (siete alertas) y malformaciones congénitas (cinco alertas), y los fármacos involucrados con mayor frecuencia fueron los antineoplásicos e inmunomoduladores (23%). A 22 (26,2%) de los medicamentos involucrados se les dio “un seguimiento adicional”. Las acciones reguladoras indujeron cambios en el Resumen de Características del Producto en el 44,6% de las alertas, y en ocho casos (8,7%) ocasionaron su retirada del mercado por tener una relación beneficio/riesgo desfavorable.

**Conclusión:** Este estudio aporta una visión general de las alertas de seguridad de medicamentos emitidas por la Agencia Española de Medicamentos durante un período de 7 años, y destaca la contribución de la notificación espontánea de RAM y la necesidad de evaluar la seguridad de los medicamentos a lo largo del ciclo de vida.

España. **La AEMPS informa de la aprobación por el Consejo de Ministros del nuevo Real Decreto de Productos Sanitarios**  
AEMPS, 21 de marzo de 2023

<https://www.aemps.gob.es/informa/el-consejo-de-ministros-aprueba-el-nuevo-real-decreto-de-productos-sanitarios/>

- La AEMPS informa de la aprobación por el Consejo de Ministros del nuevo Real Decreto de Productos Sanitarios
- El texto sigue la línea del Reglamento UE 2017/745 en lo que respecta a la protección de la salud, la transparencia y el impulso de la innovación
- Se desarrollan los aspectos de la legislación nacional que el Reglamento deja a la regulación de los Estados miembros, como la fabricación en centros sanitarios o el reprocesamiento

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa que en el día de ayer, 20 de marzo, el Consejo de Ministros aprobó el texto del nuevo Real Decreto de Productos Sanitarios.

La reglamentación europea de productos sanitarios, a través del Reglamento (UE) 2017/745, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, estableció un nuevo marco normativo sólido, transparente, previsible y sostenible para los productos sanitarios, que garantiza un alto nivel de seguridad y de protección de la salud de pacientes y usuarios. Además ha servido de marco normativo para impulsar, a nivel europeo, la innovación y los intereses de las pequeñas y medianas empresas que desarrollan sus actividades en este sector.

Si bien este reglamento, es de aplicación directa en todos los países de la Unión Europea (UE), hay varios aspectos que deja a la regulación de cada Estado miembro. Con esta finalidad se ha

elaborado este real decreto, que concreta cuestiones tan relevantes como:

- La determinación de la autoridad competente a efectos del Reglamento (UE) 2017/745 y la fijación del régimen lingüístico.
- La fabricación de productos para su uso en el propio centro sanitario (comúnmente denominado “in house”).
- El reprocesamiento de productos de un solo uso y su utilización.
- El registro de comercialización.
- Los productos sujetos a prescripción.
- La autorización de las investigaciones clínicas.
- Obligaciones de vigilancia y control del mercado.
- Requisitos de comercio exterior.

El texto, al mismo tiempo, deroga la normativa anterior -es decir, el Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre y el Real Decreto 1616/2009, de 26 octubre- con las excepciones recogidas en las disposiciones transitorias y en la disposición derogatoria de la norma.

A lo largo del proceso de redacción y aprobación del texto e independientemente del propio trámite de información pública, la AEMPS ha ido informando a los principales sectores implicados de los aspectos regulados en el Real Decreto. No obstante, la

Agencia organizará una jornada informativa para la presentación oficial del nuevo Real Decreto. La invitación para asistir y la información para la inscripción a esta jornada se publicará en la página web de la AEMPS.

### España **La AEMPS lanza una nueva versión de la aplicación para la gestión de importaciones de medicamentos de uso humano registrados en España e importaciones y exportaciones de hemoderivados, vacunas, alérgenos y certificados de productos farmacéuticos**

AEMPS, MUH, 12/2023, 8 de junio de 2023

<https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-lanza-una-nueva-version-de-la-aplicacion-para-la-gestion-de-importaciones-de-medicamentos-de-uso-humano-registrados-en-espana-e-importaciones-y-exportaciones-de-hemoderivados-vacunas-alerge/?lang=en>

- La aplicación, que entra en funcionamiento hoy, facilita y mejora estas gestiones
- IMH permite la gestión directa del pago de la tasa de emisión de los certificados de productos farmacéuticos

Con motivo de los procesos de mejora y actualización de sus aplicaciones telemáticas, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha lanzado la nueva versión de la aplicación IMH, que facilita las gestiones de importaciones de medicamentos de uso humano registrados en España y las importaciones y exportaciones de hemoderivados, vacunas, alérgenos y certificados de productos farmacéuticos (CPP). El resto de exportaciones de medicamentos de uso humano se realizan desde la aplicación **Labofar**. Esta versión, que entra en funcionamiento hoy, aportará las siguientes mejoras:

- Mayor facilidad de acceso.
- Interfaz más intuitiva.
- Gestión directa del pago de la tasa de emisión de los CPP, que ahora se realizará desde la propia aplicación IMH, sin necesidad de trasladarse a la aplicación de tasas como anteriormente.
- Modificación en el acceso de las personas usuarias, detallada más abajo.

Las solicitudes realizadas en la anterior aplicación mantienen su validez y podrán ser consultadas y gestionadas (en caso de no estar finalizadas) desde la nueva aplicación.

#### **Modificación en el acceso**

El acceso a la aplicación es nominal, por lo que las personas usuarias no podrán continuar accediendo como hasta ahora y deberán realizar un registro como nuevos usuarios. Para ello, tendrán que enviar un correo electrónico a [imh@aemps.es](mailto:imh@aemps.es) y aportar los siguientes datos:

- Nombre y apellidos de la persona que accederá a la aplicación.
- NIF de la persona que accederá a la aplicación, en caso de ser de nacionalidad española. Si la persona es extranjera deberá indicar el tipo de identificador que proporciona junto con el país donde fue expedido.
- Correo electrónico: es necesario disponer de una cuenta de correo personal y se recomienda que esté asociadas al laboratorio.
- CIF/NIF/VAT de los laboratorios a los que representará (en caso de ser extranjeros se deberá indicar, además, el país).
- Razón social del o los laboratorios.

### España. **La AEMPS arranca la segunda fase del proyecto para eliminar el prospecto en papel de los medicamentos de ámbito hospitalario**

AEMPS, 22 de junio de 2023

<https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-arranca-la-segunda-fase-del-proyecto-para-eliminar-el-prospecto-en-papel-de-los-medicamentos-de-ambito-hospitalario/#>

- Tras los buenos resultados obtenidos en la primera fase del piloto, se pone en marcha la segunda, que incluye nuevas presentaciones de medicamentos
- Los fármacos que formarán parte de esta iniciativa deberán ser de administración exclusivamente hospitalaria sin que exista, en ningún caso, la posibilidad de ser administrados por el paciente o la persona cuidadora

- El objetivo es impulsar el acceso a la información electrónica de estos medicamentos en un ámbito en el que el uso del prospecto en papel es muy limitado

La utilización del prospecto en formato papel de los medicamentos de ámbito hospitalario es muy escasa, ya que esta información está disponible a través del Centro de Información Online de Medicamentos Autorizados (CIMA). Por ello, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) implantó en enero de 2022 un proyecto piloto para

impulsar el acceso a la información electrónica de estos medicamentos y eliminar el prospecto de papel.

Un año después, tras la puesta en marcha del piloto en un pequeño grupo de medicamentos, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) ha enviado una encuesta a los servicios de farmacia de un número de hospitales seleccionados que han valorado el grado de satisfacción de esta iniciativa en un 4,75 sobre 5, además de afirmar que en la práctica totalidad de los casos, ni los pacientes ni los profesionales sanitarios solicitan el prospecto en papel.

Tras estos resultados, la AEMPS ha impulsado junto con la SEFH, y en coordinación con la Vocalía de Hospitales del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), y una serie de compañías farmacéuticas mayoritariamente integradas en Farmaindustria y la Asociación Española de Medicamentos Genéricos (AESEG), la segunda fase del proyecto piloto sobre el acceso a la información electrónica de medicamentos de ámbito hospitalario y supresión del prospecto en papel. Esta iniciativa, que tendrá una duración de un año desde la publicación de esta nota informativa y se implementará de forma progresiva, contará con nuevas presentaciones de medicamentos (ver Anexo I) que, en ningún caso, serán administrados por el paciente o la persona cuidadora.

La SEFH volverá a realizar una valoración, en este caso definitiva, un año después de su aplicación y la AEMPS informará del resultado final del proyecto piloto sobre el acceso a la información electrónica de medicamentos de ámbito hospitalario y supresión del prospecto en papel.

Se informa a todos los hospitales de que, por razones logísticas y de producción, y para asegurar en todo momento el correcto abastecimiento a todos los hospitales del país de los medicamentos participantes en el proyecto piloto, la puesta en el mercado y distribución de los mismos, tanto a los hospitales que participen en el piloto como a los que no lo hagan, podrá hacerse con envases con y sin prospecto en papel.

Para consultar la información de los medicamentos que forman parte de este proyecto piloto, los servicios de farmacia de los hospitales podrán acceder al prospecto disponible en CIMA, a través de un código Datamatrix no serializado que figurará en el acondicionamiento primario de los envases.

bibliografía de interés

Herranz-Alonso A, Delgado-Sánchez O, Santamartina-Conde A, López de la Rica-Manjavacas. Puesta en marcha del primer proyecto piloto "prospecto electrónico" (ePIL) en medicamentos del ámbito hospitalario en España. *Farm Hosp.* 2022;46(2):49-50.

## El Reino Unido tiene una nueva ley de ensayos clínicos que prioriza la transparencia: una ley a imitar en América Latina Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

**Tags:** ley de ensayos clínicos en el Reino Unido, transparencia en los ensayos clínicos, leyes modelo para los ensayos clínicos, MHRA, multas por incumplir la regulación

Si bien hace 10 años, cuando se lanzó la campaña AllTrials para lograr el registro y la comunicación de los resultados de todos los ensayos clínicos, ni la industria ni los editores de revistas estaban convencidos de esta necesidad, ahora, el Reino Unido es el líder mundial en transparencia de los ensayos clínicos, y seguirá ocupando esa posición si se aplica la ley que se acaba de aprobar, afirma un artículo publicado en el *British Medical Journal* (BMJ) [1] que resumimos a continuación.

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos para la Salud (en inglés The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency MHRA) realizó recientemente una consulta sobre la nueva legislación en materia de ensayos clínicos, que incluye planes para exigir el registro prospectivo de los ensayos y la comunicación de los resultados en un plazo de 12 meses, incluyendo el deber de informar directamente a los participantes en los ensayos. El 90% de los que respondieron a la consulta están a favor de estas medidas, que solo afectan a los ensayos clínicos con medicamentos. Además, los que incumplan la norma no podrán iniciar otros ensayos clínicos.

El éxito de esta nueva ley dependerá de su implementación. Los reguladores tendrán que demostrar que están dispuestos a aplicar las sanciones por incumplimiento. La MHRA y la Autoridad de Investigación en Salud (en inglés The Health Research Authority HRA) deberán rechazar lo antes posible las solicitudes de los

patrocinadores de ensayos que hayan incumplido previamente sus obligaciones de notificación y prepararse para tomar posturas públicas ante nuevos incumplimientos. De no hacerlo, sucederá lo mismo que ha ocurrido en la Unión Europea y EE UU, donde muchos ensayos clínicos se notifican con retraso o no se notifican, porque no se imponen sanciones a quienes violan la norma.

Para lograr que se aplique la ley, se requieren normas claras (dónde se deben registrar, qué resultados son aceptables y cuándo deben estar disponibles) y se deben hacer auditorías periódicas. Trialstracker.net permite realizar auditorías, y la HRA provee información general sobre los niveles de transparencia, aunque no publica estadísticas de cumplimiento de patrocinadores individuales. Los autores consideran que el HRA debería "nombrar y avergonzar" a los incumplidores.

Dado que el Reino Unido no tiene un registro público nacional, se tendrá que rastrear a los ensayos británicos a través de múltiples registros como el 'International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN) y ClinicalTrials.gov. Es deseable armonizar las normas del Reino Unido, EE UU y la Unión Europea con el fin de minimizar la duplicación de requisitos o imponer requisitos contradictorios para los ensayos multinacionales.

### Fuente original

- DeVito N J, Goldacre B. New UK clinical trials legislation will prioritise transparency. *BMJ* 2023; 382 :p1547 doi:10.1136/bmj.p1547 <https://www.bmj.com/content/382/bmj.p1547>



Reino Unido. **La MHRA y Genomics England lanzarán un recurso pionero para comprender mejor cómo influye la composición genética en la seguridad de los medicamentos.** (*MHRA and Genomics England to launch pioneering resource to better understand how genetic makeup influences the safety of medicines*)

*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 25 de mayo de 2023*

<https://www.gov.uk/government/news/mhra-and-genomics-england-to-launch-pioneering-resource-to-better-understand-how-genetic-makeup-influences-the-safety-of-medicines>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

**Tags:** farmacogenética, reacciones adversas a medicamentos prevenibles, genómica y reacciones adversas, biobancos, biobancos de tarjeta amarilla, RAM, prevenir las reacciones adversas a medicamentos, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica

Hoy, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA o *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) ha anunciado que será el primer organismo regulador de la seguridad de los medicamentos en el mundo que establecerá su propio "biobanco" genético, que se pondrá en marcha el 1 de junio de 2023.

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA), en colaboración con Genomics England, establecerá un recurso para la investigación genética, conocido como "biobanco", para comprender mejor cómo la composición genética de un paciente puede influir en la seguridad de los medicamentos que consuma.

El biobanco de la Tarjeta Amarilla [1], que contendrá datos genéticos y muestras de pacientes, funcionará junto con la Tarjeta Amarilla [2] de la MHRA, en lugar donde se informan las sospechas de efectos secundarios y eventos adversos relacionados con medicamentos y dispositivos médicos. Este recurso forma parte de una visión a largo plazo para estrategias de medicina más personalizada, ya que los científicos utilizarán el repositorio de información genética del biobanco para determinar si el efecto secundario de algún medicamento se debe a un rasgo genético específico. A su vez, esto permitirá que los médicos emitan algunas prescripciones utilizando pruebas rápidas de detección, para que cada paciente del Reino Unido reciba la medicación más segura en función de su composición genética.

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) [3], o los efectos secundarios, siguen siendo una carga importante para el Servicio Nacional de Salud de Inglaterra y representan uno de cada 16 ingresos hospitalarios. Comprender el mecanismo subyacente a una reacción adversa facilitaría el desarrollo de estrategias para hacer análisis farmacogenéticos, como las pruebas de detección, que se obtienen gracias a la información procedente del biobanco de la Tarjeta Amarilla. Estas estrategias, a su vez, ofrecerán la oportunidad de prevenir las reacciones adversas a los medicamentos en lugar de combatirlos.

El programa piloto del biobanco comenzará oficialmente el 1 de junio de 2023 y el reclutamiento de participantes se iniciará más tarde, el 1 de septiembre. La secuenciación del material genético de los participantes comenzará en la primavera de 2024, y los resultados iniciales de la investigación del programa piloto se publicarán en 2025. Genomics England [4] prestará apoyo a la MHRA con la secuenciación y el almacenamiento del material genético, mediante el uso de su infraestructura bien establecida y segura.

La fase piloto comenzará con un medicamento llamado alopurinol y las reacciones cutáneas graves poco frecuentes relacionadas con el mismo, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET). Los demás temas de la fase piloto se confirmarán a su debido tiempo.

Una enfermera visitará el domicilio de los pacientes que participen y les tomará una muestra de sangre que se añadirá al biobanco y se secuenciará. Los datos de los participantes se anonimizarán y se incorporarán en un entorno de investigación seguro [5], dirigido y gestionado por Genomics England.

Más adelante se facilitará más información sobre cómo participar. Los interesados en participar deben visitar la página del biobanco de la Tarjeta Amarilla [6]. A las personas que hayan enviado previamente un informe de Tarjeta Amarilla relacionado con los temas piloto también se les preguntará si desean participar. En los casos en que un profesional de la salud haya informado en nombre de un paciente, se le podrá pedir que ayude a ponerse en contacto con el paciente afectado para ver si desea participar.

La Dra. June Raine, Dama Comendadora de la Orden del Imperio Británico (DBE) y directora ejecutiva de la MHRA, dijo lo siguiente: "Nos entusiasma el próximo lanzamiento del biobanco de la Tarjeta Amarilla, que demuestra que estamos a la vanguardia absoluta de la innovación en el monitoreo de la seguridad de los medicamentos".

"Casi un tercio de las reacciones adversas a los medicamentos se podrían evitar con la introducción de pruebas genéticas".

"El biobanco nos ayudará a avanzar hacia nuestro objetivo de la medicina personalizada, que, cuando se consiga, significará que cada paciente del Reino Unido recibirá el medicamento más seguro, basado en su composición genética".

"Esto tiene el potencial de transformar nuestras actividades de vigilancia de la seguridad, lo que nos permite satisfacer una necesidad real, mediante el uso de datos de gran calidad sobre los pacientes para reducir los efectos secundarios de los medicamentos".

El profesor Matt Brown, director científico de Genomics England, dijo lo siguiente:

"Estamos encantados de iniciar esta asociación transformadora con la MHRA, a medida que profundizamos en la genómica de las reacciones adversas graves a los medicamentos".

"Muchas de estas reacciones se deben, en parte, a factores de riesgo genéticos subyacentes, lo que aumenta en gran medida la vulnerabilidad de un individuo".

"Al unir fuerzas con la MHRA, estamos preparados para entender mejor estas influencias genéticas —descubrimientos que serán vitales si queremos aprovechar el poder de la genómica para proteger proactivamente a los pacientes de estos daños—."

"Juntos, esperamos que este sea el primer paso para redefinir el futuro de la seguridad de los medicamentos".

En palabras de Steve Barclay, secretario de Salud y Asistencia Social:

"Las reacciones adversas a los medicamentos suponen una enorme carga para el Servicio Nacional de Salud de Inglaterra, ya que cuestan al servicio de salud más de £2.000 millones al año, por lo que es crucial que abordemos este problema, nos ayudará a reducir las listas de espera y conseguirá que los pacientes reciban la atención personalizada que necesitan".

"Conocer mejor nuestro ADN puede transformar los resultados para los pacientes, al mejorar los tratamientos y acelerar el diagnóstico de afecciones como el cáncer y las enfermedades raras".

"Estamos respaldando programas de investigación con £175 millones, como este biobanco, que aprovechará las capacidades genómicas del Reino Unido para ayudar a que los pacientes reciban medicamentos seguros y eficaces".

### Más información

La farmacogenética es un campo de investigación que estudia cómo afectan los genes de una persona a la seguridad de los medicamentos que consumen, para así ayudar a los profesionales de salud a elegir la prescripción y las dosis adecuadas para cada paciente.

La Biblioteca Nacional de Investigación Genómica del Reino Unido [7] (National Genomic Research Library) ofrece un

entorno de investigación seguro con datos anonimizados, genómicos y de salud, gestionado por Genomics England.

La Red Canadiense de Farmacogenómica para la Seguridad de los Medicamentos (Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety) es una red de vigilancia activa que abarca todo Canadá que identifica pacientes con reacciones adversas a los medicamentos (RAM) y que coordina la recogida de datos y la investigación.

El Biobanco del Centro de Medicina Personalizada de Colorado [8] (*Colorado Center for Personalized Medicine Biobank*) en EE UU tiene su sede en la Universidad de Colorado y realiza investigaciones para propiciar la medicina personalizada.

### Referencias

1. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Biobank. Yellow Card | Making medicines and medical devices safer. (n.d.). <https://yellowcard.mhra.gov.uk/biobank>
2. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Welcome to the Yellow Card reporting site. Yellow Card | Making medicines and medical devices safer. (n.d.). <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>
3. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Side effects (adverse drug reactions). Yellow Card | Making medicines and medical devices safer. (n.d.). <https://yellowcard.mhra.gov.uk/sideeffects>
4. Powering genomic medicine, together. Genomics England. (n.d.). <https://www.genomicsengland.co.uk/>
5. Enabling scientific discovery and accelerating it into patient care. Genomics England. (n.d.). <https://www.genomicsengland.co.uk/research/research-environment>
6. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Biobank. Yellow Card | Making medicines and medical devices safer. (n.d.-b). <https://yellowcard.mhra.gov.uk/biobank>
7. How your data is used. Genomics England. (n.d.). <https://www.genomicsengland.co.uk/research/research-environment>
8. The Biobank: Discover the Possibilities of Personalized Medicine. University of Colorado Anschutz Medical Campus (n.d.). <https://medschool.cuanschutz.edu/cobiobank>

## La MHRA anuncia nuevas vías de reconocimiento con siete socios internacionales para facilitar el acceso seguro a nuevos medicamentos

(MHRA announces new recognition routes to facilitate safe access to new medicines with seven international partners)  
Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 26 de mayo de 2023

<https://www.gov.uk/government/news/mhra-announces-new-recognition-routes-to-facilitate-safe-access-to-new-medicines-with-seven-international-partners>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

### Tags: confianza reguladora, reliance, acelerar la aprobación de los medicamentos

Las nuevas vías de reconocimiento abren nuevas opciones para que la MHRA (Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios o *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) permita que los medicamentos más innovadores lleguen a los pacientes británicos más rápidamente, aprovechando la experiencia y la capacidad de decisión de los socios reguladores de confianza.

Hoy, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios ha anunciado que se establecerán nuevas vías reguladoras para el reconocimiento de medicamentos, valiéndose de las aprobaciones de Australia, Canadá, la Unión Europea, Japón, Suiza, Singapur y EE UU.

