

# Boletín Fármacos:

## *Agencias Reguladoras*

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



SALUD  
Y FÁRMACOS

**Volumen 25, número 1, febrero 2022**



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

#### **Editores**

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

#### **Asesor en Regulación**

Ricardo Martínez, Argentina

#### **Asesor en Políticas**

Eduardo Espinoza, El Salvador  
Federico Tobar, Panamá

#### **Corresponsales**

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

#### **Webmaster**

People Walking

#### **Equipo de Traductores**

Núria Homedes, EE UU  
Enrique Muñoz Soler, España  
Antonio Ugalde, EE UU  
María Cristina Latorre, Colombia  
Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

#### **Editores Asociados**

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

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

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

# Índice

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (1)

---

## Investigaciones

---

¿Por qué el financiamiento de la FDA proviene en parte de las compañías que regula?  
Michael White

1

---

## Entrevista

---

Criterios de valoración en los ensayos clínicos: ¿es hora de ser selectivos con las medidas de indirectas?  
Kezia Parkins

3

---

## Regulación internacional

---

Confiabilidad de los datos que aparecen en los registros de ensayos clínicos  
Salud y Fármacos

5

Mejorar la transparencia de las Agencias Reguladoras  
Salud y Fármacos

7

Reflexiones de los reguladores internacionales sobre la supervisión reglamentaria remota  
de las BPC y las BPF durante la pandemia de covid-19  
EMA

8

RAPS publica un Marco de Competencias Regulatorias actualizado  
Zachary Brousseau

9

---

## América Latina

---

Derecho de la competencia y acceso a los medicamentos: lecciones de la regulación y la práctica brasileñas  
Falcão MZ et al

10

Guía evaluación de comparabilidad de medicamentos biológicos en Colombia  
Gabi

10

Guatemala – nueva regulación para ensayos clínicos en humanos  
Curro Bonilla

11

Perú. Recolecta más de dos toneladas de medicamentos vencidos en todo el país  
Dirección General de Medicamentos (DIGEMID-Perú)

12

---

## Europa

---

Agencia Europea de Medicamentos rechaza otorgar licencia a Aduhelm, fármaco para alzhéimer  
El Mundo

12

La EMA comunica las lecciones aprendidas en el piloto de biosimilares  
Joanne S. Eglovitch

13

Se inicia el piloto europeo para impulsar el reposicionamiento de medicamentos autorizados  
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

14

La EMA publica una guía para los estudios basados en registros  
Nick Paul Taylor

15

Ensayos clínicos en la UE: better together  
Eduard Rodellar, Faus & Moliner Abogados

16

Exclusividad al ámbito académico en el proyecto europeo de ensayos clínicos  
Andrea Pérez

17

Cambios en NICE  
Salud y Fármacos

18

---

## Estados Unidos y Canadá

---

La FDA supervisa la calidad de la fabricación de la vacuna covid-19  
US Government Accountability Office (GAO)

18

Poco uso de la vía para aprobar fármacos antibacterianos y antifúngicos para pacientes con opciones de tratamiento limitadas	
US Government Accountability Office (GAO)	22
La laxa supervisión de la investigación clínica en los países en desarrollo por parte de la FDA puede perjudicar a los participantes en condiciones de vulnerabilidad	
Michael White	23
La FDA destaca el éxito y los retos del desarrollo de biosimilares	
Regulatory Affairs Professionals Society	25
Anuario: Los principales avances normativos de 2021 relacionados con los biosimilares	
JD Supra	26
Sugerencias para que la FDA exija la presentación de resultados de los ensayos	
Salud y Fármacos	27
La FDA publicará los datos de Pfizer, pero lo importante podría estar en los detalles	
Maryanne Demasi,	28
Las autorizaciones regulatorias por la vía acelerada	
Salud y Fármacos	30
Variables que se asocian a resultados favorables en estudios de costo-efectividad de medicamentos oncológicos aprobados por la FDA entre 2015 y 2020	
Salud y Fármacos	32
La Cámara de Representantes investiga los vínculos entre McKinsey y la FDA	
Salud y Fármacos	33
La FDA debe sancionar sin demora a los investigadores del hospital de Minnesota que realizaron experimentos de alto riesgo no éticos, y exigir que se informe a los pacientes de que se han violado sus derechos	
Public Citizen	34
La FDA toma decisiones erráticas y pierde la confianza de los médicos	
Salud y Fármacos	35
Las decisiones de la FDA y la salud pública	
Salud y Fármacos	37
En los documentos que se presentaron a las agencias reguladoras sobre el metilfenidato de liberación prolongada para el TDAH en adultos faltan ensayos clínicos: un estudio de caso de documentos públicos	
Boesen K, Jørgensen KS, Gøtzsche PC	37
Por qué la FDA aprobó medicamentos ineficaces para el bajo deseo sexual en las mujeres	
Richard Sears	38
Consecuencias no deseadas de aprobar medicamentos sin evidencia de su eficacia: el caso de la edaravona	
Salud y Fármacos	39
Cómo Biogen metió la pata con Adulhem: su prometedor fármaco contra el Alzheimer	
Joseph Walker, Susan Pulliam,	40
El control de la contaminación con nitrosaminas	
Salud y Fármacos	44
La FDA iniciará las revisiones KASA de forma gradual	
Joanne S. Eglovitch	45
La FDA emite una guía sobre los diseños de los estudios utilizando datos de la práctica clínica	
Salud y Fármacos	46
La FDA emite borrador de guía sobre el uso de los datos de la práctica clínica para apoyar decisiones regulatorias sobre medicamentos y productos biológicos	
Charrow RP et al	46
La FDA convierte en definitivamente el cambio temporal que hizo para dispensar la mifepristona	
Salud y Fármacos	47