Esto significa que los pacientes tendrán acceso a medicamentos seguros y eficaces, que otros socios reguladores de confianza han aprobado en distintos países. Las nuevas vías de reconocimiento a nivel internacional se sumarán a la vía para medicamentos innovadores de la MHRA, que integra el asesoramiento regulatorio previo con el asesoramiento en materia de evaluación de tecnologías salud.

Estas vías de reconocimiento, que se han visto facilitadas por las asociaciones internacionales existentes —como las que se han creado a través del Consorcio por el Acceso y el Proyecto Orbis (Access Consortium and Project Orbis)—, marcan el inicio de un nuevo marco internacional de reconocimiento de medicamentos que estará en vigor durante el primer trimestre de 2024.

El nuevo marco permitirá que la MHRA aproveche al máximo la experiencia y la toma de decisiones de sus socios reguladores de confianza para agilizar las evaluaciones de productos específicos. De este modo, los medicamentos de vanguardia aprobados en otros países llegarán más rápidamente a los pacientes británicos, con la consiguiente reducción de costes y la simplificación de los procesos reguladores para la industria.

Como regulador soberano, el regulador del Reino Unido seguirá siendo responsable de aprobar todas las solicitudes que lleguen por la "vía de reconocimiento" conforme a la nueva estrategia, garantizando que todos los productos que reciban la autorización en el Reino Unido sean seguros y de buena calidad. La MHRA mantendrá un riguroso escrutinio y conservará la autoridad para rechazar las solicitudes que no aporten evidencias suficientemente sólidas.

Cuando el Reino Unido salió de la Unión Europea, la MHRA introdujo vías temporales de comercialización en Gran Bretaña para los productos aprobados en Europa, conocidas como vías de confianza reguladora ("reliance") de la UE, para garantizar que los pacientes pudieran seguir teniendo acceso oportuno a los nuevos tratamientos. Estas vías temporales expirarán a finales de 2023.

Aunque las vías de reconocimiento internacional que se han anunciado hoy se centran en los medicamentos, se está trabajando para establecer vías similares para los dispositivos médicos. Como parte de este trabajo en curso, la MHRA lanzará una nueva consulta específica sobre los dispositivos médicos, en la que se recabarán opiniones sobre una amplia gama de temas, incluyendo el reconocimiento de evaluaciones de conformidad o las aprobaciones de socios reguladores internacionales.

## El Reino Unido dice que revisará las solicitudes de comercialización en 150 días

*Salud y Fármacos*

*Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

**Tags: acelerar la aprobación de medicamentos, comercializar los fármacos cuanto antes, maximizar el periodo de protección por patente**

El 15 de junio de 2023, la MHRA modificó la guía para que los patrocinadores soliciten los permisos de comercialización [1]. Según la nueva guía, la agencia se compromete a revisar las solicitudes prioritarias y de buena calidad en 150 días a partir de enero de 2024, para acelerar el acceso a los medicamentos nuevos por parte de los residentes en el Reino Unido.

El plazo legal que tiene la MHRA para revisar las solicitudes es de 210 días, igual que el de la EMA, e inferior a los 10 meses que tiene la FDA.

### La Dra. June Raine, directora ejecutiva de la MHRA

**declaró:** Nuestro objetivo es facilitar que los pacientes británicos tengan acceso más rápido a los mejores tratamientos médicos, los más avanzados y los más seguros. Al agilizar el acceso a productos autorizados procedentes de otros países, nos estamos asegurando de que las soluciones innovadoras en materia de salud lleguen sin demora a quienes las necesitan.

La introducción de las nuevas vías complementará la labor realizada a través de la ILAP (vía de acceso y licencia innovadora o *Innovative Licensing and Access Pathway*) de la MHRA, estableciendo una posibilidad adicional para acelerar el acceso a nuevos medicamentos vitales. La ILAP —que combina los elevados estándares de la MHRA (reconocidos en todo el mundo), con una mayor flexibilidad y una estrategia de colaboración sostenida con todo el sistema de salud— está ayudando a reducir el tiempo que tardan los tratamientos innovadores en llegar al mercado, desarrollando medicamentos que están listos tanto desde el punto de vista normativo como de acceso.

Con este nuevo enfoque dual, contribuiremos a la ambición del Reino Unido de convertirse en una superpotencia científica a nivel mundial, haciendo que el país sea uno de los mejores lugares del mundo para poner productos de salud que cambian vidas a disposición de los pacientes, de forma segura.

A principios de este año se anunció una financiación de £10 millones de la Tesorería de Su Majestad (HM Treasury) para apoyar el desarrollo de esta nueva estrategia de reconocimiento.

Según una nota publicada en Regulatory News [2] entre mayo 2022 y mayo 2023, el número medio de días que la MHRA utilizó para evaluar las solicitudes nacionales fue superior a 200. Las agencias de la UE y EE UU ofrecen revisiones aceleradas, que acortan el proceso a 150 días y 6 meses, respectivamente, pero solo se aplican a los productos de gran interés para la salud pública.

### Referencias

1. MHRA. 150-day assessment for national applications for medicines, 15 de junio de 2023 <https://www.gov.uk/guidance/guidance-on-150-day-assessment-for-national-applications-for-medicines>
2. Taylor NP. MHRA targets 150-day turn for priority, good quality drug dossiers. Regulatory News, 22 June 2023 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/6/euro-roundup-mhra-targets-150-day-turn-for-priorit>

## La MHRA sitúa el apoyo al acceso de los pacientes a la innovación en el centro de su nuevo Plan Corporativo 2023-26

(MHRA puts supporting patient access to innovation at the heart of its new Corporate Plan 2023-26)

MHRA, 4 de julio de 2023

<https://www.gov.uk/government/news/mhra-puts-supporting-patient-access-to-innovation-at-the-heart-of-its-new-corporate-plan-2023-26>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

**Tags:** transparencia reguladora, recuperar la confianza del público en la MHRA, facilitar el acceso a productos médicos,

Hoy (4 de julio de 2023) la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos para la Salud (MHRA) ha publicado un nuevo y visionario Plan Corporativo, que explica la forma en que durante los próximos tres años, garantizará la seguridad de los pacientes a la vez que facilitará el acceso a productos médicos innovadores, seguros y eficaces.

Este plan establece las prioridades de la agencia para los próximos tres años, para que pueda cumplir con su misión principal, utilizando su amplia experiencia científica y reguladora, apoyando a la innovación y regulando los productos médicos de forma proporcional a su riesgo.

Los pacientes seguirán siendo el centro de atención de la agencia, que tiene previsto seguir integrando su participación en todos los procesos regulatorios de la agencia, así como proveer información sobre eficacia y seguridad que responda mejor a las necesidades de todos los pacientes.

La agencia también tiene previsto realizar actividades piloto para educar a los consumidores y para que los pacientes comprendan mejor las decisiones de la agencia relacionadas con el balance riesgo-beneficio, así como audiencias públicas para hablar sobre los principales problemas de seguridad, de modo que las experiencias de los pacientes y las partes interesadas se puedan tener en cuenta de forma abierta y transparente.

Las prioridades del Plan Corporativo son:

- Mantener la confianza del público a través de la transparencia y la comunicación proactiva.

- Facilitar el acceso a productos médicos seguros y eficaces.
- Ofrecer excelencia científica y reguladora a través de asociaciones estratégicas.
- Convertirse en una agencia en la que las personas prosperen cuando generan una cultura de servicio que responda al cliente.

El plan establece las medidas principales que adoptará la agencia para avanzar en estas prioridades, que transformarán la regulación de los productos médicos en el Reino Unido. Estas medidas abarcan desde la revisión de los productos innovadores, para reducir el tiempo que transcurre entre su descubrimiento o desarrollo hasta su distribución, hasta el desarrollo y lanzamiento de un nuevo centro de conocimientos que actuará como único punto de contacto de la agencia y responderá a las necesidades de los clientes.

La Dra. June Raine, directora ejecutiva de la MHRA, declaró lo siguiente: Hemos establecido un plan ambicioso para los próximos tres años, con objetivos claros y medibles, que nos permitirán responder a los retos cambiantes que nos depara el futuro.

Nuestra respuesta a la pandemia de covid-19 fue líder en el mundo, y demostró lo que puede lograr un regulador ágil y flexible.

Trabajando en colaboración con otros reguladores y socios nacionales y extranjeros, transformaremos nuestros procesos regulatorios, haciendo del Reino Unido un lugar atractivo para la industria mundial de las ciencias de la vida, y un lugar donde pueda florecer la innovación médica, para que todos los pacientes se puedan beneficiar de los productos médicos innovadores, seguros y eficaces.

## EE UU y Canadá

### Canadá. Predecir el valor terapéutico de los nuevos medicamentos aprobados por Health Canada entre 2011 y 2020: Un estudio transversal.

(Prediction of therapeutic value of new drugs approved by health Canada from 2011–2020: A cross-sectional study).

Lexchin J.

*JRSM Open.* 2023 May 24;14(5):20542704231166620. doi: 10.1177/20542704231166620.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10225954/> (De libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

**Tags:** valor terapéutico de los medicamentos, desempeño de la agencia reguladora, medicamentos primero en su clase, criterios de valoración clínicos, criterios de valoración indirectos

### Resumen

**Objetivos.** Comprobar si una combinación de tres características de los nuevos fármacos -tipo de revisión, resultado de los ensayos previos a la comercialización (criterios de valoración

indirectos o clínicos) y primero en su clase- se asocian con tener un valor terapéutico significativo.

**Diseño.** Análisis transversal de los nuevos fármacos aprobados por Health Canada entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2020.

**Entorno.** Canadá.

**Participantes.** Nuevos fármacos aprobados por Health Canada para los que se disponía de evaluaciones terapéuticas, resultados de ensayos y estatus de primero en su clase.

**Resultados principales y medidas.** Distribución del valor terapéutico (alto, moderado, escaso a nulo) en función de cuántas de las tres características estaban presentes para cada fármaco.

**Resultados.** Health Canada aprobó 340 fármacos, y 243 contaban con datos disponibles para su análisis. 10 de 20

fármacos en que estaban presentes las tres características, recibieron una clasificación de valor terapéutico alto. Por el contrario, si no estaba presente ninguna de estas características, sólo 2 de 37 medicamentos obtuvieron esa calificación.

**Conclusiones.** Este estudio introduce un nuevo método de evaluación para determinar si los nuevos medicamentos tendrán un valor terapéutico alto, que parece ser más preciso que basarse únicamente en el tipo de revisión que reciben los medicamentos.

### Health Canada debe ser transparente sobre cómo supervisa la seguridad de los medicamentos

*(Health Canada should be transparent about how it's monitoring drug safety)*

Joel Lexchin

*The Conversation*, 4 de mayo de 2023

<https://theconversation.com/health-canada-should-be-transparent-about-how-its-monitoring-drug-safety-204787>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

**Tags: farmacovigilancia, seguridad de los medicamentos, REMS, estrategias de evaluación y mitigación de riesgos**

Los organismos reguladores como Health Canada existen para garantizar que los medicamentos aprobados pasen por un riguroso proceso de varias fases. Sin embargo, los ensayos clínicos no pueden detectar todos los efectos secundarios o riesgos.

Una vez que se aprueba la comercialización de nuevos medicamentos en Canadá, el ministerio de salud sigue supervisándolos. Esto se hace para determinar si los beneficios para la salud, identificados en los ensayos clínicos previos a la comercialización, se mantienen tras un examen más detallado, para determinar si surgen nuevos problemas de seguridad o si los que ya se conocían son más graves de lo previsto inicialmente, y si los medicamentos se están utilizando para otros usos y poblaciones diferentes a los aprobados.

Toda esa información es importante para médicos y farmacéuticos y para las personas que vayan a utilizar los medicamentos, y debe estar a disposición del público.

#### Ensayos clínicos

Los posibles nuevos medicamentos se evalúan en ensayos clínicos [1] antes de autorizar su venta en Canadá. Pero para que sea más fácil determinar claramente si los medicamentos son beneficiosos, estos ensayos solo inscriben a un grupo muy selectivo de pacientes.

Por ejemplo, las personas que son aceptadas en estos ensayos deben tener un diagnóstico definitivo, solo deben padecer la enfermedad que se pretende tratar con el fármaco, no deben estar tomando otros medicamentos, puede que tengan que vivir cerca del lugar donde se realizan las pruebas... y todavía hay más requisitos.

Según una estimación, de un total potencial de 346 pacientes, solo 29 [2] (menos del 10%) cumplían con los requisitos para participar en un ensayo clínico para tratar la depresión mayor. Además, los ensayos clínicos suelen excluir [3] a niños, ancianos, mujeres, grupos minoritarios, discapacitados y muchos otros grupos.

Por lo general, únicamente entre 3.000 y 5.000 personas [4] se exponen a un medicamento experimental en los ensayos clínicos. Los ensayos mucho más amplios realizados para las vacunas covid-19, en los que participaron entre 30.000 [5] y 46.000 personas [6], fueron una excepción.

Investigaciones previas han demostrado que, para detectar efectos secundarios poco frecuentes, un ensayo debe aplicar la regla de tres [7]: por ejemplo, si un efecto secundario afecta a uno de cada 1.000 pacientes, un ensayo tendría que incluir al menos a 3.000 personas (tres x 1.000) para tener un 95% de probabilidades de ver un solo caso. Esto significa que los problemas de seguridad poco frecuentes pueden pasar totalmente desapercibidos.

Así, cuando por fin se aprueban los fármacos, quedan cuestiones de seguridad sin resolver, incluyendo la forma en que estos afectarán a los grupos demográficos que se excluyeron de los ensayos.

#### Programas de seguridad de los medicamentos

Por eso, cuando los organismos reguladores, como Health Canada, aprueban un medicamento, exigen a la empresa farmacéutica que monitoree su seguridad después de la comercialización. Estos programas reciben diversos nombres; en Canadá [8] y Europa [9] se denominan Planes de Gestión de Riesgos (RMP o Risk Management Plans) y en Estados Unidos, Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos [10] (REMS o Risk Evaluation and Mitigation Strategies).

En Canadá, el sistema actual de Planes de Gestión de Riesgos está en vigor desde 2009 [11]. Según los documentos de Health Canada [12], los Planes de Gestión de Riesgos son obligatorios cuando existe un grado significativo de incertidumbre respecto a los riesgos asociados a un medicamento concreto, o cuando un medicamento "presenta un riesgo grave de ocasionar daños para la salud humana, que justifique la adopción de medidas (...) para reducir la probabilidad o gravedad de tales daños".

Todos los medicamentos nuevos que nunca antes se habían vendido en Canadá, en ninguna forma, así como todos los opiáceos, requieren Planes de Gestión de Riesgos para ayudar a salvaguardar a la población.

En virtud de estos planes [13], las empresas pueden tener que realizar estudios de seguridad adicionales, crear registros para identificar a los pacientes que toman el medicamento, elaborar material educativo para los profesionales de salud y/o los pacientes, restringir el acceso al medicamento y comprometerse a adoptar otra serie de medidas.

Los Planes de Gestión de Riesgos no son perfectos ni pueden resolver todas las incertidumbres sobre la seguridad de los nuevos medicamentos. Según un estudio europeo [14], al cabo de cinco años solo se había resuelto uno de cada cinco problemas. Definitivamente, hay que hacer más para monitorizar la seguridad postcomercialización.

Pero los Planes de Gestión de Riesgos siguen siendo una herramienta importante. Las cuestiones que quedaron sin resolver en algunos casos fueron si los riesgos teóricos se veían realmente en la práctica y si había suficiente información para determinar si los datos a largo plazo revelaban nuevos problemas de seguridad.

### Acceso a la información sobre la supervisión de medicamentos

Los médicos que recetan medicamentos, los farmacéuticos que los dispensan, los investigadores que estudian su seguridad y, sobre todo, los pacientes que los toman deben tener derecho a saber cómo se supervisa su seguridad.

En EE UU, los usuarios pueden acudir a un sitio web de la FDA [15] en el que se enumeran todos los medicamentos con Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos. Allí pueden leer sobre los objetivos de las Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos, un resumen de las medidas incluidas en estas, consultar los materiales que se han desarrollado y cómo se va a evaluar la eficacia del plan de Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos.

En países europeos como Dinamarca existe una lista similar de medicamentos [16] con un Plan de Gestión de Riesgos. Haga click en uno de los hipervínculos que aparecen en la referencia y accederá a un resumen del Plan de Gestión de Riesgos del medicamento en cuestión.

Health Canada no dispone actualmente de un sitio web de este tipo, y reconoce que esto supone una laguna informativa [17]. Dos de los objetivos declarados de Health Canada [18] al implantar un sistema de Plan de Gestión de Riesgos son "apoyar el acceso oportuno de los canadienses a medicamentos seguros, eficaces y de alta calidad, y apoyar la evaluación continua de la información que puede repercutir en el perfil beneficio-riesgo de los productos de salud".

Pero sin acceso a información actualizada sobre determinados medicamentos, los canadienses no pueden evaluar por sí mismos esos riesgos, ni tampoco el programa de monitoreo.

Además de esta falta de transparencia, el ministerio de salud canadiense para supervisar la seguridad de los medicamentos gasta solo un tercio del dinero y tiene solo un tercio de los empleados [19] del presupuesto y los recursos humanos dedicados a la aprobación de nuevos medicamentos.

Desde febrero de 2019, Health Canada ha sido líder mundial en la publicación de la información que utilizó para decidir la aprobación de nuevos medicamentos [20]. Tiene un sitio web [21] que enumera los medicamentos que no fueron aprobados y qué medicamentos está considerando aprobar. Hay un sitio web con los Planes de Gestión de Riesgos para sustancias nocivas [22] para el medio ambiente y la salud humana, aunque con datos de 2016.

Es hora de que Health Canada haga lo mismo con los Planes de Gestión de Riesgos de medicamentos. Cuando se modifique el reglamento de la Ley de Alimentos y Medicamentos de Canadá [23], la transparencia de los Planes de Gestión de Riesgos de medicamentos debe ser obligatoria. Pero Health Canada no necesita esperar hasta entonces para poner esta información a disposición de los canadienses.

### Referencias

1. Health Canada. Guidance Document: Part C, Division 5 of the Food and Drug Regulations "Drugs for Clinical Trials involving Human Subjects" (GUI-0100) - Summary. Canada.ca. March 14, 2023. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/good-clinical-practices/guidance-documents/guidance-drugs-clinical-trials-human-subjects-gui-0100.html>
2. Zimmerman, M., Mattia, J. I., & Posternak, M. A. Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice? *American Journal of Psychiatry*, 159(3), 469–473. March 1, 2022. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.3.469>
3. E. Williams, J. Eliminating Disparities in Clinical Trials (EDICT) Project [Slide show]. CTAC Meeting, United States of America. (n.d.). [https://deainfo.nci.nih.gov/advisory/ctac/archive/0309/presentations/Williams\\_030409.pdf](https://deainfo.nci.nih.gov/advisory/ctac/archive/0309/presentations/Williams_030409.pdf).
4. Seladi-Schulman, J. What happens in a clinical trial? *Healthline*. June 22, 2019. <https://www.healthline.com/health/clinical-trial-phases#phase-i>
5. Peer-reviewed report on Moderna COVID-19 vaccine publishes. National Institutes of Health (NIH). June 2, 2021. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/peer-reviewed-report-moderna-covid-19-vaccine-publishes>
6. About our landmark trial | Pfizer. (n.d.). <https://www.pfizer.com/science/coronavirus/vaccine/about-our-landmark-trial>
7. Bmj. Rare adverse events in clinical trials: understanding the rule of three. *BMJ EBM Spotlight*. November 14, 2017. <https://blogs.bmj.com/bmjebmspotlight/2017/11/14/rare-adverse-events-clinical-trials-understanding-rule-three/>
8. Health Canada. Guidance Document - Submission of risk management plans and follow-up commitments. Canada.ca. June 27, 2016. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/reports-publications/medeffect-canada/guidance-document-submission-risk-management-plans-follow-up-commitments.html>
9. EMA. Risk management plans. European Medicines Agency. December 5, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pharmacovigilance/risk-management/risk-management-plans>
10. Food and Drug Administration. Risk Evaluation and Mitigation Strategies | REMS. 2023. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/risk-evaluation-and-mitigation-strategies-rems>
11. Health Canada. Guidance Document - Submission of risk management plans and follow-up commitments. Canada.ca. June 27, 2026. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/reports-publications/medeffect-canada/guidance-document-submission-risk-management-plans-follow-up-commitments.html>

12. Health Canada. Submitting risk management plans guidance document: Introduction. Canada.ca. January 18, 2023. <https://www.canada.ca/en/health-canada/programs/consultation-proposed-agile-regulations-guidance-licensing-drugs-medical-devices/submitting-risk-management-plans.html>
13. Health Canada. Notice of clarification to drug manufacturers and sponsors: Canadian-specific considerations in risk management plans. Canada.ca. November 12, 2020. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/reports-publications/medeffect-canada/profile-guidance-document-submission-risk-management-plans-follow-commitments/notice-clarification-drug-manufacturers-sponsors.html>
14. Vermeer, N. S., Duijnhoven, R. G., Straus, S. M. J. M., Mantel-Teeuwisse, A. K., Arlett, P., Egberts, A. C. G., Leufkens, H. G. M., & De Bruin, M. L. Risk Management Plans as a Tool for Proactive Pharmacovigilance: A Cohort Study of Newly Approved Drugs in Europe. *American Society for Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 96(6), 723–731. September 15, 2014. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.184>
15. Food and Drug Administration. Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS). (n.d.). <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/remis/index.cfm>
16. Medicines authorised with a summary of the risk management plan. Danish Medicines Agency. (n.d.). <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/licensing/licensing-of-medicines/medicines-authorized-with-a-summary-of-the-risk-management-plan/>
17. Role of Health Canada and the Risk Management Plan in the Product Lifecycle Information Session for Stakeholders. Canada.ca. (n.d.). [https://nlpb.ca/media/Health-Canada\\_QA-for-HCP\\_RMP\\_EN\\_Updated\\_2022-07-07.pdf](https://nlpb.ca/media/Health-Canada_QA-for-HCP_RMP_EN_Updated_2022-07-07.pdf)
18. Health Canada. Submitting risk management plans guidance document: Introduction. Canada.ca. January 18, 2023. <https://www.canada.ca/en/health-canada/programs/consultation-proposed-agile-regulations-guidance-licensing-drugs-medical-devices/submitting-risk-management-plans.html>
19. Resource Distribution: Drug Approvals vs Drug Safety 2004–2020. York University. (n.d.). <https://shpm.info.yorku.ca/files/2020/09/Health-Canada-funding-distribution-2004-2020.pdf>
20. Lexchin, J., Herder, M., & Doshi, P. Canada finally opens up data on new drugs and devices. *BMJ*, 11825. April 17, 2019. <https://doi.org/10.1136/bmj.11825>
21. Health Canada. Drug and health product submissions under review (SUR). Canada.ca. June 14, 2023. [https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drug-health-product-review-approval/submissions-under-review.html?\\_ga=2.233746589.2014837886.1506726303-1326787507.1398655537#\\_Submissions\\_currently\\_under](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drug-health-product-review-approval/submissions-under-review.html?_ga=2.233746589.2014837886.1506726303-1326787507.1398655537#_Submissions_currently_under)
22. Health Canada. Chemicals Management Plan Risk Management Actions to address Risks from Substances concluded to be Harmful to the Environment and/or Human Health as per Section 64 of the Canadian Environmental Protection Act, 1999. Canada.ca. July, 2015. <https://www.ec.gc.ca/ese-ees/default.asp?lang=En&n=B68C1BAF-1>
23. Health Canada. Government of Canada, Public Works and Government Services Canada, Public Services and Procurement Canada, Integrated Services Branch, Canada Gazette. Canada Gazette, Part 1, Volume 156, Number 51. Canada.ca. March 10, 2023. <https://canadagazette.gc.ca/rp-pr/p1/2022/2022-12-17/html/reg1-eng.html>

## Hay que mejorar la evaluación reguladora del riesgo que representan los productos farmacéuticos de uso humano para el medio ambiente: Cambios necesarios en la nueva legislación

*(Improving the regulatory environmental risk assessment of human pharmaceuticals: Required changes in the new legislation)*

Gildemeister D, Moermond CTA, Berg C, Bergstrom U et al.

*Regul Toxicol Pharmacol.* 2023;142:105437. doi: 10.1016/j.yrtph.2023.105437

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37354938/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Políticas* 2023; 26 (3)

**Tags: contaminación farmacéutica, evitar la contaminación con fármacos, polución de la industria farmacéutica, cuidar el medio ambiente**

### Aspectos destacados

- La nueva ley farmacéutica de la Unión Europea debe obligar a proteger el medio ambiente.
- Hay que conectar la legislación farmacéutica y medioambiental.
- Debe mejorar la disponibilidad y transparencia de los datos.
- Hay que llenar los vacíos de datos recuperando el tiempo perdido.

### Resumen

Una de las acciones emblemáticas de la Estrategia Farmacéutica para Europa es abordar los retos medioambientales asociados al uso de productos farmacéuticos. Esto incluye fortalecer la Evaluación de Riesgos Ambientales (ERA) cuando se otorguen los permisos de comercialización a los productos farmacéuticos, y revisar la legislación farmacéutica cuando sea necesario.

El objetivo general de una ERA debe facilitar la identificación y gestión exhaustiva y eficaz de los riesgos medioambientales que acarrearán los productos farmacéuticos, sin afectar la disponibilidad de productos farmacéuticos para los pacientes.

Como expertos en hacer las ERA de los productos farmacéuticos de uso humano que figuran en las solicitudes de las industrias farmacéuticas (solicitantes), hemos resumido la situación actual de las ERA y sugerido cambios legislativos para mejorar la protección del medio ambiente sin afectar a la disponibilidad.

Se definieron y debatieron seis objetivos normativos, incluyendo posibles formas de avanzar:

- 1) obligar a que se hagan las ERA, tal como indica la guía de la EMA, como parte del proceso de análisis para otorgar los permisos de comercialización,
- 2) aplicar las medidas de mitigación del riesgo, incluyendo la reevaluación de la ERA,
- 3) facilitar el intercambio de datos medioambientales entre la legislación farmacéutica y la medioambiental,

- 4) hacer evaluaciones basadas en sustancias,
- 5) transparencia de los datos y
- 6) establecer un proceso para evaluar todos los principios farmacéuticos activos que están comercializados y carecen de ERA.

Estas propuestas legislativas se pueden considerar requisitos previos a una evaluación armonizada y una gestión eficaz de los riesgos y peligros medioambientales de los productos farmacéuticos de uso humano.

**Cambios inapropiados a la regulación farmacéutica canadiense podrían acelerar la comercialización de medicamentos no probados y desviar fondos que se hubieran destinado a otros programas de salud** (*Canada's misguided changes to drug regulation could fast-track unproven medications and divert funds from other health needs*)

Morgan SG, Hollis A, McCabe C, Herder M, Paulden M

*The Conversation*, 26 de junio de 2023

<https://theconversation.com/canadas-misguided-changes-to-drug-regulation-could-fast-track-unproven-medications-and-divert-funds-from-other-health-needs-207463>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Políticas 2023; 26 (3)*

**Tags: acelerar la aprobación de medicamentos, licencias ágiles para los medicamentos, maximizar el uso de las patentes, comercializar medicamentos ineficaces, comercializar medicamentos inseguros, despilfarro de recursos, asequibilidad de los medicamentos**

El gobierno canadiense propone un nuevo marco de "licencias ágiles" para acelerar la regulación de los productos farmacéuticos antes de su comercialización. Aunque el ministro de salud, Jean-Yves Duclos, afirma que forma parte de la estrategia del gobierno para ofrecer "acceso a medicamentos de calidad y asequibles" a los canadienses, es probable que esta política provoque más daños que beneficios.

Al adoptar las Licencias Ágiles, las empresas podrían comercializar los medicamentos hasta seis meses antes que con el sistema actual. Se requerirían menos ensayos clínicos previos a la comercialización, siempre y cuando las empresas siguieran estudiando la eficacia de sus medicamentos una vez comercializados.

El gobierno sugiere que esta estrategia mejorará significativamente la calidad de vida de los canadienses, y estima el valor de esta mejora en CAD\$302 millones en diez años. Sin embargo, los supuestos en los que se basa esta estimación son erróneos.

#### **Premisas erróneas**

Por diseño, si los medicamentos se comercializan habiendo concluido menos ensayos clínicos, Canadá tendrá menos información sobre los riesgos de los nuevos medicamentos. Esto se convertirá en un problema si la empresa no realiza los estudios postcomercialización prometidos o si Health Canada no retira del mercado los medicamentos inseguros o ineficaces.

#### **Análisis de lo que sucede en el mundo, según los expertos**

Desgraciadamente, la experiencia en EE UU demuestra que muchos de los medicamentos que se comercializan rápidamente no se siguen estudiando adecuadamente después de haber autorizado su venta y pocos son retirados del mercado, aunque la evidencia demuestre que no funcionan como sugieren los "prometedores" e incompletos ensayos previos a la comercialización.

Acelerar los permisos de comercialización para los medicamentos nuevos y menos estudiados no sólo empieza por

ser un posible despilfarro, sino que inevitablemente desviará dinero del sistema de salud para pagar por fármacos costosos, pero no probados.

Los medicamentos nuevos son (y han sido durante mucho tiempo) la principal causa del aumento del gasto en medicamentos de venta con receta, tanto para los planes de medicamentos privados como para los públicos. Desde el punto de vista presupuestario, los medicamentos nuevos no se limitan a sustituir a los más antiguos, sino que aumentan el presupuesto total para ese rubro, lo que necesariamente implica que se pierde la oportunidad de utilizar esos recursos en otros sectores de la atención en salud, como la mejora del acceso a las prótesis articulares, las residencias de ancianos o la atención a la salud mental.

El análisis coste-beneficio de las licencias ágiles realizado por Health Canada tiene un fallo importante: pasa por alto que acelerar el acceso a nuevos medicamentos "prometedores" -y, por tanto, gastar en ellos- supone menos dinero para los otros servicios de salud que los canadienses necesitan.

#### **Asequibilidad**

A pesar de las afirmaciones del ministro de salud, el cambio propuesto no incluye ningún mecanismo para que los medicamentos que se sometan al proceso rápido de aprobación sean "asequibles". Esto es extremadamente preocupante, dado que los medicamentos que se comercializarán más rápidamente con esta política son medicamentos protegidos por patente y especializados, que probablemente tendrán precios inasequibles y posiblemente indefendibles.

Las patentes son monopolios de duración limitada que conceden los gobiernos y que pueden estimular la innovación. Sin embargo, también pueden permitir que los fabricantes de medicamentos especializados cobren precios exorbitantes, porque los pacientes que necesitan esos tratamientos se enfrentan a situaciones de vida o muerte. Es cada vez más frecuente que las empresas farmacéuticas utilicen este poder de mercado para cobrar precios extraordinariamente altos.

Antes de 2006, sólo cuatro medicamentos aprobados en Canadá tenían precios anuales superiores a CAD\$50.000 por paciente, lo que sin duda es mucho dinero. Hoy, sin embargo, 67



medicamentos tienen ese precio, y en total los canadienses pagan más de CAD\$3.000 millones al año por ellos. Siete medicamentos disponibles actualmente en Canadá tienen el asombroso precio de CAD\$1 millón por paciente.

Los precios más altos de los medicamentos no garantizan que aporten mayor valor terapéutico, ni mejoras a la salud y el bienestar de los pacientes. Los estudios demuestran que suele costar unos CAD\$30.000 producir una mejora apreciable en la salud de una persona, durante un año, en sistemas de salud como el nuestro. Sin embargo, los nuevos medicamentos patentados suelen requerir cientos de miles de dólares para obtener el mismo beneficio.

### **Las consecuencias negativas de los altos precios de los medicamentos**

Esta discrepancia entre los precios razonables para generar beneficios para la salud y los precios que se cobran por muchos medicamentos nuevos, protegidos por patente, indica que el

sistema está fallando. Perjudica directamente a los canadienses al impedirles el acceso a terapias debido a que los precios son prohibitivos, e indirectamente desvía fondos de inversiones más eficaces que aportarían mayores beneficios para la salud por dólar invertido.

Antes de acelerar la aprobación de medicamentos para que los fabricantes puedan aumentar las ventas, los responsables políticos deberían elaborar y aplicar medidas que garanticen que sus precios se sitúan dentro de unos límites razonables. Por desgracia, recientemente, el gobierno canadiense ha dado marcha atrás a una reforma que habría hecho precisamente eso.

Sin una política que garantice precios razonables para los medicamentos aprobados por la vía rápida, la normativa sobre Licencias Ágiles propuesta por el gobierno no hará sino acelerar el acceso a terapias no probadas, al tiempo que restará recursos a otros servicios de salud que los canadienses necesitan y que ofrecen una mejor relación calidad-precio.

### **La FDA propone una nueva guía de medicamentos de fácil lectura para los pacientes llamada "Patient Medication Information" (Información sobre medicamentos para pacientes)**

*(FDA Proposes New, Easy-to-Read Medication Guide for Patients, Patient Medication Information)*

FDA, 30 de mayo de 2023

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-proposes-new-easy-read-medication-guide-patients-patient-medication-information>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(3)*

### **Tags: prospectos de medicamentos entendibles, estrategias para evitar el uso inadecuado de antibióticos**

Una prioridad importante para la FDA es proporcionar información precisa y oportuna a la gente, para ayudarles a tomar sus medicamentos recetados de forma segura y eficaz. La evidencia sugiere que si información es más fácil de leer puede ayudar a los pacientes a reducir ciertas reacciones adversas a los medicamentos y mejorar los resultados en su salud.

En la actualidad, los pacientes pueden recibir uno o varios tipos de información escrita sobre medicamentos de venta con receta y determinados productos biológicos, en función de la medicación que se les recete. Los estudios han revelado que el sistema actual para proveer información escrita sobre medicamentos sujetos a receta médica y determinados productos biológicos puede ser confuso, contradictorio, incompleto o repetitivo.

Cuando una información tan crítica es difícil de entender, los pacientes se pueden frustrar, dejar de tomar sus medicamentos o no tomarlos según las indicaciones, lo que puede ser perjudicial para su salud. Las investigaciones sugieren que la falta de adherencia a la medicación puede contribuir a casi el 25% de los ingresos hospitalarios, el 50% de los fracasos del tratamiento y a aproximadamente 125.000 muertes al año en todo el país. Aunque la falta de adherencia a la medicación es compleja, la inconsistencia de los tipos de información escrita existentes, para los medicamentos de venta con receta y determinados productos biológicos, puede repercutir negativamente en la salud pública, y estamos decididos a solucionarlo.

Para abordar este problema, proponemos exigir un nuevo tipo de Guía de Medicamentos denominada Información sobre

Medicamentos para Pacientes (Patient Medication Information), que incluye medicamentos de venta con receta y determinados productos biológicos (tanto de marca como genéricos) utilizados, dispensados o administrados en régimen ambulatorio, así como componentes sanguíneos y sangre para transfundir en régimen ambulatorio.

La Información sobre Medicamentos para Pacientes proporcionará información escrita clara, concisa, accesible y útil sobre los medicamentos sujetos a receta médica y determinados productos biológicos, y se presentará en un formato uniforme y fácil de entender, para ayudar a que los pacientes los utilicen de forma segura y eficaz. Utilizar un formato uniforme para presentar la Información sobre Medicamentos para Pacientes puede facilitar su traducción a otros idiomas y contribuir a que la inteligencia artificial u otras tecnologías conviertan la información, cuando sea posible, a formatos que ayuden a las personas con discapacidad visual.

Estos documentos de una página, que aprobará FDA, destacarán la información esencial que los pacientes necesitan saber en un formato estandarizado, incluyendo:

- Nombre del medicamento/producto biológico
- Resumen conciso de las indicaciones y usos
- Información importante sobre su seguridad
- Efectos secundarios frecuentes
- Instrucciones de uso

La Información sobre Medicamentos para Pacientes se entregará a los pacientes con sus medicamentos de venta con receta y determinados productos biológicos, cuando se dispensen en un contexto ambulatorio, y también estará disponible en línea para

que el público pueda acceder a ella. Además del objetivo primordial de ayudar a los pacientes a utilizar los medicamentos de forma más segura y eficaz, la Información sobre Medicamentos para Pacientes también sustituiría a dos tipos de información escrita para el paciente —que la FDA ha aprobado y que actualmente exige— sobre los medicamentos de venta con receta y determinados productos biológicos, lo que reduciría la duplicación de información y será más rentable para los fabricantes de medicamentos y de ciertos productos biológicos.

También consideramos que esta propuesta es una forma de luchar contra la crisis de falta de información y desinformación que sufre nuestro país en materia de atención médica, la cual es

**EE UU. Petición: La FDA debe añadir sin demora el medicamento prohibido (caproato de hidroxiprogesterona) a la lista de medicamentos retirados para impedir que se produzca magistralmente en farmacias**

*(Petition: FDA Should Promptly Add Banned Medication to List of Withdrawn Drugs to Prevent Pharmacy Compounding)*

*Public Citizen, 27 de abril de 2023*

<https://www.citizen.org/news/petition-fda-should-promptly-add-banned-medication-to-list-of-withdrawn-drugs-to-prevent-pharmacy-compounding/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26 (3)*

**Tags: Makena, formulas magistrales, recomendaciones para la FDA, prevenir el bajo peso al nacer, Public Citizen**

La FDA debería añadir sin demora el caproato de hidroxiprogesterona, un medicamento para la prevención de los partos prematuros que se comercializaba anteriormente bajo la marca Makena, a su lista oficial de medicamentos eliminados o retirados del mercado por considerarse inseguros o ineficaces, ha declarado Public Citizen en una petición a la agencia. Esta medida debe adoptarse para impedir que este medicamento que ahora está prohibido se venda como producto magistral en las farmacias. El Dr. Adam Urato, jefe de medicina materno-fetal del MetroWest Medical Center de Framingham, Massachusetts, se unió a Public Citizen como copeticionario.

"Para proteger a los pacientes, la FDA debe actuar con celeridad para adoptar medidas reguladoras que prohíban la formulación magistral de la hidroxiprogesterona, ahora prohibida, para la prevención de los partos prematuros", afirmó el Dr. Michael Carome, director del Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen. "Sin esta medida, los numerosos obstetras y médicos especializados en medicina fetal que se opusieron a la propuesta de la FDA de retirar la aprobación a Makena probablemente seguirán recetando a las mujeres embarazadas versiones magistrales de este fármaco ineficaz y potencialmente peligroso".

una de las principales prioridades de la agencia. Disponer de un acceso rápido a información directa y fácil de entender en un formato uniforme, para los medicamentos de venta con receta y determinados productos biológicos, puede reducir los casos de interpretaciones erróneas tanto accidentales como intencionadas.

Hoy proponemos una norma que constituye un paso práctico para mejorar la salud de la nación. Nuestra misión, en el ámbito de la salud pública, consiste en garantizar que los medicamentos y determinados productos biológicos se utilicen de forma segura y eficaz, ayudar a las personas a que se sientan capacitadas y seguras de su habilidad para cuidar de su salud, y prevenir resultados perjudiciales para la salud.

La FDA retiró la aprobación de Makena y de todos los productos genéricos relacionados el 6 de abril tras concluir que no se ha demostrado la eficacia de estos medicamentos y que sus beneficios no compensan sus riesgos cuando se utilizan para prevenir los partos prematuros.

Esta medida sigue a la recomendación casi unánime del Comité Asesor de Medicamentos Obstétricos, Reproductivos y Urológicos de la FDA de octubre de 2022 de retirar el medicamento del mercado. Public Citizen había solicitado a la FDA en 2019 que prohibiera el medicamento cuando un gran ensayo clínico posterior a su aprobación demostró que no es efectivo para prevenir el parto prematuro o las complicaciones principales en los recién nacidos relacionadas con el parto prematuro.

"Es importante destacar que el propio comisionado de la FDA, Robert Califf, y el científico jefe Namandjé Bumpus reconocieron en su decisión final sobre la propuesta de retirar la aprobación de Makena que la falta de datos adecuados que respalden la efectividad del medicamento implica tanto a los productos magistrales, como a Makena y sus versiones genéricas", dijo Carome.

**EEUU. Puertas revolventes en la FDA**

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

**Tags: ex-empleados de la FDA que trabajan con la industria farmacéutica, conflictos de interés en la FDA, Biogen, Prothena, Ionis, Anavex Life Sciences**

Dos años después que la FDA aprobara el fármaco de Biogen contra el Alzheimer, Aduhelm (aducanumab), en contra de la opinión de su comité asesor, cuatro de los altos funcionarios de la agencia que fueron objeto de escrutinio por su estrecha relación con Biogen durante el proceso de aprobación, dejaron su trabajo

en la agencia reguladora y han aceptado puestos en empresas farmacéuticas.

Según Zachary Brennan [1], la investigación del Comité de Supervisión y Reforma de la Cámara de Representantes y el Comité de Energía y Comercio (*House Committee on Oversight and Reform and the Committee on Energy and Commerce*) sobre la relación entre Biogen y la FDA, reveló que los funcionarios de

la agencia se reunieron con personal de la empresa en julio de 2019, un año antes de que Biogen presentara la solicitud de comercialización de aducanumab, y fuera del flujo de trabajo típico de un proceso de aprobación reguladora.

Casi cuatro meses antes de esta primera reunión, en marzo de 2019, Biogen anunció públicamente que estaba cerrando dos ensayos de fase 3, poniendo fin al desarrollo de aducanumab, porque un análisis de futilidad realizado por un comité independiente de monitoreo de datos indicó que era poco probable que alcanzarán su criterio de valoración principal.

Los cuatro exfuncionarios de la FDA involucrados en la evaluación de Aduhelm que ahora trabajan para la industria son:

- Billy Dunn empezó a trabajar en la División de Productos Neurológicos de la FDA en 2005, empezó a dirigir esa oficina en 2020 y presidió la polarizante aprobación de Aduhelm. Dunn dejó la agencia en febrero y en mayo aceptó formar parte del consejo de administración de Prothena, una empresa biotecnológica que desarrolla tratamientos para enfermedades neurológicas [2].

Prothena paga a sus consejeros US\$60.000 en efectivo, además de honorarios adicionales por participar en comités. Dunn también recibirá 30.000 opciones, por valor de unos US\$2 millones al precio actual de las acciones de Prothena [2].

- Eric Bastings abandonó la FDA para aceptar el puesto de vicepresidente de Ionis [1].
- Kun Jin, trabajó más de 27 años en la agencia, y ha sido nombrado vicepresidente y jefe de bioestadística de Anavex Life Sciences en marzo [1].
- Nick Kozauer, había trabajado ocho años para la FDA, fue subdirector en funciones de la División de Productos Neurológicos de la FDA. En el momento de la aprobación de Aduhelm era vicepresidente senior de Desarrollo Clínico y Estrategia Reguladora, y como tal no participó directamente en la revisión de la solicitud de comercialización, pero si lo hizo en las primeras reuniones. Kozauer se ha ido a trabajar con Biohaven [1].