---

## África

La FDA convierte en definitivamente el cambio temporal que hizo para dispensar la mifepristona	
Salud y Fármacos	48

---

## Investigaciones

### ¿Por qué el financiamiento de la FDA proviene en parte de las compañías que regula?

(Why is the FDA funded in part by the companies it regulates?)

Michael White

*The Conversation*, 13 de mayo de 2021

<https://theconversation.com/why-is-the-fda-funded-in-part-by-the-companies-it-regulates-160444>

Traducido por salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(1)*

**Tags: Prescription Drug User Fee Act, PDUFA, tarifas de usuarios, VIH, SIDA, acelerar la comercialización, acelerar la revisión regulatoria, proteger al consumidor, plazos para revisión regulatoria**

La FDA que, al principio, se financiaba por completo con dinero de los contribuyentes, recibe cada vez más dinero de las tarifas que pagan los fabricantes a los que regula. Hoy, cerca del 45% de su presupuesto proviene de las tarifas que esas compañías pagan cuando solicitan la aprobación de un dispositivo médico o un medicamento.

Como farmacéutico [1] e investigador de la seguridad de medicamentos [2] y suplementos alimenticios [3], entiendo el papel vital que juega la FDA en garantizar la seguridad de los medicamentos y los dispositivos médicos.

Pero ahora, algunos nos preguntamos: ¿Beneficia esta medida a los fabricantes y a los consumidores, o prioriza las ganancias corporativas por encima de la seguridad del paciente? Es muy importante que la población de EE UU entienda las ramificaciones positivas y negativas para que la nación pueda lograr el equilibrio.

#### La FDA bloquea la talidomida

A principios del siglo XX, los norteamericanos se indignaron cuando descubrieron que los fabricantes utilizaban métodos de baja calidad para producir alimentos y medicamentos [4], e ingredientes inseguros, inefectivos y no revelaban las sustancias adictivas. La Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de 1938 [5] le dio más autoridad a la FDA (financiada con dinero de los contribuyentes) para proteger a los consumidores estadounidenses.

Una de las victorias más destacables de la FDA ocurrió a finales de la década de 1950, cuando la Agencia negó el permiso de comercialización a la talidomida. En 1960, se permitía el uso de la talidomida en 46 países para tratar las náuseas de las mujeres embarazadas, pero la FDA se negó a aprobarlo porque los ensayos clínicos no demostraron su seguridad. En 1961, comenzaron a surgir defectos de nacimiento en Europa y en otras regiones. En 1962, el presidente John F. Kennedy alabó la postura de la FDA, que en ese momento evitó una tragedia enorme gracias a que se guió por los datos y no por la presión corporativa.

#### Cómo el SIDA cambió el financiamiento de la FDA

La FDA continuó trabajando y siendo financiada exclusivamente con el dinero de los contribuyentes durante muchos años, hasta que una enfermedad infecciosa nueva provocó un cambio rotundo en el modelo. En 1981, se conoció el primer caso de SIDA por infección de VIH en EE UU [6]. Se transmitía con rapidez y provocó complicaciones devastadoras [7] como

ceguera, demencia, enfermedades respiratorias graves y tipos de cáncer raros. Personalidades y deportistas famosos [8] murieron por complicaciones relacionadas con el SIDA. Los activistas que luchaban contra la enfermedad [9] estaban furiosos por las demoras de la FDA en evaluar y aprobar los medicamentos experimentales para el VIH.