#### Fuente Original

1. Brennan Z, Four senior FDA leaders forged close ties with Biogen well ahead of Aduhelm's approval. Now they've left FDA Endpoints, 19 de abril de 2023. <https://endpts.com/four-senior-fda-leaders-forged-close-ties-with-biogen-ahead-of-aduhelms-approval-now-theyve-all-left-fda/>
2. Prothena. [https://s201.q4cdn.com/351053094/files/doc\\_news/Prothena-Announces-Appointment-of-Billy-Dunn-M.D.-to-its-Board-of-Directors-2023.pdf](https://s201.q4cdn.com/351053094/files/doc_news/Prothena-Announces-Appointment-of-Billy-Dunn-M.D.-to-its-Board-of-Directors-2023.pdf)

### Perspectivas de los médicos sobre la aprobación acelerada que la FDA concedió a aducanumab para tratar el Alzheimer (*Physician Perspectives on the Food and Drug Administration's Decision to Grant Accelerated Approval to Aducanumab for Alzheimer's Disease*)

Dhruva, S.S., Kesselheim, A.S., Woloshin, S., Ji, R.Z., Lu, Z., Darrow, J.J. and Redberg, R.F.,  
*Clin Pharmacol Ther.* 2023

<https://doi.org/10.1002/cpt.2954>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

**Tags: confianza de los médicos en la FDA, aducanumab, Alzheimer, conflictos de interés en la FDA**

#### Resumen

En junio de 2021, la FDA concedió la aprobación acelerada al aducanumab, un anticuerpo monoclonal, para tratar la enfermedad de Alzheimer. La decisión de otorgar la aprobación acelerada fue controvertida debido a las preocupaciones suscitadas por haber basado su aprobación en un criterio de valoración indirecto, no validado, el beta-amiloide, y porque no se había demostrado que aportara beneficios clínicos.

Entre octubre de 2021 y septiembre de 2022, realizamos una encuesta a un grupo, representativo a nivel nacional, compuesto por internistas, oncólogos médicos y cardiólogos para comprender las perspectivas en torno a la aprobación de aducanumab y cómo esta decisión de la FDA puede influir en la

confianza en otros medicamentos aprobados a través del programa de aprobación acelerada.

De los 214 médicos encuestados familiarizados con la aprobación acelerada de aducanumab, 184 (86%) no prescribirían ni recomendarían aducanumab. Además, 143 (67%) médicos declararon haber perdido la confianza en otros medicamentos aprobados a través del programa de aprobación acelerada debido a la decisión de la FDA con el aducanumab.

Dado que se está desarrollando un número creciente de nuevos tratamientos similares para la enfermedad de Alzheimer, el primero de los cuales, lecanemab, ya recibió la aprobación acelerada de la FDA en enero de 2023, los resultados de nuestra encuesta aportan una visión del impacto de las decisiones reguladora de la FDA sobre las perspectivas y el comportamiento prescriptivo de los médicos con respecto a estos tratamientos farmacológicos nuevos.

## ¿Asesoría no deseada? Frecuencia, características y resultados cuando la FDA aprueba medicamentos sin el apoyo de sus comités asesores de medicamentos

(Unwanted Advice? Frequency, Characteristics, And Outcomes Of Negative Advisory Committee Votes For FDA-Approved Drugs)

Ross Daval CJ, Sarpatwari A, Kesselheim AS

Health Affairs 2022; 41 (5) <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2021.01927>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

**Tags:** grupos asesores de la FDA, reuniones de grupos asesores de la FDA, manipulación de las reuniones de asesores de la FDA, uniformar las reuniones de los asesores de la FDA, aprovechar las reuniones de los asesores de la FDA

### Resumen

Cuando la FDA, en 2021, aprobó el medicamento para la enfermedad de Alzheimer aducanumab (Aduhelm) en el marco de su programa de aprobación acelerada a pesar del voto negativo casi unánime de un comité asesor surgió una gran controversia. La FDA, antes de tomar algunas decisiones, convoca a sus comités asesores para que contribuyan al proceso decisorio.

Para entender la frecuencia, las características y los resultados cuando la FDA autoriza un medicamento en contra de las recomendaciones de un comité asesor, revisamos todas las veces en que la FDA había solicitado la opinión de un comité asesor

para los medicamentos nuevos que fueron aprobados durante el periodo 2010-21.

La fracción de medicamentos aprobados que habían sido remitidos a un comité asesor disminuyó del 55% al 6% anual, y una vez al año, la FDA aprobó medicamentos que habían sido revisados negativamente por el comité asesor.

El análisis cualitativo de las reuniones de los comités reveló variabilidad en el contenido y en la redacción de las preguntas clave que se sometieron a votación.

Reformas que incluyan el uso de criterios transparentes para determinar cuándo se somete un medicamento a una consulta externa, la redacción uniforme de las preguntas que se someten a votación, y ofrecer respuestas normativas claras a las recomendaciones negativas de los comités pueden contribuir a recuperar la confianza del público en el proceso de aprobación de la FDA.

## Desacuerdos entre revisores de la FDA y medidas de seguridad posteriores a la comercialización de los tratamientos nuevos

(US Food and Drug Administration regulatory reviewer disagreements and postmarket safety actions among new therapeutics)

Eadie A, MacGregor A, Wallach J, et al

BMJ Evidence-Based Medicine 2023;28:151-156.

<https://ebm.bmj.com/content/28/3/151>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

**Tags:** FDA, proceso de autorización de medicamentos nuevos, desacuerdos entre revisores, medidas de seguridad posteriores a la comercialización, prevención eventos de seguridad en postcomercialización

### Resumen

**Objetivos:** Analizar la relación entre los nuevos medicamentos aprobados entre 2011 y 2015 para los que hubo desacuerdos entre los revisores de la FDA y las medidas de seguridad que se adoptaron después de su comercialización. Es frecuente que haya desacuerdos entre los revisores de la FDA con respecto a recomendar la aprobación de un medicamento nuevo, su seguridad, la población de pacientes para los que está indicado y/u otros parámetros relacionados con su aprobación. Sin embargo, las implicaciones de tales desacuerdos -particularmente con respecto a las medidas de seguridad posteriores a la comercialización- son poco conocidas.

**Diseño:** Estudio transversal.

**Entorno:** Todos los medicamentos nuevos aprobados por la FDA entre enero de 2011 y diciembre de 2015.

**Participantes:** Ninguno.

**Principales criterios de valoración:** Medidas de seguridad posteriores a la comercialización, incluyendo nuevas advertencias en la etiqueta/incremento de la gravedad de las

advertencias, alertas de seguridad emitidas por la FDA y retiros del mercado relacionados con la seguridad del medicamento que hayan surgido después de recibir la aprobación reguladora original.

**Resultados:** Entre 2011 y 2015, la FDA aprobó 174 medicamentos nuevos, y al menos un revisor de la agencia estuvo en desacuerdo para 42 (24%) de ellos. En total, se observaron 156 casos de desacuerdo. Después de la comercialización, la FDA tomó un total de 253 medidas de seguridad para todos los tratamientos nuevos, e identificó al menos una medida de seguridad posterior a la comercialización para 98 (56,3%) de los 174 tratamientos nuevos aprobados.

En general, se aplicaron menos medidas de seguridad postcomercialización para los medicamentos que fueron objeto de desacuerdo durante la revisión de la FDA (38,1% frente a 62,1%; RR 0,61; IC 95%: 0,41 a 0,92; p=0,006). Las aprobaciones de medicamentos para las que hubo al menos un revisor en desacuerdo llevaban con mayor frecuencia una advertencia de recuadro negro (47,7% frente a 31,1%; RR 1,53; IC del 95%: 1,02 a 2,30; p=0,05).

**Conclusiones:** Esta investigación de los desacuerdos entre los revisores de la FDA y las medidas de seguridad posteriores a la comercialización de los tratamientos nuevos sugiere que los desacuerdos entre los revisores pueden lograr que se tomen

importantes medidas preventivas, mitigando la necesidad de tomar medidas de seguridad posteriores a la comercialización.

## La FDA aprueba la terapia génica para la enfermedad de Duchenne

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

**Tags: Sarepta, conflictos de interés en las decisiones de la FDA, distrofina, enfermedad de Duchenne, interferencia de Peter Marks, manipulación de las reuniones de asesores de la FDA, actuar en contra de opiniones de revisores de la FDA**

La enfermedad de Duchenne resulta de mutaciones en un gen que codifica la producción de distrofina, una proteína esencial para la función muscular. En el tejido muscular sano, la distrofina actúa como un amortiguador, estabilizando las células cuando los músculos se contraen y relajan. Las personas que padecen Duchenne producen muy poca o nada de distrofina, por lo que los músculos se dañan rápidamente.

Como el gen está en el cromosoma X, la enfermedad afecta casi exclusivamente a los varones, con una prevalencia de 1 de cada 3.500. Actualmente, hay tratamientos para aproximadamente un tercio de los pacientes. Los medicamentos disponibles logran que el cuerpo produzca pequeñas cantidades de distrofina, pero hay que administrarlos a través de infusiones semanales y los beneficios son modestos. La ventaja de una terapia génica es que el tratamiento solo se aplica una vez [1].

La terapia génica no puede reconstruir los músculos que ya se han visto afectados por la enfermedad, pero sí podría impedir que los músculos se siguieran deteriorando. Ahora bien, como con todas las terapias génicas, se desconoce la duración de los beneficios [1].

Sarepta solicitó la aprobación del tratamiento génico para la enfermedad de Duchenne a través de la vía acelerada, que se estableció para acelerar el acceso a las terapias contra el Sida y ahora se utiliza con mucha frecuencia para los tratamientos oncológicos. Hasta ahora nunca se había utilizado para una terapia génica. Peter Marks, director de la División para la Evaluación y la Investigación de Productos Biológicos (CBER) de la FDA está a favor de que se utilice esta vía de aprobación para las terapias génicas, igual como se ha hecho los para productos oncológicos, y la enfermedad de Alzheimer [2].

Según Sarepta, su terapia logra que los pacientes produzcan una versión miniaturizada del gen que se encuentra mutado en los enfermos con Duchenne, y afirma que los datos en animales y humanos sugieren que los pacientes logran alcanzar niveles altos de distrofina miniaturizada que pueden mejorar sustancialmente los síntomas de la enfermedad [2]. Pero no todos los revisores de la FDA aceptan esta teoría, pues la distrofina miniaturizada que se produce con la terapia génica de Sarepta, es más pequeña que las versiones miniaturizadas encontradas naturalmente en algunas personas que nacen careciendo de enormes trozos del gen pero llevan vidas relativamente sanas, por lo que se discute el nivel de funcionalidad que podría aportar la terapia de Sarepta [2].

Por otra parte, al solicitar la aprobación de la terapia, Sarepta sólo tenía datos de un ensayo aleatorizado controlado en humanos que fracasó en enero de 2021, según Sarepta el fracasó

de debió a que los pacientes no fueron aleatorizados adecuadamente. Sarepta está realizando un ensayo clínico de Fase 3, que concluirá a finales de este año o principios de 2024.

El verano pasado, funcionarios de la FDA llegaron a la conclusión de que la solicitud de Sarepta no cumplía los criterios para ser revisada a través de la vía de aprobación acelerada, y además desconfiaban de la empresa [2]. En 2016, Sarepta obtuvo la aprobación acelerada para otro producto para la enfermedad de Duchenne. En ese caso Janet Woodcock, funcionaria de alto rango de la agencia, tomó la decisión a aprobar el medicamento en contra de los expertos de más bajo nivel. Desde entonces Sarepta ha logrado la aprobación acelerada de otros dos medicamentos para esa enfermedad, pero no ha completado los estudios confirmatorios para ninguno de esos tres productos.

Peter Marks, a sabiendas de que el personal de la FDA pensaba que la solicitud de Sarepta no cumplía los criterios para someterse a través de ese proceso y se inclinaba por rechazar la terapia, decidió intervenir. Además de aprobar la presentación de la solicitud por la vía de aprobación acelerada, decidió convocar una reunión de expertos externos para que revisaran los datos, y respondieran si es razonable pensar que el nivel de microdistrofina que alcanzan los pacientes con el tratamiento de Sarepta logra que sea razonablemente probable que mejore su función muscular [2].

Dos días antes de la reunión del comité asesor, los revisores de la FDA publicaron una revisión en la que afirmaban que los estudios clínicos de Sarepta "realizados hasta la fecha no proporcionan evidencia inequívoca" de que la terapia, conocida como SRP-9001, sea "probablemente beneficiosa para pacientes ambulatorios" con Duchenne [3].

Además, los revisores temían que el tratamiento conllevara riesgos de seguridad - como daño hepático - y que la administración de esta terapia hiciera que esos pacientes no fueran elegibles para recibir otras terapias génicas en el futuro [3]. También señalaron problemas con los datos procedentes de los estudios en animales y en el proceso de fabricación [4].

A pesar de todo, el 12 de mayo de 2023, el panel de asesores independientes de la FDA votó por un estrecho margen de 8 a 6 a favor de recomendar la aprobación acelerada de la terapia génica de Sarepta para la distrofia muscular de Duchenne, afirmando que el beneficio potencial para los pacientes supera la larga lista de preocupaciones de los revisores de la agencia [4]. Puede escuchar la transcripción de la reunión en la referencia que aparece al final de esta nota [5].

La votación se produjo después de escuchar el testimonio de ejecutivos de Sarepta, padres de niños con Duchenne, y algunos de los mejores médicos de Duchenne del país. Muchos de ellos argumentaron que el fármaco tenía un efecto profundo en al

menos un subconjunto de niños, y que estos niños no tenían tiempo que perder, pues la terapia no puede devolver los músculos que ya han perdido [4].

Los asesores que se opusieron a aprobar el fármaco por la vía acelerada señalaron la falta de datos claros que muestren un beneficio. Los revisores de la FDA habían notado que la distrofina de Sarepta, habiendo sido miniaturizada para caber en los virus usados para transportar genes a los pacientes, difería sustancialmente de la distrofina que los humanos producen naturalmente [6]. Además, la empresa cambió el método de fabricación mientras desarrollaba el producto, por lo que los miembros del comité asesor todavía tuvieron más dudas sobre la eficacia de la terapia exacta que Sarepta planea comercializar. El nuevo método de fabricación genera un producto con más impurezas que el método previo, lo que podría alterar tanto la seguridad como la eficacia del fármaco.

Los revisores también argumentaron que los ensayos de Sarepta no habían demostrado de forma convincente que, a medida que aumentaba el nivel de microdistrofina, mejorara la función muscular de los pacientes. Algunos panelistas se preguntaron por qué la FDA no esperaba hasta disponer de los datos completos del ensayo de fase 3 en curso, antes de administrar a los pacientes una terapia génica irreversible y que solo se puede aplicar una vez [4].

Peter Marks, aseguró que, si el ensayo aleatorizado en curso no demuestra beneficios, la agencia obligaría a que fuera retirado del mercado [4].

El 22 de junio de 2023, la FDA concedió la autorización condicional a la primera terapia génica para la distrofia muscular de Duchenne (Elevidys). Los reguladores restringieron el tratamiento a los pacientes más jóvenes (4 y 5 años), y la empresa cobrará US\$3,2 millones por el tratamiento [6].

Según Sarepta, la agencia estudiará la posibilidad de ampliar las indicaciones del tratamiento cuando se reciban los datos de un estudio aleatorizado más amplio a finales de año [6].

Los especialistas de Duchenne estaban entusiasmados, pero a la vez aprensivos por si se daba una aprobación más amplia. Se esperaba que la demanda de la terapia superara con creces la capacidad hospitalaria, y algunos centros de atención de Duchenne tuvieron discusiones internas sobre qué pacientes priorizarían primero. Aunque la terapia se administra como una simple infusión IV, puede tener efectos secundarios significativos que requieren meses de monitoreo y solo se podrá administrar en sitios específicos.

Peter Marks escribió un memorando donde explica el proceso que siguió la FDA para tomar esta decisión que está disponible en inglés en este enlace <https://www.fda.gov/media/169707/download> Marks estuvo de acuerdo con las reservas de los revisores de la FDA sobre la seguridad y calidad del producto, pero consideró que los revisores no evaluaron adecuadamente los beneficios del tratamiento para los niños de 4 y 5 años [7]

#### Referencias

1. Mast J, Feuerstein A. A bellwether moment: Once a distant dream, gene therapy for Duchenne nears historic decision. Statnews, April 17, 2022
2. Feuerstein A, Mast J, FDA staff leaned toward rejecting Sarepta gene therapy before top official intervened. Statnews, April 13, 2023.
3. Mast J, Feuerstein A. FDA reviewers had string of concerns about Sarepta's gene therapy for Duchenne, documents show. Stat, 10 de mayo de 2023
4. Mast J, Feuerstein A. FDA advisory panel narrowly recommends approval for Sarepta's gene therapy for Duchenne, Stat May 12, 2023
5. For an archived version of a live blog about Friday's FDA advisory panel hearing, click here. <https://www.statnews.com/2023/05/12/sarepta-gene-therapy-duchenne-muscular-dystrophy-fda-advisory-panel/>
6. Mast J, Feuerstein A. FDA grants conditional approval to Sarepta's gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. Stat, June 22, 2023
7. Becker Z. In approving Sarepta's DMD gene therapy, FDA's Peter Marks overruled reviewers' rejection. Fierce Pharma, Jun 26, 2023 <https://www.fiercepharma.com/pharma/fda-biologics-director-peter-marks-spearheaded-sareptas-dmd-gene-therapy-approval-overruled>

### ¿Por qué se aprueban los opiáceos para el dolor crónico cuando no funcionan?

*(Why are opioids approved for chronic pain when they don't work?)*

Judy Butler

Pharmedout, mayo 2023

<https://mailchi.mp/georgetown/may-2023-newsletter-update-2068786?e=cee1eddbed>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

**Tags: conflictos de interés en la FDA, opiáceos para el dolor crónico, diseño inapropiado de estudio con opiáceos, opiáceos para el dolor crónico, estudio con reclutamiento enriquecido**

La FDA sigue buscando en vano pruebas de que el tratamiento a largo plazo con opiáceos es eficaz para el dolor crónico. Durante décadas, se ha estado aprobando opiáceos para el tratamiento del dolor crónico —dolor que dura más de tres meses— a pesar de que no hay ningún estudio con opiáceos para el dolor crónico que haya durado más de tres meses. Esta escasez de evidencia ha llevado a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [1] (CDC o *Centers for Disease Control and Prevention*), la Agencia para la Investigación y la Calidad del Cuidado de la Salud [2] (AHRQ o *Agency for Healthcare*

*Research and Quality*) y el Departamento de Asuntos de los Veteranos y el Departamento de Defensa [3] (*DoD o Department of Defense*) a la conclusión de que existe poca evidencia que demuestre la eficacia de los opiáceos a largo plazo y, en cambio, sí hay evidencia sustancial de que acarrear riesgos de daños graves.

La peculiar perspectiva de la FDA se debe a que no solo es responsable de aprobar los medicamentos, sino también de regular su publicidad y promoción. Y los medicamentos solo se pueden comercializar para usos consistentes con el etiquetado/ficha técnica del producto, los llamados "usos indicados". Por eso tiene tanta relevancia la decisión que tomó la

FDA de mantener una indicación para el dolor crónico cuando no hay pruebas de su eficacia. La etiqueta actual permite que la industria afirme, legalmente, que los opioides son seguros y eficaces para el dolor crónico sin ninguna evidencia de que eso sea cierto. Si se cambiara la etiqueta, los profesionales de la salud podrían seguir recetando opiáceos para usos fuera de indicación. Pero como es ilegal que las empresas promocionen medicamentos para indicaciones no aprobadas, los profesionales de la salud no recibirían mensajes por parte de la industria de que los opioides son eficaces para el dolor crónico. Lo más probable es que las recetas de opioides para el dolor crónico disminuyeran.

Hace diez años, la FDA exigió a los fabricantes de opioides de liberación o acción prolongadas que realizaran estudios posteriores a la comercialización para evaluar la eficacia del tratamiento con opioides a largo plazo. En concreto, debían determinar si los opioides seguían siendo eficaces durante períodos superiores a las 12 semanas y documentar el alcance de los daños, incluyendo la hiperalgesia inducida por opioides (HIO) asociada a su uso a largo plazo. Hasta la fecha, este requisito de postcomercialización no ha arrojado datos [4]; el único ensayo clínico iniciado se dio por concluido debido principalmente a la dificultad para reclutar pacientes.

En abril de 2023, la FDA convocó a un comité asesor para evaluar las opciones de diseño de un estudio para cumplir con el requisito posterior a la comercialización. El comité, así como los oradores que intervinieron en la audiencia pública, rechazaron [5] la propuesta de la FDA de utilizar lo que se denomina un estudio aleatorizado de retirada con reclutamiento enriquecido (EERW o *enriched enrollment randomized withdrawal study*), en el que todos los sujetos reciben el opioide durante un período prolongado —el tiempo suficiente para volverse fisiológicamente dependientes—, y aquellos a los que el opioide les resultó útil son asignados aleatoriamente para continuar con el fármaco o cambiar al placebo. El diseño inclina la balanza a favor de los opiáceos, en primer lugar, porque descarta a quienes no toleran o no responden a los mismos y, en segundo lugar, porque hace que los pacientes dependan de los opiáceos y somete a los que cambian al placebo a los síntomas de abstinencia que, por cierto, pueden incluir dolor. Esta experiencia no es muy representativa del modo en que se utilizan los opiáceos en la población general. Para el ensayo de eficacia de los opiáceos de liberación prolongada propuesto, durante la fase de prealeatorización se ajustaba la dosis de opioides durante 6 semanas, y luego los sujetos se mantendrían tomando esa dosis durante 36 semanas. Una vez aleatorizados, a los asignados al placebo se les iría reduciendo la dosis a lo largo de 1 a 8 semanas.

Como era de esperar, las empresas de opiáceos apoyan los estudios EEW. Así se lo hicieron saber a los representantes de la FDA en unas lujosas y reducidas reuniones a las que solo se podía asistir por invitación, que se centraron en el diseño de ensayos clínicos para el tratamiento del dolor. Los eventos fueron organizados por IMMPACT (Iniciativa sobre Métodos, Medición y Evaluación del Dolor en los Ensayos Clínicos o *Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials*), una organización creada en 2002 y financiada por las compañías farmacéuticas con cuotas anuales [6] de cientos de miles de dólares. La FDA no solo se ha basado en los estudios EEW para la aprobación de opiáceos desde 2006 [7], sino que la agencia se ha resistido a los llamados para que deje de utilizarlos.

De los medicamentos que se aprobaron para el dolor crónico entre 1987 a 2018, cuatro de cada cinco (81%) se basaron [8] en los resultados de los EEW, una cifra que aumentó al 100% entre 2012 y 2018.

Y ahora la FDA propone el estudio EEW para determinar la eficacia de los opioides a largo plazo.

El hecho de que los opiáceos se aprobaran inicialmente —y se sigan indicando— para el tratamiento a largo plazo del dolor crónico, sin evidencia de que los beneficios superen a los riesgos, refleja en gran medida la continua influencia de la industria de los opiáceos. Abundan los ejemplos escandalosos. Los fabricantes de opiáceos consiguieron ampliar la indicación inicial [9] de OxyContin más allá del dolor oncológico para incluir a las personas con dolor musculoesquelético. Más tarde, el comité asesor de la FDA encargado de estudiar una indicación más restringida para el OxyContin 2002 incluyó a 8 miembros, de un total de 10, con vínculos con la industria [10]. El comité desaconsejó la indicación más restringida. Más recientemente, la FDA pidió a los fabricantes de opiáceos que desarrollaran programas de formación médica continua como parte de la Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos (REMS o *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*) de la FDA para los opiáceos; como era de esperar, estas actividades están plagadas de mensajes publicitarios [11]. Y, por supuesto, la industria influyó en que la FDA utilizara el estudio EEW para la aprobación de medicamentos nuevos. En lugar de buscar infructuosamente pruebas de que el tratamiento con opioides a largo plazo es eficaz para el dolor crónico, la FDA podría revisar la etiqueta para indicar los usos y las patologías para las que los opioides son realmente beneficiosos, incluyendo el alivio del dolor intenso provocado por una enfermedad que acorte la vida [12].

En abril, la FDA anunció nuevos cambios en las etiquetas [13] de los opiáceos. Incluyen advertencias sobre la hiperalgesia inducida por opioides y el elevado riesgo de sufrir una sobredosis con dosis más altas. Y, aunque la indicación de los opioides de liberación prolongada (LP) [14] cambiará, el nuevo lenguaje seguirá permitiendo que los fabricantes aseguren que los opioides son seguros y eficaces para el dolor crónico.

Otra oportunidad desperdiciada.

## Referencias

1. Dowell, D., Ragan, K., Jones, C. M., Baldwin, G., & Chou, R. CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain — United States, 2022. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2022, 71(3), 1–95. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7103a1>
2. Chou, R. Opioid treatments for chronic pain. NCBI Bookshelf. April 1, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556253/>
3. Sandbrink, F., Murphy, J. L., Johansson, M., Olson, J., Edens, E. L., Clinton-Lont, J., Sall, J., & Spevak, C. The use of opioids in the management of chronic pain: Synopsis of the 2022 updated U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline. *Annals of Internal Medicine*, 2023, 176(3), 388–397. <https://doi.org/10.7326/m22-2917>
4. Food and Drug Administration. FDA Briefing Document. U.S. Food & Drug Administration. 2023. <https://www.fda.gov/media/167164/download>
5. DePeau-Wilson, M. All opioid pain meds to get new safety warnings, FDA says. *MedPage Today*. April 13, 2023.

- <https://www.medpagetoday.com/washington-watch/fdageneral/104011>
6. Fauber, J. FDA and Pharma: Emails Raise Pay-for-Play Concerns. MedPage Today. October 7, 2013. <https://www.medpagetoday.com/painmanagement/painmanagement/42103>
  7. Kolodny, A. How FDA failures contributed to the opioid crisis. AMA Journal of Ethics, 2020, 22(8), E743-750. <https://doi.org/10.1001/amajethics.2020.743>
  8. Heyward, J., Moore, T. J., Chen, J., Meek, K., Lurie, P., & Alexander, G. C. (2020). Key evidence supporting prescription opioids approved by the U.S. Food and Drug Administration, 1997 to 2018. *Annals of Internal Medicine*, 2020, 173(12), 956–963. <https://doi.org/10.7326/m20-0274>
  9. The marketing of OxyContin®: A cautionary tale. *Indian Journal of Medical Ethics*. August 28, 2019. <https://ijme.in/articles/the-marketing-of-oxycontin-a-cautionary-tale/?galley=html#forty-two>
  10. Kolodny, A. How FDA failures contributed to the opioid crisis. *AMA Journal of Ethics*, 2020 (b), 22(8), E743-750. <https://doi.org/10.1001/amajethics.2020.743>
  11. Increase your Confidence in Opioid Prescribing: Marketing Messages in Continuing Medical Education Activities on ER/LA Opioids. *PubMed*. August 1, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34323440/>
  12. Kolodny, A. How FDA failures contributed to the opioid crisis. *AMA Journal of Ethics*, 2020 (c), 22(8), E743-750. <https://doi.org/10.1001/amajethics.2020.743>
  13. FDA announces new safety label changes for opioid pain medicines. U.S. Food & Drug Administration. 2023. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-announces-new-safety-label-changes-opioid-pain-medicines>
  14. Food and Drug Administration. Key Opioid Label Updates. U.S. Food & Drug Administration. (n.d.). <https://www.fda.gov/media/167056/download>

## El declive de la FDA

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

**Tags: aprobación problemática de Recarbriio, Peter Doshi, aprobación escandalosa de solicitud de comercialización, aprobación de medicamentos sin evidencia de su eficacia**

David B Ross ha publicado un comentario en el BMJ [1] sobre los cambios que han llevado al declive de la FDA. El artículo empieza recordando que en 1962, la FDA empezó a exigir pruebas de su eficacia antes de aprobar una solicitud de comercialización de un fármaco nuevo. Estas pruebas consistían en presentar resultados de "investigaciones adecuadas y bien controladas, incluyendo estudios clínicos". Estas pruebas también eran necesarias para poder divulgar información sobre su seguridad y eficacia. La Academia Nacional de Ciencias subrayó la necesidad de estos mandatos, al constatar que más del 30% de los medicamentos comercializados antes de 1962 eran ineficaces.

La FDA ha emitido múltiples guías para explicar los requisitos que deben cumplir los medicamentos que se quieran comercializar en EE UU. Sin embargo, a veces la FDA los ignora, como sucedió con la aprobación de Recarbriio en 2019. Ross resume un artículo publicado por Peter Doshi, en el mismo número de la revista, sobre lo sucedido con Recarbriio, una combinación de dosis fija de imipenem, cilastatina y relebactam [2]. A continuación, resumimos los puntos destacados por Ross.

La aprobación de la solicitud de comercialización (NDA) de Recarbriio fue escandalosa dado que no se presentó evidencia sustancial de su eficacia y no se incluyeron resultados de estudios clínicos adecuados y bien controladas para la indicación de interés. Este medicamento se aprobó en base a los resultados de estudios en animales y de laboratorio, cuando la ley federal y las propias normas de la FDA solo permiten la aprobación de medicamentos en base a resultados de estudios no clínicos adecuados y bien controlados cuando los estudios clínicos adecuados y bien controlados no son factibles ni éticos, algo que no se aplica a Recarbriio.

La aprobación de Recarbriio es aún más preocupante porque hubo desviaciones inexplicables de la aplicación de los principios científicos y normativos, y en el proceso. Entre ellos se incluye el

hecho de no exigir "que cada componente activo [de un medicamento combinado de dosis fija] contribuya al efecto declarado para el producto". La conclusión de la FDA de que Recarbriio, en el mejor de los casos, no reduce la eficacia de un fármaco aprobado, difícilmente se puede considerar una demostración de que un componente "contribuye al efecto declarado para el producto". Además, según la norma, los directores de la oficina y de la división que aprueban los permisos de comercialización deben escribir un documento explicando si están o no conformes con la evaluación que ha hecho el equipo de revisores. Sin embargo, en el caso de Recarbriio, las "revisiones" tanto del director de la oficina como del director de división responsables de su aprobación consisten en nueve palabras: "Estoy de acuerdo con la evaluación y las recomendaciones del equipo de revisión".

A pesar de todos los defectos de la solicitud, la FDA decidió no convocar una reunión con el un comité asesor, basándose en la sorprendente afirmación de que "no había cuestiones controvertidas que pudieran beneficiarse de un debate con dicho comité".

Probablemente, la FDA debería haber rechazado la solicitud de comercialización por no incluir resultados de investigaciones clínicas adecuadas y bien controladas. En cambio, la FDA concedió a Recarbriio una revisión prioritaria, acelerando su aprobación en un 40% del tiempo. Es más, la FDA consideró que Recarbriio cumplía los requisitos para recibir los incentivos económicos que se asignan a los que han fomentado el desarrollo de fármacos para tratar infecciones causadas por organismos resistentes, a pesar de la falta de pruebas sustanciales de que Recarbriio realmente trate dichas infecciones.

Según Ross, estas irregularidades se deben a que el presupuesto de la FDA depende de las tarifas de usuario que paga la industria, que en 1994 eran inferiores al 10% y en 2023 constituye más de dos terceras partes del presupuesto. También han influido las "flexibilidades normativas" que se introdujeron con la Ley de Modernización de la FDA de 1997 y la Ley de Curas de Siglo XXI.



Sin embargo, uno de los factores más importantes, según Ross, es la corrupción de la cultura científica de la FDA. En su opinión, la continua hostilidad de los dirigentes de la FDA hacia la revisión por pares, la transparencia y la rendición de cuentas reduce las perspectivas de autorrenovación institucional

¿Qué se puede hacer ante esta lamentable situación? El primer paso es admitir que existe un problema: que el declive de la ciencia en la FDA se ha vuelto incontrolable. Sería deseable, aunque políticamente difícil, que se redujera la dependencia de la FDA de las tasas de usuario. Si la FDA se financiara totalmente con fondos públicos, absorbería menos del 0,2% del presupuesto federal anual. Sería un pequeño precio a pagar para frenar la continua corrosión de la integridad científica de la agencia por las tasas de usuario.

El segundo paso -más factible- consiste en mejorar el acceso público a la información que recibe la FDA, su razonamiento y sus decisiones. Además de permitir la revisión por pares y de involucrar a los proveedores, pacientes, investigadores,

organizaciones de salud y fabricantes de medicamentos en los debates sobre la base científica de sus acciones, una mayor transparencia pondría de relieve el valor de la FDA como productora de información.

Hace cincuenta años, la agencia emitió reglamentos que le otorgaban la autoridad necesaria para revelar datos de seguridad y eficacia. Sin embargo, posteriormente, la FDA reinterpretó su autoridad en virtud de la Ley de libertad de información para restringir significativamente el alcance de la información que divulgaría. La FDA tiene autoridad para divulgar información que no es secreto comercial, como los datos de eficacia que se incluyen en las solicitudes de comercialización, pero la agencia se niega a hacerlo, a pesar de que las reformas de transparencia del Congreso se lo exigen.

#### Referencias

1. Ross D B. The decline of science at the FDA has become unmanageable *BMJ* 2023; 381 :p1061 doi:10.1136/bmj.p1061
2. Doshi P. Did the FDA break its own rules in approving the antibiotic Recarbrio? *BMJ* 2023; 381 :p1048 doi:10.1136/bmj.p1048

### **Respuesta de la FDA a artículo comentado en Boletín Fármacos: Aprobación de medicamentos con criterios de valoración insatisfechos** (*Approval of Drugs With Unmet Trial End Points*)

Indranil Bhattacharya, PhD1; Iraj Daizadeh, PhD1; Andrew S. Robertson, PhD, JD1  
*AMA Intern Med.* Published online June 12, 2023. doi:10.1001/jamainternmed.2023.2237  
<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2805978>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

**Tags: FDA, flexibilidad normativa, previsibilidad, aprobaciones basadas en la totalidad de la evidencia, transparencia, enfoque predecible y racional**

El artículo comentado por Salud y Fármacos se puede leer en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(2)* Aprobación de medicamentos que no cumplen con los criterios primarios de valoración de los ensayos pivotaes, 2018-2021 [https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/may202303/42\\_ap/](https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/may202303/42_ap/)

#### A la Redacción

El Dr. Johnston y sus colegas escribieron recientemente sobre la aprobación por parte de la FDA de medicamentos cuyos ensayos pivotaes que no cumplían los criterios primarios de valoración [1]. Aunque sus datos procedían de documentos de la FDA de acceso público, los autores solicitaban mayor transparencia por parte de la agencia. Lo que los autores no incluyeron en las recomendaciones y tampoco figura en la guía de la FDA para la industria, es la necesidad de articular y aplicar de forma clara los principios de flexibilidad normativa que utiliza agencia al considerar la aprobación de estos productos

La normativa estimula y obliga a la FDA a hacer un juicio científico al aprobar los productos [2]. Aunque se apliquen las normas legales de seguridad y eficacia, hay muchas razones para ser flexibles, incluyendo la variabilidad del contexto clínico, la comprensión científica y el significado de los criterios de valoración. La flexibilidad reguladora permite que la agencia defienda lo que más convenga a los pacientes, teniendo en cuenta la evidencia disponible.

Aunque la flexibilidad es esencial, la previsibilidad es igual de importante. La FDA es una organización estructuralmente rica, y se puede esperar que haya cierta variabilidad en la forma en que las divisiones que hacen la revisión y las áreas terapéuticas aplican la flexibilidad reguladora. La flexibilidad reguladora aumenta la incertidumbre en varios escenarios, como a las aprobaciones basadas en la totalidad de la evidencia descritas por el Dr. Johnston y sus colegas [1].

Ya hay transparencia en la toma de decisiones reguladoras de la FDA, principalmente a través de divulgaciones públicas y de las publicaciones revisadas por pares cuando se justifica dar más explicaciones [3]. Se requieren lineamientos claros de la FDA que articulen un enfoque predecible y racional para la aprobación de productos basados en la totalidad de la evidencia. Para hacer frente a las situaciones complejas y cada vez más frecuentes descritas por el Dr. Johnston y sus colegas [1], la toma de decisiones reguladoras debe ser más predecible. Por ejemplo, ¿cuándo puede un estudio con un criterio de valoración primario fallido ser rescatado por criterios de valoración secundarios y exploratorios numéricamente superiores o por cuestiones de contexto médico relacionadas con las necesidades médicas no cubiertas y/o gravedad de la enfermedad? Mayor claridad por parte de la FDA podría eliminar muchas de estas conjeturas en el desarrollo de medicamentos.

#### References

1. Johnston JL, Ross JS, Ramachandran R. US Food and Drug Administration approval of drugs not meeting pivotal trial primary end points, 2018-2021. *JAMA Intern Med.* 2023;183(4):376-380. doi:10.1001/jamainternmed.2022.6444
2. Office of the Federal Register, National Archives and Records Administration. FDA Action on Applications and Abbreviated

Applications, Section § 314.105. Approval of an NDA and an ANDA. April 1, 2007. Accessed May 8, 2023. <https://www.govinfo.gov/app/details/CFR-2007-title21-vol5/CFR-2007-title21-vol5-sec314-105>

3. Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis—FDA review of pirfenidone and nintedanib. *N Engl J Med.* 2015;372(13):1189-1191. doi:10.1056/NEJMp1500526

### Ventas quinquenales de medicamentos de venta con receta recién comercializados, con y sin designación inicial de medicamentos huérfanos

*(Five-Year Sales for Newly Marketed Prescription Drugs With and Without Initial Orphan Drug Act Designation)*

Tu SS, Nagar S, Kesselheim AS, Lu Z, Rome BN.

*JAMA.* 2023;329(18):1607–1608. doi:10.1001/jama.2023.3079

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2804613> (de libre acceso en inglés)

Selección y traducción de párrafos por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

**Tags: medicamentos huérfanos, Ley de Medicamentos Huérfanos, incentivos para investigar tratamientos para enfermedades raras, exclusividad comercial adicional, éxitos comerciales, medicamentos designados como huérfanos que son lucrativos, promover investigación en enfermedades huérfanas**

La Ley de Medicamentos Huérfanos se promulgó en 1983 para incentivar a las empresas farmacéuticas a invertir en el desarrollo de medicamentos de venta con receta para tratar enfermedades raras, definidas posteriormente como aquellas que afectan a menos de 200.000 personas en EE UU. El Congreso justificó la concesión de un periodo adicional de exclusividad en el mercado y más créditos fiscales para los medicamentos declarados huérfanos, porque al tratarse de poblaciones reducidas de pacientes se pueden generar ventas insuficientes para atraer la inversión farmacéutica.

En las últimas 4 décadas, el número de medicamentos designados como huérfanos ha aumentado, y muchos han generado grandes ingresos [1,2]. Consecuentemente, se ha debatido la necesidad de mantener los incentivos legales. Evaluamos los ingresos generados por las ventas de medicamentos con y sin designación huérfana durante los primeros cinco años de comercialización.

En este estudio, los medicamentos aprobados inicialmente para una afección declarada huérfana fueron tan lucrativos para sus fabricantes como los que se desarrollaron para problemas más frecuentes. En seis casos, las indicaciones de los medicamentos designados como huérfanos se ampliaron a indicaciones no huérfanas en un plazo de cinco años. En tales casos, los fabricantes de medicamentos se benefician de los incentivos de la Ley de Medicamentos Huérfanos y pueden seguir cobrando los precios elevados que se fijaron para la indicación huérfana a todos los otros usos [4]. El estudio se limitó a los medicamentos

fabricados por empresas públicas, excluyó las ventas en mercados no estadounidenses y no incluyó datos sobre el volumen de ventas.

Los fabricantes compensan los menores volúmenes de medicamentos huérfanos con precios más altos; entre 2008 y 2018, los precios de lanzamiento de los medicamentos designados como huérfanos fueron 7 veces superiores a los precios de los medicamentos no huérfanos [3]. El Congreso podría reformar los incentivos legales de la Ley de Medicamentos Huérfanos, por ejemplo, exigiendo a los fabricantes que devuelvan los créditos fiscales cuando los productos designados como huérfanos se conviertan en éxitos comerciales [5].

#### Referencias

1. Chua KP, Kimmel LE, Conti RM. Spending for orphan indications among top-selling orphan drugs approved to treat common diseases. *Health Aff (Millwood).* 2021;40(3):453-460. doi:10.1377/hlthaff.2020.01442PubMedGoogle ScholarCrossref
2. Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS. FDA approval and regulation of pharmaceuticals, 1983-2018. *JAMA.* 2020;323(2):164-176. doi:10.1001/jama.2019.20288
3. Rome BN, Egilman AC, Kesselheim AS. Trends in prescription drug launch prices, 2008-2021. *JAMA.* 2022;327(21):2145-2147. doi:10.1001/jama.2022.5542
4. Pearson SD, Dreitlein WB, Henshall C. Indication-Specific Pricing of Pharmaceuticals in the United States Health Care System. Institute for Clinical and Economic Review. Published March 2016. Accessed January 20, 2023. [https://icerorg.wpengine.com/wp-content/uploads/2020/11/Final-Report-2015-ICER-Policy-Summit-Indication-specific-Pricing-March-2016\\_revised-icons-002.pdf](https://icerorg.wpengine.com/wp-content/uploads/2020/11/Final-Report-2015-ICER-Policy-Summit-Indication-specific-Pricing-March-2016_revised-icons-002.pdf)
5. Sarpatwari A, Kesselheim AS. Reforming the Orphan Drug Act for the 21st century. *N Engl J Med.* 2019;381(2):106-108. doi:10.1056/NEJMp1902943

## Aprobación de la FDA, evidencia de ensayos clínicos, eficacia, epidemiología y precio de los medicamentos oncológicos para indicaciones no huérfanas, ultrarraras, raras, y huérfanas frecuentes: análisis transversal

(FDA approval, clinical trial evidence, efficacy, epidemiology, and price for non-orphan and ultra-rare, rare, and common orphan cancer drug indications: cross sectional analysis)

Michaeli T, Jürges H, Michaeli D T.

BMJ 2023; 381 :e073242 doi:10.1136/bmj-2022-073242

<https://www.bmj.com/content/381/bmj-2022-073242>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Regulatoras 2023; 26(3)*

**Tags:** enfermedades huérfanas ultra raras, enfermedades huérfanas raras, Ley de Medicamentos Huérfanos, sobreestimación de resultados de eficacia, enfermedades ultrarraras, estudios de brazo único, años ajustados de vida por discapacidad

### Resumen

**Objetivo:** Analizar la aprobación de la FDA, los ensayos, las necesidades no satisfechas, los beneficios y los precios de los medicamentos oncológicos con indicaciones ultra-raras (<6.600 ciudadanos estadounidenses afectados), raras (6.600-200.000 ciudadanos), huérfanas frecuentes (>200.000 ciudadanos) y no huérfanas.

**Diseño:** Análisis transversal.

**Entorno:** Datos de Drugs@FDA, etiquetas de la FDA, estudio de Carga Global de la Enfermedad (*Global Burden of Disease*), y Medicare y Medicaid.