En respuesta a esta presión intensa [9], el Congreso sancionó la Ley de Tarifas de Usuarios de Medicamentos de Venta con Receta (Prescription Drug User Fee Act) en 1992 [10]. Fue promulgada por el presidente George H. W. Bush.

Mediante esta ley, la FDA pasó de ser una entidad financiada completamente por los contribuyentes a estar financiada con impuestos y con las nuevas tarifas de medicamentos de venta con receta que pagan. Los fabricantes pagan esta tarifa cuando presentan sus solicitudes para que la FDA evalúe sus medicamentos [11] y también pagan tarifas de usuario anuales que se fijan de acuerdo con la cantidad de medicamentos aprobados que estén comercializando. Sin embargo, la fórmula es compleja, ya que se otorgan exenciones, reducciones y reembolsos, dependiendo de la categoría de medicamentos que se aprueban y la cantidad total de medicamentos que hay en la cartera de los fabricantes.

Después se crearon otras tarifas para: medicamentos genéricos, de venta libre y biosimilares; medicamentos veterinarios genéricos y de marca; y para los dispositivos médicos [12]. Con el paso del tiempo, el financiamiento que la FDA recibe de las industrias que regula se ha ido incrementado. De su presupuesto total de US\$5.900 millones para 2021, el 45% proviene de las tarifas de usuario, pero el 65% del financiamiento para las actividades regulatorias de medicamentos para uso en humanos proviene de las tarifas de usuario [13]. La autorización del Congreso para estos programas de tarifas se debe renovar cada cinco años [14], y el acuerdo vigente continúa en efecto hasta septiembre de 2022.

#### ¿Han funcionado las tarifas de usuario?

La FDA y los fabricantes de medicamentos o dispositivos médicos negocian las tarifas. También se negocian los cambios propuestos a los procesos de la FDA y algunas medidas de desempeño que la agencia debe cumplir para cobrar esas tarifas [11], que pueden incluir la rapidez con la que la FDA debe responder a solicitudes de reunión, la rapidez para generar correspondencia y el tiempo que tardará en aprobar o rechazar una solicitud de comercialización de un medicamento nuevo desde que la recibe.

Dado el nivel de financiamiento que proviene de las tarifas de usuario y las medidas de desempeño que tiene que cumplir, la FDA está mucho más dispuesta a discutir con los fabricantes lo que espera ver en una solicitud; también les ofrece orientación

más clara. En 1987, la FDA tardaba 29 meses [15] desde que recibía la solicitud de comercialización de un medicamento nuevo hasta que decidía si se aprobaba o no. En 2014, el plazo se redujo a 13 meses [16] y, en 2018, a 10 meses [17].

Algunos cambios más recientes también incrementaron la cantidad de solicitudes de medicamentos nuevos que la FDA aprobó la primera vez que se presentaron: el porcentaje subió de 38% en 2005 [16] a 61% en 2018 [17]. En el caso de las enfermedades que no cuentan con muchas opciones de tratamiento para los pacientes, la FDA tiene un proceso de evaluación prioritario, a través del cual, en 2018, se aprobaron el 89% de las solicitudes en la primera presentación, y la aprobación se completó en ocho meses. Todo esto ocurre mientras la cantidad de solicitudes ha seguido aumentando con el tiempo [17].

Recientemente, y a causa de la pandemia de covid-19, la FDA ha otorgado autorizaciones de uso en emergencia para posibles tratamientos en cuestión de semanas, no meses [18]. La infraestructura y la capacidad de evaluar la información disponible se debe en gran parte al financiamiento que se obtiene de las tarifas de usuario.

A medida que se aprueban más medicamentos y se hace más rápidamente, también aumenta la cantidad de problemas de seguridad graves que surgen después de su aprobación [19]. En una evaluación, se investigó cuántos medicamentos se retiraban del mercado poco tiempo después de haber sido aprobados o cuántos tenían que incluir una advertencia de caja negra dentro de los 16 años después de haber sido aprobados (las advertencias de caja negra expresan el nivel máximo de alerta de seguridad que puede utilizar la FDA para advertir a los usuarios que pueden ocurrir eventos adversos graves).

Antes de que se aprobara la Ley de Tarifas de Usuario, el porcentaje de medicamentos que se retiraba del mercado o que recibía una advertencia de caja negra era del 21%; después, es del 27%.