**Población:** 170 medicamentos aprobados por la FDA entre el 2000 y el 2022 para 455 indicaciones oncológicas.

**Principales criterios de valoración:** Comparación de la aprobación reguladora, los ensayos, la epidemiología y el precio de los medicamentos oncológicos según sean para indicaciones no huérfanas, ultra raras, raras y huérfanas frecuentes. Se metaanalizaron los cocientes de riesgos para la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

### Resultados

Se identificaron 161 indicaciones no huérfanas de medicamentos oncológicos y 294 huérfanas, de las cuales 25 fueron aprobadas para enfermedades ultrarraras, 205 para enfermedades raras y 64 para enfermedades huérfanas frecuentes.

Los medicamentos para indicaciones huérfanas ultrarraras, comparado con los medicamentos para indicaciones huérfanas raras, huérfanas frecuentes e indicaciones no huérfanas fueron con mayor frecuencia los primeros de su clase (76% frente a 48% frente a 38% frente a 42%;  $P<0,001$ ), monoterapias (88% frente a 69% frente a 72% frente a 55%;  $P=0,001$ ), para cánceres hematológicos (76% frente a 66% frente a 0% frente a 0%;  $P<0,001$ ), y estaban respaldados por ensayos más pequeños (mediana de pacientes 85 v 199 v 286 v 521;  $P<0,001$ ), de un solo brazo (84% v 44% v 28% v 21%;  $P<0,001$ ), y tenían un diseño de fase 1/2 (88% v 45% v 45% v 27%;  $P<0,001$ )

Los medicamentos para indicaciones huérfanas frecuentes, comparados con aquellos para indicaciones huérfanas raras y ultra raras, se dirigían con mayor frecuencia a biomarcadores

(69% frente a 26% frente a 12%;  $P<0,001$ ), eran de primera línea (77% frente a 39% frente a 20%;  $P<0,001$ ), eran moléculas pequeñas (80% frente a 62% frente a 48%;  $P<0,001$ ) y recibieron antes la primera aprobación de la FDA (mediana de 5,7 años frente a 7,1 años frente a 8,9 años;  $P=0,02$ ).

Los medicamentos para indicaciones huérfanas ultrarraras, raras, y huérfanas frecuentes ofrecieron un beneficio en la supervivencia libre de progresión significativamente mayor que aquellos con indicaciones no huérfanas (cociente de riesgo 0,53 v 0,51 v 0,49 v 0,64;  $P<0,001$ ), pero no mejor supervivencia global (0,50 v 0,73 v 0,71 v 0,74;  $P=0,06$ ).

En los ensayos de brazo único, las tasas de respuesta tumoral fueron mayores para los medicamentos con indicaciones huérfanas ultra raras que para las indicaciones huérfanas raras, huérfanas frecuentes y las indicaciones no huérfanas (tasa de respuesta objetiva 57% v 48% v 55% v 33%;  $P<0,001$ ).

La incidencia/prevalencia de la enfermedad, la supervivencia a cinco años y el número de tratamientos disponibles fue inferior para las indicaciones huérfanas ultra raras que para las raras, huérfanas frecuentes y las indicaciones no huérfanas, mientras que los años de vida ajustados por discapacidad por paciente fueron superiores.

Según los datos disponibles en 2023, para 147 medicamentos con patente en vigor, los precios mensuales fueron más altos para las indicaciones huérfanas ultra raras que para las indicaciones huérfanas raras, huérfanas frecuentes y las indicaciones no huérfanas (US\$70.128 (£55.971; €63.370) frente a US\$33.313 frente a US\$16.484 frente a US\$14.508;  $P<0,001$ ).

Para 48 medicamentos protegidos por patente con datos longitudinales disponibles de 2005 a 2023, los precios aumentaron, en promedio, un 94% para los medicamentos para indicaciones huérfanas y un 50% para los medicamentos para indicaciones no huérfanas.

**Conclusiones:** La Ley de Medicamentos Huérfanos de 1983 incentiva el desarrollo de medicamentos no sólo para enfermedades raras, sino también para enfermedades ultra raras y subconjuntos de enfermedades frecuentes. Estas indicaciones huérfanas cubren importantes necesidades no satisfechas, pero su aprobación se basa en ensayos pequeños y metodológicamente débiles que podrían sobreestimar los resultados de eficacia. Una designación ultra huérfana diferenciada con mayores incentivos financieros podría fomentar y acelerar el desarrollo de medicamentos para enfermedades ultra raras.

## La FDA "se inclina" por la aprobación acelerada de medicamentos para enfermedades raras

(FDA 'Leans In' to Accelerated Approval for Rare Disease Drugs)

Kristina Fiore

MedPage Today, 19 de mayo de 2023

<https://www.medpagetoday.com/special-reports/exclusives/104594>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

**Tags:** terapia celular, terapia génica, aprobación por vía acelerada, CBER, Centro de Evaluación e Investigación Biológica, Peter Marks, Oficina de Productos Terapéuticos, Terapia Avanzada de Medicina Regenerativa, diseño de ensayos clínicos, viabilidad comercial de terapias génicas, coordinación entre agencias reguladoras

La FDA está "opinando sobre" las terapias celulares y génicas y se muestra dispuesta a utilizar la vía de aprobación acelerada para estos productos, sobre todo ahora que un nuevo equipo directivo se hará cargo de una oficina que se acaba de renovar.

Este fue el tono de las dos ponencias de Peter Marks, MD, PhD y director del Centro de Evaluación e Investigación Biológica (CBER) de la FDA, durante la reunión de la Sociedad Americana de Terapia Génica y Celular (ASGCT) celebrada esta semana en Los Ángeles. El CBER supervisa la regulación de las terapias celulares y génicas a través de su recién creada "superoficina", la Oficina de Productos Terapéuticos, que se ha establecido a partir de la reorganización de la antigua Oficina de Tejidos y Terapias Avanzadas [1].

Marks declaró durante una de las conversaciones: "Cuando se trata de poblaciones muy pequeñas, probablemente estemos dispuestos a utilizar cierta flexibilidad reguladora... teniendo en cuenta que en algún momento tendremos que disponer de datos confirmatorios".

El director del CBER subrayó: "No se trata de rebajar los estándares... Se trata de generar un entorno que ofrezca certeza suficiente para que la gente someta productos nuevos".

En los últimos meses, la oficina de Marks ha prestado especial atención a las terapias para enfermedades raras, y ha señalado que la FDA planea poner en marcha un programa piloto al estilo de la Operación *Warp Speed* para comercializar estos tratamientos con mayor rapidez [2]. Marks dijo que en 2022 la agencia aprobó cinco terapias celulares y génicas, y espera aumentar esa cifra en los próximos años.

Se ha concedido la aprobación acelerada a dos productos de terapia celular y génica: brexucabtagén autoleucel (Tecartus) para el linfoma de células del manto y elivaldogén autotemcel (Skysona) para la adrenoleucodistrofia cerebral (CALD) [3,4]. Además, la FDA está considerando la aprobación acelerada de delandistrogén moxeparvec para la distrofia muscular de Duchenne [5].

Parte de la anuencia a usar esta vía parece provenir de que el año pasado el Congreso concedió a la agencia nuevos "poderes" para requerir ensayos confirmatorios [6]. Marks expresó: "La nueva herramienta reguladora que tenemos para todas las aprobaciones aceleradas es que los ensayos confirmatorios deben estar en marcha, con algunas excepciones, en el momento de conceder la aprobación acelerada, para así tener más claridad sobre lo que realmente se va a hacer".

No obstante, el responsable del CBER insistió en que la agencia colaboraría con la industria y valoraría cada producto individualmente.

Marks señaló: "En el caso de la terapia génica, bajo la designación de Terapia Avanzada de Medicina Regenerativa, un ensayo confirmatorio podría consistir simplemente en el seguimiento de la cohorte inscrita en el ensayo pivotal".

Con respecto a la nueva dirección de la Oficina de Productos Terapéuticos -el plazo de solicitudes para llenar la vacante de director se cierra el 31 de mayo-, Marks insistió en que "tendrá que ser alguien que esté dispuesto a difundir por toda la agencia el hecho de que estamos asumiendo este desafío y estamos haciendo las cosas de forma distinta".

El director del CBER agregó: "Eso requerirá liderazgo y trabajo en toda la agencia... Soy el primero en reconocer que aún no llegamos a ese punto y que probablemente tardaremos un poco en conseguirlo. ... [Pero] pienso que nuestro personal se mostrará cada vez más receptivo a la idea de trabajar en esa dirección, y es de esperar que siga avanzando a medida que nuevos dirigentes asuman el reto".

Según Marks, la aprobación acelerada será especialmente beneficiosa para enfermedades que cobran vidas prematuramente o generan una morbilidad tan terrible que las personas no pueden funcionar, como ocurrió con el elivaldogén autotemcel para la adrenoleucodistrofia cerebral. En ese caso, Bluebird Bio para el ensayo confirmatorio hizo un seguimiento más prolongado de los sujetos tratados

Marks afirmó: "En este tipo de situaciones, nuestro objetivo es intentar que los tratamientos avancen lo más rápidamente posible... Si de vez en cuando tenemos un producto que obtiene la aprobación acelerada, pero [su eficacia] no se confirma... No estoy seguro de que eso sea lo peor que puede suceder, sobre todo en el caso de pacientes que no es probable que tengan otra alternativa de tratamiento que hubiera podido aliviar su morbilidad o mortalidad."

El funcionario de la FDA señaló que el uso de estudios de evolución natural también puede ser una estrategia útil para la aprobación acelerada de terapias para enfermedades raras.

Marks continuó agregando: "Si hacemos bien nuestro trabajo, para estudiar los trastornos monogénicos y la terapia génica, [que afectan a] poblaciones muy pequeñas es muy difícil tener grupos control, utilizaremos un buen modelo o experimento natural para ver si lo que estamos haciendo en términos de cambiar el nivel de alguna proteína... se podría correlacionar con algún beneficio clínico".

Una de las preguntas más apremiantes de los participantes en la reunión de la ASGCT fue qué ocurriría si los ensayos confirmatorios dieran resultados negativos.

El mensaje abrumador de Marks fue que la FDA trabajaría con los patrocinadores en función de cada producto.

El funcionario de la FDA explicó: "Lo primero que haríamos sería analizar el estudio que fracasó e intentar comprender por qué... El medicamento podría tener actividad inherente y ser una sustancia activa... pero podría ser que el diseño de nuestro estudio no fuera el adecuado. Podría ser que no hubiéramos elegido los criterios de valoración adecuados. Podría ser que no hubiéramos comprendido la estratificación adecuada de los pacientes. Así que primero nos aseguraríamos de que no hay fallos metodológicos".

Si no hay problemas con la metodología, entonces la agencia "revisaría la cuestión de umbral, que es si el fármaco tiene realmente algún efecto o no... Si estamos convencidos de que no lo tiene, ahora tenemos herramientas para ayudar a... retirar el fármaco del mercado".

Marks agregó: "Si hacemos bien nuestro trabajo... no ocurrirá a menudo, pero probablemente ocurrirá de vez en cuando".

Marks expresó que otra razón por la que la FDA está "realmente tratando de apoyar, es porque nos damos cuenta de que es un momento crítico para la terapia génica", y hay una oportunidad para "ayudar a salvar algunas de estas terapias".

El funcionario de la FDA continuó: "Se me ocurren 5 ó 10 programas [con] datos clínicos prometedores, a los que no les falta mucho, pero que se han abandonado o se han transferido al mundo académico por problemas de viabilidad comercial... Así que podemos intentar superar algunos de esos temas y volver a encarrilar esos productos hacia algún tipo de viabilidad comercial, ya sea reduciendo los costes de fabricación, aumentando la seguridad reguladora, disminuyendo los costes de preparación de las solicitudes de comercialización, o una combinación de todo lo anterior para estos nichos relativamente pequeños que no son comercialmente viables en la actualidad."

Marks expresó que armonizar o coordinar los requisitos que exigen los organismos reguladores de todo el mundo al presentar

las solicitudes, como Europa y Japón, también podría ayudar a aumentar la viabilidad comercial.

Con el fantasma del aducanumab (Aduhelm), medicamento contra el Alzheimer, cerniéndose sobre la vía de aprobación acelerada, Marks reconoció que se trata de "Regulación-401" (Una expresión que se refiere a los cursos de nivel avanzado que se toman en la universidad).

El director del CBER dijo: "Este es el curso de posgrado... No es un curso de nivel universitario, porque a veces tienes que lidiar con situaciones en las que hay múltiples variables y temas complejos, incluyendo la naturaleza inherente a la enfermedad que estás tratando, la naturaleza de otras posibles terapias alternativas frente a la evolución natural de la enfermedad, y la certeza o incertidumbre que tienes en torno al medicamento que estás evaluando."

Finalmente Marks añadió: "Hay que tener en cuenta todas esas cosas... y eso genera situaciones muy desafiantes".

#### Referencias

1. FDA. Establishment of the Office of Therapeutic Products. 15 de marzo de 2023. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/establishment-office-therapeutic-products>
2. Mulero, A. CBER to Launch Operation Warp Speed for Rare Diseases by Year's End. BioSpace, 24 de abril de 2023. <https://www.biospace.com/article/cber-to-launch-operation-warp-speed-for-rare-diseases-by-year-s-end>
3. Bankhead, C. FDA Approves CAR T-Cell Therapy for MCL. MedPage Today, 24 de julio de 2020. <https://www.medpagetoday.com/hematologyoncology/lymphoma/87747>
4. George, J. Gene Therapy for Degenerative Brain Disorder Wins FDA Nod. MedPage Today, 19 de septiembre de 2022. <https://www.medpagetoday.com/neurology/generalneurology/100808>
5. George, J. Sarepta's Duchenne Gene Therapy Does Not Have 'Unambiguous Evidence,' FDA Staff Says. MedPage Today, 10 de mayo de 2023. <https://www.medpagetoday.com/neurology/generalneurology/104449>
6. Wilkerson, J. The 4 biggest questions about the FDA's forthcoming changes to accelerated approvals. STAT, 25 de enero de 2023. <https://www.statnews.com/2023/01/25/fda-accelerated-approval-changes/>

### FDA anuncia medidas adicionales para modernizar los ensayos clínicos

(FDA Announces Additional Steps to Modernize Clinical Trials)

FDA, 6 de junio de 2023

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-announces-additional-steps-modernize-clinical-trials>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

La Agencia solicita comentarios al borrador de recomendaciones y su aplicación a diferentes tipos de ensayos y fuentes de datos, que son cada vez más diversas (*Recommendations and How They Should Be Applied to Increasingly Diverse Trial Types and Data Sources*)

La FDA anuncia la disponibilidad de un borrador de guía [1] con recomendaciones actualizadas sobre buenas prácticas clínicas (BPC) para modernizar el diseño y la realización de ensayos

clínicos, para que sean más ágiles y no comprometan la integridad de los datos ni la protección de los participantes. Estas actualizaciones pretenden allanar el camino hacia ensayos clínicos más eficientes que faciliten el desarrollo de productos médicos. Este borrador de guía está basado en el borrador de guía E6(R3) del Consejo Internacional de Armonización (ICH) [2], que se acaba de actualizar para permitir la incorporación de las innovaciones tecnológicas y metodológicas que se están

desarrollando rápidamente en la realización de los ensayos clínicos.

“Un ecosistema de ensayos clínicos más sólido, capaz de producir evidencia confiable de manera más eficiente puede respaldar la toma más informada de decisiones para desarrollar productos médicos que ayuden a los pacientes”, dijo el comisionado de la FDA, Robert M. Califf. Para el Comisionado, este borrador de recomendaciones son un avance importante en esta línea. Para avanzar verdaderamente en los ensayos clínicos y generar resultados significativos es esencial "Incorporar la calidad en el diseño y la realización de los ensayos, y fomentar el uso de diseños de ensayos y tecnologías de salud innovadoras”.

Las buenas prácticas clínicas son esenciales para ayudar a garantizar la seguridad de los participantes en los ensayos y la integridad de los datos generados. A lo largo de los años se ha considerado que realizar ensayos clínicos era una actividad costosa, ineficaz y estaba limitada por la falta de colaboraciones adecuadas y por el uso insuficiente de tecnología, fuentes de datos e innovaciones en su diseño e implementación. La pandemia de covid-19 puso de manifiesto muchos de estos problemas, al tiempo que impulsó el desarrollo de nuevas estrategias.

"Estos borradores de recomendaciones se han elaborado con el objetivo de agilizar los ensayos, para que sean más eficientes y flexibles a medida que la forma en que se realizan los ensayos sigue evolucionando", declaró M. Khair ElZarrad, director de la Oficina de Política Médica del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA. "Esperamos que estas recomendaciones, una vez finalizadas, fomenten acercamientos reflexivos para la realización de ensayos clínicos centrados en la seguridad de los participantes y en la integridad de los datos".

ElZarrad dirigió el Grupo de Trabajo de Expertos de la ICH que desarrolló del borrador de la guía ICH E6(R3). Expertos académicos en ensayos clínicos de varios países miembros de la ICH también desempeñaron un papel importante a la hora de informar sobre el trabajo del grupo de expertos.

Este borrador de guía, una vez finalizado, actualizará la guía titulada, E6(R2) Good Clinical Practice: Apéndice integrado a ICH E6(R1) (marzo de 2018) [3]. El nuevo borrador de recomendaciones está diseñado para aplicarse a una amplia gama de ensayos clínicos, incluidos aquellos con elementos de diseños innovadores. Estos elementos podrían lograr que los ensayos fueran más eficientes y menos onerosos. Además, las recomendaciones de BPC modernizadas fomentan el uso de tecnologías digitales de salud (DHT) innovadoras y adecuadas. Estas tecnologías, como los sensores portátiles, podrían facilitar una recopilación de datos digitales más ágil y contribuir a la captación de pacientes.

Recientemente, la FDA ha publicado otros documentos que complementan este borrador de recomendaciones. La agencia apoya la adopción de diseños de ensayos innovadores, cuando proceda, y en mayo publicó un borrador de guía [4] en el que se proponen recomendaciones para la realización de ensayos clínicos descentralizados. En cuanto a las tecnologías digitales de salud, la agencia también publicó recientemente un documento marco [5] para guiar el uso de datos obtenidos a través de sensores digitales en la toma de decisiones reguladoras para fármacos y productos biológicos.

Además de las recomendaciones que apoyan la modernización de los ensayos, el objetivo de los principios esbozados en el borrador de recomendaciones es hacer que los ensayos sean más eficientes y potencialmente acelerar la generación de evidencia para los productos médicos

- Haciendo hincapié en el uso de acercamientos proporcionados y basados en el riesgo a lo largo del ciclo de vida de un ensayo clínico (por ejemplo, recopilación de datos, seguimiento, gestión de la calidad). Con este enfoque, se anima a los investigadores a determinar qué datos y procesos del ensayo clínico son más importantes para la seguridad de los participantes y la integridad de los datos, y a centrar los esfuerzos en consecuencia. Esto ayuda a garantizar que los investigadores asignen recursos y esfuerzos a la recopilación y el análisis de datos clave para el ensayo; y
- Alentar a los patrocinadores a ser proactivos en lo que respecta a las consideraciones de calidad de un ensayo. Las consideraciones de calidad incluyen atributos de un ensayo que son fundamentales para la protección de los participantes, la confiabilidad de los resultados del ensayo y las decisiones tomadas en función de dichos resultados. Centrarse desde el principio en estos factores ayuda a garantizar que los ensayos se diseñen de forma eficiente, evitando posibles retrasos derivados de complejidades y cargas innecesarias.

Como parte del proceso establecido por la FDA, este borrador de guía estará abierto para recibir comentarios públicos durante 60 días. El Grupo de Trabajo de Expertos de la ICH revisará y tendrá en cuenta los comentarios sobre este borrador de guía para finalizar la guía ICH.

#### Referencias

1. <https://www.fda.gov/media/169090/download>
2. E6(R3) Guideline for Good Clinical Practice <https://www.fda.gov/media/169090/download>
3. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e6r2-good-clinical-practice-integrated-addendum-ich-e6r1>
4. Decentralized Clinical Trials for Drugs, Biological Products, and Devices <https://www.fda.gov/media/167696/download>
5. Framework for the Use of Digital Health Technologies in Drug and Biological Product Development <https://www.fda.gov/media/166396/download>

**Los asesores de la FDA critican el diseño del ensayo clínico con opiáceos propuesto por la agencia. Los asesores afirman que los resultados de un estudio de inscripción enriquecida no podrían generalizarse ampliamente.** (FDA Panelists Slam Agency's Proposed Opioid Trial Design — Advisors said outcomes from an enriched enrollment study would not be broadly generalizable)

Michael DePeau-Wilson

MedPage Today, 20 de abril de 2023

<https://www.medpagetoday.com/painmanagement/opioids/104117>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

**Tags: ensayo clínico problemático, ensayo con opiáceos, FDA, adicción a opiáceos**

Los asesores de la FDA recomendaron que la agencia reconsiderara el diseño del ensayo poscomercialización que tenían previsto para evaluar la eficacia y tolerancia a largo plazo de los opiáceos en pacientes con dolor crónico.

Sin someterlo a votación, el Comité Asesor de Productos Farmacéuticos Anestésicos y Analgésicos [1] expresó preocupaciones por el uso de un diseño de retirada aleatorizado, con inscripción enriquecida, como estudio obligatorio de fase IV para ciertos opiáceos actualmente disponibles en el mercado.

"Realmente no creo que esto nos aporte respuestas a la pregunta clínicamente más significativa para esta población: si es mejor utilizar opiáceos que analgésicos no opiáceos u otras alternativas de tratamiento para tratar el dolor", dijo el presidente del comité, el Dr. Brian T. Bateman de la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford en Palo Alto, California. "Creo que es ahí donde realmente debería centrarse la atención de la agencia".

El ensayo, de 12 meses de duración —para pacientes con dolor crónico no oncológico, con tolerancia inicial a un opiáceo de liberación prolongada o de acción prolongada—, incluiría una parte abierta seguida de un período de reducción progresiva del medicamento, y el grupo control recibiría placebo durante cierto período.

"Es mucho trabajo para una respuesta que posiblemente sea muy predecible", afirma la doctora Mary Ellen McCann de la Facultad de Medicina de Harvard. "Se llama inscripción enriquecida. Casi creo que es una inscripción mejorada. Está diseñado para dar un resultado positivo antes de que el estudio haya empezado".

La Dra. Maura S. McAuliffe, enfermera anestésista, de la Universidad de Carolina del Este en Greenville (Carolina del Norte), dijo: "Tengo la impresión de que, utilizar un término anticuado carece de validez aparente. Para mí, los resultados son muy predecibles. Si le das a alguien... 42 semanas de terapia con opiáceos en dosis relativamente altas, potencialmente hasta 240 mg al día, sí, creo que se aliviará su dolor".

Antes de compartir sus reservas generales sobre la propuesta de la agencia, el comité debatió la viabilidad del diseño de retirada aleatorizada con inscripción enriquecida, y recaló varias preocupaciones específicas, incluyendo el programa más corto de reducción progresiva del medicamento y el uso de puntuaciones de dolor como criterio secundario de valoración. Varios asesores afirmaron que el enfoque en la funcionalidad del paciente sería más significativo desde el punto de vista clínico que las puntuaciones de dolor informadas por el propio paciente. También recomendaron aumentar el período de reducción del medicamento a un mínimo de 14 días.

"Una de las principales preocupaciones acerca del diseño propuesto es que se subestiman un poco los posibles riesgos", dijo el Dr. Mark C. Bicket de la Universidad de Michigan en Ann Arbor. "Si bien la validez interna sería alta, podría haber algunas dificultades de interpretación, y no necesariamente proporcionaría información clínicamente tan relevante, cuando hay grandes oportunidades para ello, así que yo sin duda estaría a favor de considerar algunos de estos otros diseños".

El comité también señaló que era poco probable que el diseño del estudio permitiera que los investigadores retuvieran a un número suficiente de participantes, lo que podía afectar a la interpretación de los resultados.

Aunque los asesores consideraron que la duración del estudio (de 38 a 52 semanas) sería aceptable para evaluar la eficacia a largo plazo, expresaron su preocupación por la seguridad y la posibilidad de confusión durante un ensayo tan largo. También albergaban dudas por si habría un número suficiente de participantes dispuestos a permanecer en el grupo placebo durante la duración propuesta del estudio.

Aunque el personal de la FDA reconoció varios retos, también hizo hincapié en que el estudio de retirada aleatorizada con inscripción enriquecida sería probablemente la mejor opción disponible, teniendo en cuenta las dificultades de llevar a cabo un ensayo clínico controlado con placebo para el dolor crónico durante un largo período de tiempo.

Durante la parte de comentarios públicos de la reunión, varias partes interesadas expresaron su desaprobación al diseño de retirada aleatorizada con inscripción enriquecida, y al fracaso del Consorcio de Requisitos Postcomercialización de Opiáceos y la FDA para estudiar con éxito la eficacia y seguridad a largo plazo de los opiáceos en los 10 años transcurridos desde que se emitió el requisito original de hacer estudios de poscomercialización en 2013 [2].

"El estudio de retirada aleatorizada con inscripción enriquecida no es de doble ciego. Ni siquiera es simple ciego. Es probable que los pacientes que toman un medicamento con un fuerte efecto psicoactivo durante semanas y meses, y luego cambian a un placebo, se den cuenta", afirmó el doctor Andrew Kolodny, codirector de la Opioid Policy Research Collaborative de la Heller School for Social Policy and Management de la Universidad Brandeis de Waltham (Massachusetts). "Por obvias razones, los resultados del estudio de retirada aleatorizada con inscripción enriquecida no son generalizables, porque solo se aleatoriza a los pacientes que toleran y consideran útiles a los opiáceos".

El doctor Caleb Alexander de la Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health de Baltimore, añadió: "Supongo que la pregunta es por qué más de 20 años después de esta epidemia, la FDA se arriesgaría a desperdiciar este valioso momento para

analizar la persistencia de la eficacia entre una subpoblación muy selecta, en lugar de exigir a los patrocinadores que demuestren en primer lugar si los opiáceos de liberación o acción prolongada funcionan".

Aunque la FDA suele seguir los consejos de sus comités asesores, no está obligada a hacerlo.

### Referencias

1. Food and Drug Administration. April 19, 2023: Meeting of the Anesthetic and Analgesic Drug Products. May 5, 2023. <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/april-19-2023-meeting-anesthetic-and-analgesic-drug-products-advisory-committee-meeting-announcement>
2. Fiore, K. FDA Tightens Opioid Labeling. *MedPage Today*. September 10, 2013. <https://www.medpagetoday.com/publichealthpolicy/publichealth/41503>

**Nota de Salud y Fármacos.** Según una nota publicada en Statnews [1] el diseño del nuevo estudio requiere cambiar a el tratamiento a los participantes, en lugar de recibir el opiáceo que les han prescrito, recibirían morfina de liberación prolongada. A continuación, un subgrupo seleccionado al azar pasaría, sin notificación previa, a un grupo placebo. Ese grupo iría dejando de tomar opiáceos durante un periodo de ocho semanas.

Más concretamente, los expertos criticaron el estudio propuesto por centrarse específicamente en la hiperalgesia, una condición paradójica en la que algunos pacientes se vuelven más sensibles al dolor después de tomar opiáceos, en contraposición a otros daños potenciales más frecuentes, como la adicción.

El periodo de reducción de ocho semanas también fue muy criticado. Según algunos médicos, retirar a los pacientes de los opiáceos en un periodo tan breve podría provocar síntomas de

abstinencia significativos, lo que haría evidente, tanto para los investigadores como para los participantes, qué pacientes han sido asignados al grupo placebo.

Diana Zuckerman, presidenta de la organización sin ánimo de lucro National Center for Health Research, durante la parte de comentarios públicos, dijo "¿Es ético exigir a los pacientes dependientes de opiáceos que reciban una dosis alta de morfina, seguida de una disminución rápida, seguida de placebo? ¿No les hará eso potencialmente aún más desesperados y dependientes de los opioides?".

En un momento dado, Jay Horrow, un investigador de Bristol Myers Squibb que estaba presente en la audiencia como representante de la industria farmacéutica, sugirió que la pregunta de investigación que se estaba debatiendo era tan específica que la FDA debería considerar dejarla de lado por completo.

"La agencia debería plantearse seriamente: ¿Es un [requisito posterior a la comercialización] que no merece la pena? En otras palabras, no hacer ningún estudio", dijo.

Los responsables de la FDA admitieron que hay pocas opciones buenas. "A lo largo de nuestras discusiones, se consideraron tres paradigmas de diseño de ensayos clínicos", dijo Elizabeth Kilgore, oficial médico de la División de Productos Anestésicos, Analgésicos y Adictivos de la FDA. "Debido a los desafíos de la farmacología de opioides y la población de pacientes, no creemos que ninguno de los diseños aborde idealmente la pregunta de investigación".

### Referencia

1. Facher L. FDA's new plan to study opioids' effectiveness faces resistance Por si hay que poner nota arriba. Statnews, April 19, 2023 <https://www.statnews.com/2023/04/19/pain-opioid-study-design-fda-pushback/>

### Presupuesto de la FDA (FDA's Budget)

*Alliance for a Stronger FDA*, 23 de junio de 2023

<https://mailchi.mp/0ab18923f325/alliance-friday-update-4845064?e=54a402218c>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

El Comité de Asignaciones del Senado (*Senate Appropriations Committee*) aprueba un aumento de US\$20 millones para la FDA.

El jueves, 22 de junio, el pleno del Comité de Asignaciones del Senado aprobó por unanimidad el proyecto de ley de asignaciones S. 2131, para el año fiscal 2024 para Agricultura, Desarrollo Rural, la FDA, y otras Agencias Relacionadas. Este es sólo el segundo de 12 proyectos de ley relacionados con las asignaciones presupuestarias, por lo es posible que el proyecto de ley no pase a consideración del pleno del Senado has que se publiquen los otros proyectos de ley asignación de presupuesto.

La medida incluye US\$3.550 millones para la FDA, lo que supone un aumento de US\$20 millones respecto a los US\$3.530 millones aprobados por la Cámara de Representantes. El proyecto del Senado también prevé US\$12.788 millones para Edificios e Instalaciones. La propuesta de la Cámara de

Representantes no incluía estos fondos. El subcomité del Senado no celebró una sesión formal de revisión. Puede consultar las partes del informe 118-44 del Senado relativas a la FDA aquí <https://www.docdroid.net/1PsauS3/fy24-ag-fda-report-pdf>.

Un resumen proporcionado por el Comité de Asignaciones del Senado dice que el proyecto de ley "... aumenta los fondos de la FDA en US\$20 millones, para que pueda cumplir con su misión básica de mantener a las familias sanas y seguras. Más concretamente, proporciona US\$7 millones adicionales para supervisar los cosméticos, por primera vez en la historia; US\$3,75 millones para reforzar los programas de seguridad alimentaria: US\$3,75 millones para hacer frente a la escasez de dispositivos y los problemas de la cadena de suministro, US\$3 millones para avanzar en la investigación en neurociencia y US\$2,5 millones para la investigación relacionada con la esclerosis lateral amiotrófica (ELA)."



La comparación directa de los proyectos de ley de la Cámara y el Senado es de utilidad limitada en este momento. La propuesta de la Cámara para la FDA es menor, pero la Cámara está trabajando a partir de niveles de gasto globales y de subcomités que también son inferiores a los del Senado.

Para más información sobre el proyecto de la Cámara de Representantes, véase el resumen de la Alianza sobre las disposiciones relativas a la FDA en House Appropriations Committee Advances FY 24 Ag/FDA Bill - Senate Markup Setup for Thursday, June 22

(<https://www.strengthenfda.org/friday-updates-list/what-they-said-at-the-house-committee-markup-that-affects-fda>). Nuestro análisis y comentario sobre la revisión de la Cámara de Representantes se encuentra en Q&A on House Appropriations Markup (<https://www.strengthenfda.org/friday-updates-list/qampa-on-house-appropriations-markup>). Hasta el cierre de esta edición no se habían anunciado nuevas medidas en relación con el proyecto de ley.

**Nota de Salud y Fármacos:** Parecería que el aumento del presupuesto es inferior a la inflación.

## La FDA informa sobre la calidad de los medicamentos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)

**Tags: presencia de medicamentos subestándar en el mercado de medicamentos, inspecciones de la FDA a plantas de manufactura de medicamentos, alertas de la FDA a la importación de medicamentos, retiradas de productos por parte de la FDA**

Regulatory News [1] ha informado que según el informe de la oficina de calidad farmacéutica (*Office of Pharmaceutical Quality*) de la FDA [2], en 2022 aumentó el número de muestras de medicamentos que no alcanzaron los requisitos de calidad establecidos y el número de productos que tuvieron que ser retirados del mercado. También se constató que el número de inspecciones de vigilancia "casi se triplicó" en referencia al año previo.

El informe incluye información sobre la calidad de los medicamentos y las plantas de manufactura. Mas concretamente ofrece datos sobre las inspecciones, los problemas de calidad de los productos, las alertas de importación y las retiradas de productos.

Según la FDA, hay 4.814 plantas de manufactura de medicamentos, lo que representa un aumento del 12% respecto a 2018, la mayoría de ellas están ubicadas fuera de EE UU. El 40% de estos centros pertenecen al sector "Sin solicitud", lo que significa que los productos fabricados en ellos pueden comercializarse en EE UU sin que la FDA tenga que aprobar las solicitudes de comercialización.

La mayoría de los principios activos farmacéuticos son elaborados exclusivamente por fabricantes extranjeros. Durante los últimos cinco años, el número de centros de manufactura registrados en la FDA que están ubicados en EE UU, Canadá, China, Francia, Alemania, India, Corea del Sur y Suiza han aumentado en cifras de dos dígitos, y en cambio hubo un descenso en los centros de manufactura ubicados en Italia y Japón.

En el año fiscal 2022, el número de muestras de medicamentos analizadas que alcanzaron los resultados esperados aumentó hasta el 57,5%, es decir, 892 de las 1.552 muestras analizadas. Las cifras correspondientes a 2021 y 2020 fueron 35% y 16% respectivamente.

El programa de análisis de muestras se centró en los productos relacionados con la emergencia de salud pública covid-19 y descubrió que 228 de las muestras no conformes correspondían a desinfectantes de manos que carecían de potencia o presentaban niveles inaceptables de impurezas. Los análisis por muestreo es un método de inspección que se utiliza cuando la FDA no puede desplazarse a los centros para realizar inspecciones.

El número de retiradas aumentó a 912 en el año fiscal 2022, el número más alto en cinco años, en el 2021 fueron 800 y en 2020 700. Al igual que durante los años previos, en el año fiscal 2022, la mayoría de las retiradas (465) se atribuyeron a infracciones de las buenas prácticas de fabricación, seguidas de 135 por desviaciones de temperatura, 116 por incumplimiento de las especificaciones, 57 por defectos del producto y ocho por problemas de envasado.

La FDA realizó 328 inspecciones de vigilancia, el triple que las realizadas en 2021 (115).

### Referencias

1. Egllovitch JS. FDA's drug quality report card details enforcement trends, increased inspections in 2022. Regulatory News, 21 June 2023 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/6/fda%E2%80%99s-drug-quality-report-card-details-enforcement>
2. FDA. Fiscal Year 2022 Report on the State of Pharmaceutical Quality. Junio 2023 <https://www.fda.gov/media/169611/download>

## Guías y Borradores de Guías de la FDA

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)

**Tags:** regulación de ensayos clínicos descentralizados, ensayos clínicos en pediatría, supervisión de ensayos clínicos según su riesgo, ensayos clínicos para la aprobación acelerada, guía de ensayos clínicos para la diabetes mellitus, modernizar los ensayos clínicos

A continuación, describimos algunas de las guías y borradores de guías que han divulgado las agencias reguladoras

### La FDA avanza en la regulación de los ensayos clínicos descentralizados

*(FDA Takes Additional Steps to Advance Decentralized Clinical Trials)*

FDA, 2 de mayo de 2023

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-additional-steps-advance-decentralized-clinical-trials>

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

La FDA ha tomado medidas adicionales para apoyar los ensayos clínicos descentralizados (ECA) que estudian medicamentos, productos biológicos y dispositivos, en los que algunas o todas las actividades relacionadas con el ensayo se producen en lugares que no son los centros de ensayos clínicos tradicionales.

La agencia ha publicado un nuevo borrador de guía [1] que ofrece recomendaciones para patrocinadores, investigadores y otras partes interesadas en la realización de ECA para avanzar en el desarrollo y la investigación de productos médicos. Algunos ejemplos de elementos descentralizados son: la obtención de pruebas de laboratorio a nivel local en lugar de en un centro médico de investigación, o la realización de una visita de seguimiento clínico en el domicilio del participante a través de telemedicina.

La descentralización de los ensayos clínicos permitirá que algunas o todas las actividades relacionadas con el ensayo se lleven a cabo en los domicilios de los participantes o en otros lugares convenientes, en lugar de que los participantes se tengan que desplazar a los centros de investigación. Al reducir las barreras a la participación, esperamos que los ensayos clínicos descentralizados permitan captar una población más diversa de participantes en los ensayos clínicos y mejoren la accesibilidad de aquellos con enfermedades raras o problemas de movilidad. Anticipamos que esta estrategia facilitará el desarrollo de fármacos, incluso en áreas de necesidad médica, lo que resultará en más opciones de tratamiento y mejores resultados para los pacientes.

Este borrador de guía se basa en las recomendaciones emitidas por la agencia en 2020, que aportaron claridad a los investigadores para facilitar la descentralización de los ensayos en respuesta a la emergencia de salud pública de covid-19 y los inconvenientes que se generaron, tales como cuarentenas, cierres de centros de investigación y limitaciones de desplazamiento.

"La FDA ha estado considerando durante mucho tiempo los beneficios de los ensayos clínicos descentralizados. Los avances en las tecnologías digitales para la salud y la pandemia de covid-19 - cuando se limitaron las interacciones personales o no

estaban disponibles para muchos participantes en los ensayos- han acelerado la adopción más amplia de estas estrategias", dijo el Comisionado de la FDA Robert M. Califf, M.D. "A medida que tratamos de mejorar nuestro sistema de generación de evidencia, los ensayos clínicos descentralizados podrían ser más cómodos para los participantes, reducir la carga para los cuidadores, ampliar el acceso de poblaciones más diversas a los ensayos, mejorar la eficiencia de los ensayos y facilitar la investigación sobre enfermedades raras y enfermedades que afectan a poblaciones con movilidad limitada".

Si bien los requisitos normativos de la FDA para las investigaciones con productos médicos son los mismos para los estudios descentralizados y para los ensayos clínicos tradicionales, el nuevo borrador de guía abarca recomendaciones sobre:

- consideraciones a tener en cuenta sobre el diseño de un estudio descentralizado
- realización remota de visitas relacionadas con el ensayo clínico y de actividades relacionadas con el ensayo clínico en un ensayo clínico descentralizado;
- uso de tecnologías de salud digitales para obtener datos a distancia para el ensayo clínico descentralizado;
- funciones y responsabilidades del patrocinador y de los investigadores en un ensayo clínico descentralizado;
- obtención del consentimiento informado (CI) y supervisión del proceso de obtención del consentimiento informado por el comité de ética en investigación en un ensayo clínico descentralizado;
- determinación de la idoneidad de los productos en investigación para su uso en un ensayo clínico descentralizado;
- envasado y envío de productos en investigación en un ensayo clínico descentralizado; y
- supervisión de la seguridad de los participantes en un ensayo clínico descentralizado.

La FDA espera que los ensayos clínicos con elementos descentralizados desempeñen un papel importante a la hora de abordar las necesidades de salud pública. La FDA se compromete a trabajar con los patrocinadores para discutir cómo los elementos descentralizados pueden encajar en un ensayo clínico.

### Referencia

1. El borrador de la guía Decentralized Clinical Trials for Drugs, Biological Products, and Devices Guidance for Industry, Investigators, and Other Stakeholders está disponible en: <https://www.fda.gov/media/167696/download>

**Nota de Salud y Fármacos.** Según un artículo publicado en Clinical Trials Arena [1], esta guía dice que algunos elementos de los ECA descentralizados pueden afectar la interpretabilidad de los resultados de los estudios de no inferioridad, porque la variabilidad y precisión de los datos de los estudios descentralizados podría diferir de la de los estudios clínicos tradicionales.

Aunque el ensayo se realice a distancia, debe haber un lugar físico para almacenar los registros relacionados con el ensayo, y donde se pueda entrevistar al personal que lo ejecuta. Además, el borrador de la guía hace hincapié en la necesidad de incluir explicaciones detalladas para todos los procedimientos de los ensayos en los protocolos, esto incluye detallar el flujo de datos previsto, enumerar los proveedores externos responsables de la gestión de datos y especificar cómo se evaluarán y gestionarán los acontecimientos adversos identificados de forma remota.

Ropes y Gray [2] hicieron comentarios a esta guía que resumimos a continuación. Entre otras cosas señalan lo siguiente: el término ensayo clínico descentralizado engloba tanto los ensayos totalmente descentralizados, en los que todas las actividades tienen lugar en lugares distintos de los centros de ensayo tradicionales, como a los ensayos descentralizados híbridos, en los que sólo algunas actividades del ensayo tienen lugar en entornos no tradicionales.

Dado que los requisitos de los ensayos clínicos descentralizados son los mismos que los de los ensayos clínicos tradicionales, el borrador de la guía sobre este tipo de ensayos se basa en gran medida en conceptos descritos en guías previas de la FDA, incluyendo las que abordan las tecnologías de salud digitales, las estrategias de supervisión basadas en riesgo, el consentimiento informado electrónico, la captura electrónica de datos, etcétera.

El borrador de la Guía dice que las visitas de telemedicina se deben realizar de acuerdo con las leyes, reglamentos y requisitos típicos de los ensayos clínicos y la telemedicina, que en EE UU con frecuencia requerirán prestar mucha atención a la licencia de los proveedores de atención médica en los estados en los que se encuentran los participantes en el ensayo.

El borrador establece que, si bien las visitas en persona y las actividades relacionadas con el ensayo generalmente las debe realizar el personal del ensayo, también pueden ser realizadas por profesionales de la salud que no formen parte del ensayo, siempre y cuando los servicios prestados (i) no difieren de los que el profesional de salud está cualificado para realizar en la práctica clínica, y (ii) no requieran un conocimiento detallado del protocolo o del producto en investigación. Cualquier actividad que sea exclusiva de la investigación o que requiera un conocimiento específico del protocolo o del producto en investigación debe ser realizada por personal cualificado del ensayo que haya recibido la formación adecuada.

El borrador refiere a otros documentos que pueden ser útiles para implementar los ensayos descentralizados, incluyendo las guías de la FDA sobre Tecnologías Digitales de Salud para la Adquisición Remota de Datos en Investigaciones Clínicas; Sistemas Electrónicos, Registros Electrónicos y Firmas Electrónicas en Investigaciones Clínicas: Preguntas y Respuestas; y programas informáticos para ayudar en la toma de decisiones clínicas, así como el recurso BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) (*Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations; Electronic Systems, Electronic Records, and Electronic Signatures in Clinical Investigations: Questions and Answers; and Clinical Decision Support Software; as well as the BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools)*), en el que se debate la comunicación

de los resultados por parte de los pacientes y otras evaluaciones de resultados clínicos.

El borrador dice que hay que garantizar que todos los participantes tienen acceso y pueden utilizar la tecnología digital de salud.

La FDA subraya que las responsabilidades de los patrocinadores son las mismas para los ensayos clínicos descentralizados que para los ensayos clínicos tradicionales. Sin embargo, como los descentralizados pueden requerir la contratación de muchos servicios (por ejemplo, el uso de profesionales de la salud locales, servicios de transporte), los patrocinadores deben garantizar la coordinación adecuada de las actividades descentralizadas.

Una diferencia clave en el papel de un investigador en un estudio descentralizado en comparación con un ensayo tradicional es el grado en que el investigador utiliza la telemedicina para las visitas remotas y otras actividades del estudio, contrata a subinvestigadores locales para prestar servicios relacionados con el ensayo y emplea tecnologías digitales de salud para captar o registrar datos o resultados de los pacientes. Estas características descentralizadas pueden requerir formación adicional, coordinación y procedimientos operativos estándar para garantizar que su aplicación sea coherente. El borrador de la guía de los estudios descentralizados proporciona ejemplos específicos sobre cómo los investigadores pueden tener que ajustar sus diversas funciones y actividades para tener en cuenta la naturaleza descentralizada de un ensayo clínico.

El borrador de la guía recomienda el uso de un CEI central para facilitar la revisión eficiente del protocolo y otras informaciones y documentos relevantes.

En general, los estudios descentralizados pueden permitir la distribución directa de los productos en investigación a los participantes en el ensayo en donde estén ubicados, aunque este proceso -así como la devolución y eliminación del producto no utilizado- debe ser controlado y supervisado por el investigador principal, de acuerdo con los procedimientos descritos en el protocolo. El borrador de la guía de estudios descentralizados ofrece recomendaciones relativas al empaquetado, envío y almacenamiento de los productos en investigación, incluyendo orientaciones sobre la información que se debe incluir en el protocolo y en los materiales del empaquetado, y la formación del personal que puede manipular, empaquetar, enviar, dar seguimiento y documentar la entrega de los productos.

Los patrocinadores de un estudio descentralizado, al igual que los patrocinadores de ensayos tradicionales, deben garantizar la supervisión adecuada de las investigaciones y que éstas se lleven a cabo de acuerdo con el plan de investigación y el protocolo. El borrador de la guía describe los elementos específicos que se deben incluir en el plan de supervisión de la seguridad y las consideraciones para la presentación de informes, incluyendo, entre otras cosas, descripciones de cómo se espera que los participantes respondan a los acontecimientos adversos y los notifiquen, la información sobre la salud que recopilarán con ayuda de la tecnología digital, cómo se utilizará y supervisará dicha información, y qué medidas deben tomar los participantes o el personal del ensayo en respuesta a hallazgos anómalos o

alertas electrónicas. Si surgen riesgos significativos para la seguridad debido a la administración o el uso a distancia de un producto en investigación, los patrocinadores deben interrumpir dicha administración o uso a distancia, notificar a las partes pertinentes (incluyendo a la FDA, el CEI y a todos los investigadores del estudio) y determinar si el ensayo debe continuar, tal y como exigen las normativas sobre ensayos clínicos de la FDA.

Para apoyar la realización de los ensayos descentralizados se pueden utilizar programas informáticos para diversas funciones, incluyendo, entre otros, programas informáticos para gestionar el consentimiento informado electrónico, programas informáticos para gestionar los formularios electrónicos para los informes de casos, programas informáticos para programar las visitas al ensayo y otras actividades relacionadas con los estudios descentralizados, y programas informáticos que sirvan como herramienta de comunicación entre el personal del estudio descentralizado y los participantes en el ensayo. Todos los programas de software utilizados en los ensayos clínicos descentralizados deben cumplir con las leyes y reglamentos aplicables, incluyendo, pero no necesariamente limitado a 21 CFR Parte 11, así como las leyes que rigen la privacidad, la seguridad y la telemedicina, según corresponda.

Según Regulatory News [3] durante una mesa redonda celebrada en la Reunión Anual Mundial de la Asociación de Información sobre Medicamentos (DIA) el 28 de junio, un panel de expertos en ensayos clínicos dijo que el borrador de guía de la FDA debería ser más claro, especialmente en lo que respecta a los requisitos de presentación de informes por parte de los investigadores.

Meeker-O'Connell señaló que "El borrador de la guía no pretende ser un manual que cubra todos los aspectos de la realización de un ensayo descentralizado. Hay muchos elementos descentralizados diferentes, visitas remotas y proveedores de servicios de salud a domicilio".

Un área problemática se refiere al uso del formulario FDA 1572, que deben utilizar los investigadores principales para registrar todos los lugares donde se realizan ensayos clínicos. Sin embargo, en un entorno descentralizado, resulta más difícil averiguar qué constituye un lugar de investigación, por ejemplo, cuando el sitio podría ser una farmacia o un laboratorio clínico.

#### Referencias

1. Newton, W. FDA releases new guidance on decentralised clinical trials Clinical Trials Arena, 3 de mayo de 2023 <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/news-fda-draft-guidance-decentralised-clinical-trials/>
2. Puede leer los comentarios de Ropes and Gray a la guía (en inglés) en este enlace <https://www.ropesgray.com/en/newsroom/alerts/2023/05/fda-guidance-clarifies-approach-to-decentralized-clinical-trials>
3. Eglovitch JS, DIA: Experts call for more clarity on reporting requirements in FDA's DCT guidance. Regulatory News, 30 de junio de 2023 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/6/dia-experts-call-for-more-clarity-on-reporting-req>

## La FDA emite una guía para supervisar los ensayos clínicos según su riesgo

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)

Esta guía pretende ayudar a los patrocinadores de los ensayos a desarrollar estrategias de supervisión basadas en el riesgo de las investigaciones clínicas con fármacos, productos biológicos y otros productos para la salud.

La guía sigue un formato de preguntas y respuestas y, según Regulatory News [1] contiene recomendaciones sobre cómo planificar la estrategia de supervisión y desarrollar su contenido, y sobre cómo interpretar y comunicar los resultados de la supervisión.

Esta guía actualiza la guía "Oversight of Clinical Investigations – A Risk-Based Approach to Monitoring" que publicó la FDA en 2013, y es significativamente diferente al borrador que se publicó en marzo de 2019 para recibir los comentarios de los interesados.

Esta versión enfatiza la importancia de monitorear la integridad de los datos durante la supervisión de los ensayos clínicos y, al mismo tiempo, salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes en el ensayo.

La versión final responde a la pregunta: "¿Deben los patrocinadores vigilar sólo los riesgos que son importantes y tienen probabilidades de ocurrir?" con una nueva respuesta: "No. Los patrocinadores deben supervisar los riesgos importantes y probables identificados durante su evaluación inicial de riesgos, y también deben supervisar los riesgos adicionales detectados durante la realización de la investigación clínica que no se identificaron antes de que comenzara la investigación".

La nueva guía establece que "la monitorización centralizada es una evaluación analítica sistemática de la implementación del estudio en múltiples centros clínicos, realizada por personal o representantes del patrocinador (por ejemplo, monitores clínicos, personal de gestión de datos o estadísticos). La monitorización centralizada puede permitir que los patrocinadores:

1. revisen los datos de todo el estudio para detectar incoherencias u omisiones;
2. realicen actividades para comprobar los datos, y así verificar su integridad y coherencia;
3. verifiquen los datos en su lugar de origen;
4. se aseguren de que los documentos del comité de ética en investigación y el consentimiento informado estén actualizados; y
5. determinen qué centros clínicos necesitan una revisión in situ."

La Guía está disponible en:

<https://www.fda.gov/media/121479/download>

#### Fuente original

1. Eglovitch JS. FDA outlines risk-based approach to monitoring clinical trials x regularoras. Regulatory News, 11 de abril de 2023 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/4/fda-outlines-risk-based-approach-to-monitoring-cli>

## Guía de la FDA sobre los ensayos clínicos para obtener la aprobación acelerada

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: *Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

Esta nota es un resumen de una noticia publicada en Regulatory News [1]. La FDA emitió un borrador de guía [2] para abordar algunas críticas a su programa de aprobación acelerada, en la que expresa su preferencia porque las solicitudes de comercialización incluyan los resultados de ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Los que han presentado comentarios a este borrador de guía [3] solicitan más detalles sobre la posibilidad de utilizar diseños de un solo brazo, el uso de criterios de valoración indirectos o subrogados, y el uso de datos o de evidencia procedente de la práctica clínica (*real world data o real world evidence*).

Según el borrador, los patrocinadores pueden llevar a cabo un único ECA que respalde tanto la aprobación acelerada como la verificación del beneficio clínico, o realizar ensayos separados para respaldar la aprobación y confirmar el beneficio.

La Asociación de Oncología Clínica, que es el brazo de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) que defiende los intereses de la asociación, señaló que, si bien se debe fomentar el uso de ECA, los ensayos de un solo brazo "pueden ser importantes en el contexto de poblaciones con enfermedades raras o cuando las opciones de tratamiento estándar son subóptimas".

La Sociedad de Leucemia y Linfoma (LLS), que financia la investigación sobre el cáncer y defiende los intereses de los pacientes con cánceres hematológicos, comentó que los ECA pueden ser especialmente difíciles de realizar en el caso de las neoplasias hematológicas. Por ejemplo, a medida que los investigadores puedan clasificar genómicamente a los pacientes con cáncer de la sangre, los subconjuntos de pacientes elegibles para inscribirse en un ECA serán cada vez más pequeños, escribió la LLS. La inscripción en los ensayos también se dificulta porque la FDA prefiere utilizar criterios de valoración a largo plazo, lo que aumenta la duración del ensayo y el número de pruebas. Para fomentar los ECA es importante que se permita el uso de criterios de valoración indirectos adecuados, dijo la directora ejecutiva de política pública de LLS.

La Organización Nacional de Enfermedades Raras (en inglés National Organization for Rare Disorders NORD) también mencionó el uso de criterios de valoración indirectos y solicitó que la FDA aclarara como este borrador de guía se cruza con el Programa Piloto de Avance de Criterios de Valoración de Enfermedades Raras (en inglés Rare Disease Endpoint Advancement RDEA).

La Organización de Innovación Biotecnológica (BIO) también solicitó más información sobre los criterios de valoración, finales e indirectos, y señaló la falta de inclusión de los resultados informados por los pacientes (PRO) en el borrador de guía. Bio dijo que esto es especialmente importante en los primeros estadios de la enfermedad, en los que puede haber pocos eventos [de supervivencia global], o en los que puede no ser factible o ético evaluar rigurosamente la supervivencia global.

El borrador de la guía destaca las limitaciones de los ensayos de un solo brazo, incluyendo las dificultades para identificar acontecimientos adversos poco frecuentes y para predecir el beneficio clínico, pero afirma que se pueden utilizar en algunas circunstancias. Friends of Cancer Research solicitó ejemplos sobre cuando se podrían usar los ensayos de un solo brazo y escribió "Incluir consideraciones en la guía sobre cuándo los datos de un ensayo de un solo brazo pueden ser suficientes para apoyar una aprobación acelerada frente a un ensayo de un solo brazo con un brazo de control externo puede ayudar a distinguir las limitaciones de un ensayo de un solo brazo de los que utilizan brazos control externos".

NORD pidió a la FDA que proporcionara más información sobre el uso de controles externos como parte de los ensayos de un solo brazo que apoyan la aprobación acelerada.

La Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) destacó la posibilidad de utilizar datos de la práctica clínica (del inglés Real Word Data RWD) y evidencia de la práctica clínica (Real World Evidence RWE) como parte de un ensayo de un solo brazo para apoyar la aprobación acelerada y sugirió que la FDA aborde consideraciones sobre cuándo utilizar los datos de la práctica clínica para verificar el beneficio clínico

Friends of Cancer Research advirtió que el uso de un único ensayo para respaldar la aprobación y confirmar el beneficio clínico supone un riesgo para los patrocinadores. "Los patrocinadores pueden dudar a la hora de invertir recursos para llevar a cabo un único ensayo debido al gran número de pacientes necesarios para tener la potencia adecuada. Esta estrategia conlleva un mayor riesgo y requiere mayor inversión por adelantado que cuando se realizan dos ensayos, y puede ser más apropiada para ciertas indicaciones por la disponibilidad de datos clínicos de apoyo (por ejemplo, solicitud original complementaria frente a la primera en su clase). En cambio, a BIO le gustó la idea de un solo ensayo, pero dijo que la guía no aclara si se permite el cruce con terapias posteriores y si se permite el desenmascaramiento en los análisis provisionales.

La Asociación de Oncología Clínica también pidió a la FDA que incluyera más detalles en la guía final sobre los ensayos confirmatorios, los planes de la agencia para establecer fechas límite para completar los estudios confirmatorios y el proceso para acelerar la retirada de fármacos cuando no se confirma que aporten un beneficio.

### Fuente Original

1. Schneider ME. Accelerated approval trials: Commenters seek details on single-arm considerations. Regulatory News, 1 June 2023 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/6/accelerated-approval-trials-commenters-seek-detail>

### Referencias

2. <https://www.fda.gov/media/166431/download>
3. Public comments on draft guidance <https://www.regulations.gov/docket/FDA-2023-D-0110/comments>

**Guía de la FDA para los estudios en pediatría**

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(3)*

La PREA (Ley de Equidad en la Investigación Pediátrica), promulgada en 2003 y reautorizada y ampliada en 2007, permite que la FDA exija la realización de ensayos con ciertos productos farmacéuticos y biológicos en población pediátrica, para que se puedan redactar adecuadamente las etiquetas/fichas técnicas de los medicamentos para los menores de 18 años. Como incentivo para la realización de estos estudios, los fabricantes de fármacos nuevos han gozado históricamente de seis meses adicionales de exclusividad antes de que se pudieran vender las versiones genéricas. Esta exclusividad fue establecida por la Ley de Mejores Medicamentos para los Niños (BPCA), promulgada en 2002 y, al igual que la PREA, reautorizada en 2007, PREA y BPCA se convirtieron en permanentes como parte de FDASIA, la Ley de Seguridad e Innovación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de 2012.

El 17 de mayo, la FDA publicó dos borradores de guía sobre su intención de aplicar los requisitos e incentivos de la PREA (Pediatric Research Equity Act) y la BPCA (Best Pharmaceuticals for Children Act).

- Pediatric Drug Development: Regulatory Considerations — Complying With the Pediatric Research Equity Act and Qualifying for Pediatric Exclusivity Under the Best Pharmaceuticals for Children Act Guidance for Industry (mayo 2023) <https://www.fda.gov/media/168201/download> (43 páginas)
- Pediatric Drug Development Under the Pediatric Research Equity Act and the Best Pharmaceuticals for Children Act: Scientific Considerations Guidance for Industry (mayo 2023) <https://www.fda.gov/media/168202/download> (19 páginas)

Los cambios más importantes a la guía de ensayos clínicos en pediatría se relacionan con la intención de la FDA de incrementar

los requisitos de los ensayos clínicos para obtener el periodo de exclusividad por haber realizado estudios en pediatría.

Hasta ahora, la FDA ha concedido periodos adicionales de exclusividad en el mercado a los que realizaron los estudios exigidos por la PERA, aunque no aportaran otros beneficios para la salud de las poblaciones pediátricas. Sin embargo, la FDA ha aclarado recientemente que no tiene previsto emitir o aprobar solicitudes de ampliación de la exclusividad en el mercado "para los estudios que se tengan que realizar en virtud de PREA", sino que reservará la elegibilidad para obtener la exclusividad en el mercado por hacer estudios pediátricos, para "aquellos patrocinadores que realicen estudios pediátricos adicionales -más allá de lo exigido en virtud de PREA- que puedan aportar beneficios para la salud infantil".

La nueva Guía amplía los temas tratados en la guía de la FDA de 2005, incluyendo (i) la evaluación pediátrica, (ii) el plan pediátrico, (iii) la obtención de exenciones y/o prórrogas PREA, (iv) problemas frecuentes de adherencia, y (v) aplicación de los estudios requeridos por PREA a la elegibilidad para la exclusividad comercial pediátrica.

Además, el documento Regulatory Considerations Guidance aclara el enfoque previsto por la FDA respecto a los siguientes requisitos legales, que no se codificaron hasta 2012 y, por lo tanto, no se abordaron en las guías previas de la FDA: i) notificación de acontecimientos adversos, ii) planes de estudios pediátricos, iii) prórrogas, y iv) repercusiones por incumplimiento de los requisitos PREA.

La Guía de Consideraciones Científicas amplía igualmente las guías de la FDA sobre PREA y BPCA al aclarar cuestiones clínicas, científicas y éticas relacionadas con el desarrollo de fármacos y productos biológicos pediátricos. Específicamente, la guía detalla los requisitos de la FDA con respecto al desarrollo de la formulación, la información clínica y no clínica, y de seguridad, y aclara las condiciones bajo las cuales los patrocinadores de medicamentos y productos biológicos pediátricos pueden extrapolar datos de estudios de medicamentos y productos biológicos realizados en población adulta.

**Asia y Oceanía****Evaluación de las tendencias en el uso de criterios de valoración indirectos para la aprobación de medicamentos oncológicos en****Japón: 2001-2020**

*(Assessment of Surrogate End Point Trends in Clinical Trials to Approve Oncology Drugs From 2001 to 2020 in Japan).*

Maeda H, Shingai R, Takeda K, Hara A, Murai Y, Ofuchi M.

*JAMA Netw Open.* 2023;6(4):e238875. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.8875

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2804262> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(3)*

**Tags:** criterios de valoración indirectos, flexibilizar los criterios de las agencias reguladoras, comercialización de medicamentos ineficaces

**Puntos clave**

**Pregunta.** ¿Con qué frecuencia se utilizan criterios de valoración indirectos para apoyar la aprobación de fármacos contra el cáncer y se realizan en Japón estudios confirmatorios que utilicen la supervivencia global como criterio de valoración?

**Hallazgos.** En este estudio transversal de 299 fármacos oncológicos, el número de fármacos para los que se utilizó la supervivencia global para apoyar la aprobación aumentó de 1 entre 2001 y 2005 a 86 entre 2006 y 2020; sin embargo, 212 aprobaciones se basaron en criterios de valoración indirectos. En 175 aprobaciones no se realizaron estudios confirmatorios posteriores a la comercialización que utilizaran la supervivencia global como criterio de valoración.

**Significado.** Estos hallazgos sugieren que las agencias reguladoras japonesas tienen que evaluar la aprobación a través de criterios de valoración indirectos, y asegurar que las empresas se comprometen a hacer estudios postcomercialización.

## Resumen

**Importancia.** Un criterio de valoración indirecto es un indicador que se utiliza en los ensayos clínicos como alternativa para medir el verdadero beneficio clínico. El uso de criterios indirectos de valoración acorta la duración de los ensayos.

**Objetivos.** Investigar el uso de criterios de valoración indirectos en los ensayos clínicos para apoyar la aprobación de fármacos contra el cáncer y determinar si en Japón se están realizando estudios confirmatorios que utilicen la supervivencia global (SG) como criterio de valoración.

**Diseño, entorno y participantes.** En este estudio transversal, las aprobaciones de medicamentos y la información general sobre los mismos se obtuvieron de bases de datos disponibles públicamente, como el sitio web de la Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos, para los medicamentos contra el cáncer aprobados en Japón entre enero de 2001 y diciembre de 2020. El análisis de los datos se realizó entre septiembre de 2021 y marzo de 2022.

**Medidas y resultados principales** Características de los fármacos oncológicos aprobados en Japón, criterios de valoración que se utilizaron en los ensayos clínicos pivotaes y resultados de los ensayos confirmatorios que utilizaron la supervivencia global como criterio de valoración tras la aprobación del fármaco.

**Resultados.** En Japón se aprobaron 299 fármacos oncológicos durante el periodo de estudio. De ellos, 142 (47,5%) eran fármacos moleculares, la mayoría para tratar el cáncer de pulmón no microcítico. 111 (37,1%) medicamentos contra el cáncer recibieron la designación de huérfanos. Entre 2001 y 2005, se utilizó la supervivencia global como criterio de valoración en 1 aprobación (3,6%); sin embargo, de 2006 a 2020, la

supervivencia global se utilizó en 86 aprobaciones (31,7%). De los 212 medicamentos contra el cáncer aprobados sobre la base de criterios de valoración indirectos, sólo se realizaron estudios confirmatorios utilizando la supervivencia global como criterio de valoración en 37 aprobaciones (17,5%). Con respecto a las 175 aprobaciones restantes, se están realizando estudios para 35 aprobaciones (16,5%), se renunció a ellos en 75 aprobaciones (35,4%) y no se realizaron en 65 aprobaciones (30,7%). Además, en 20 aprobaciones de fármacos (9,4%), los estudios confirmatorios realizados no fueron eficaces para determinar la supervivencia global, pero los fármacos se aprobaron tras un nuevo análisis.

**Conclusiones y relevancia.** Los hallazgos de este estudio sugieren que en Japón, a partir de 2005, el uso de la supervivencia global como criterio de valoración en los estudios que respaldan la aprobación de fármacos contra el cáncer ha aumentado. Sin embargo, incluso después de 2005, aproximadamente dos tercios de estas aprobaciones se basaron en los criterios de valoración indirectos. Se requieren estudios de vigilancia postcomercialización que utilicen criterios de valoración clínicos para validar el uso de los criterios de valoración indirectos.