Algunas de las razones posibles por las que se descubren más efectos adversos después de la aprobación de un medicamento son: que los altos cargos de la FDA anulan las recomendaciones de científicos [20], que se es menos exigente con los requisitos de presentación de evidencia para aprobar una medicación [21], y que las solicitudes de comercialización de medicamentos nuevos incluyen más datos de ensayos clínicos realizados en el extranjero [22], lo que exige que los reguladores pasen más tiempo evaluando la evidencia en un contexto en el que se tienen que esforzar por cumplir los plazos ajustados.

### La falta de fondos es un obstáculo para la FDA

Las tarifas de usuario son un modo viable para compartir un poco de la carga financiera con los fabricantes que esperan ganar dinero con la aprobación y la venta de medicamentos en el lucrativo mercado de EE UU. Ha habido éxitos y los ciudadanos estadounidenses han podido acceder a los medicamentos con mayor rapidez que en el pasado.

Sin embargo, sin analizar cuidadosamente lo que se está negociando, la FDA puede acabar convirtiéndose en una agencia débil e ineficaz, que no podrá defender a sus ciudadanos de la

próxima talidomida. Existen indicaciones [23] de que la balanza puede estar inclinándose a favor de los fabricantes [24]. Además, mientras que el proceso de aprobación de la FDA recibe un buen financiamiento, la Agencia no tiene suficientes fondos para proteger a los consumidores de otros problemas, como de los medicamentos falsificados [25] y los suplementos alimenticios [26], porque no pueden percibir tarifas de usuario para esas actividades. En mi opinión, se deben identificar esas funciones y la FDA debe recibir más financiamiento de los contribuyentes.

### Referencias

- White CM. Pharmacists Need Recognition as Providers to Enhance Patient Care. *Annals of Pharmacotherapy*. 2014;48(2):268-273. doi:[10.1177/1060028013511786](https://doi.org/10.1177/1060028013511786)
- White CM. Ranitidine's N-nitrosodimethylamine Problem May be Tip of the Iceberg. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2035158. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.35158
- White CM. Generic Drugs Not as Safe as FDA Wants You to Believe. *Annals of Pharmacotherapy*. 2020;54(3):283-286. doi:[10.1177/1060028019881692](https://doi.org/10.1177/1060028019881692)
- FDA. When and why was FDA formed? . <https://www.fda.gov/about-fda/fda-basics/when-and-why-was-fda-formed>
- FDA. Milestones in U.S. Food and Drug Law. <https://www.fda.gov/about-fda/fda-history/milestones-us-food-and-drug-law>
- KFF. The HIV/AIDS Epidemic in the United States: The Basics. 7 de junio de 2021 <https://www.kff.org/hiv/aids/fact-sheet/the-hiv-aids-epidemic-in-the-united-states-the-basics/>
- CDC. ADIS and opportunistic infections <https://www.cdc.gov/hiv/basics/livingwithhiv/opportunisticinfections.html>
- Dobbins L. 23 Celebrities Who Lost Their Battle With AIDS. Advocate, 11 de marzo de 2015 <https://www.advocate.com/people/2015/3/11/23-celebrities-who-lost-their-battle-aids>
- Park A. The Story Behind the First AIDS Drug. Time, 19 de marzo de 2017 <https://time.com/4705809/first-aids-drug-azt/>
- FDA. Prescription Drug User Fee Act Reauthorization (PDUFA VI), Medical Device User Fee Act Reauthorization (MDUFA IV), Generic Drug User Fee Act Reauthorization (GDUFA II), and Biosimilar User Fee Act Reauthorization (BsUFA II), 21 de marzo de 2017 <https://www.fda.gov/news-events/congressional-testimony/prescription-drug-user-fee-act-reauthorization-pdufa-vi-medical-device-user-fee-act-reauthorization>
- FDA. Prescription Drug User Fee Amendments. <https://www.fda.gov/industry/fda-user-fee-programs/prescription-drug-user-fee-amendments>
- FDA. FDA User Fee Programs. <https://www.fda.gov/industry/fda-user-fee-programs#coversheets>
- FDA. Fact Sheet: FDA at a Glance. Noviembre de 2021 <https://www.fda.gov/about-fda/fda-basics/fact-sheet-fda-glance>
- FDA PDUFA VII: Fiscal Years 2023 – 2027, 23 de agosto de 2021 <https://www.fda.gov/industry/prescription-drug-user-fee-amendments/pdufa-vii-fiscal-years-2023-2027>
- Ezel S.. How the Prescription Drug User Fee Act Supports Life-Sciences Innovation and Speeds Cures. ITIF, febrero de 2017 <https://www2.itif.org/2017-pdufa-life-sciences-innovation.pdf>
- FDA. Performance Report To Congress for the Prescription Drug User Fee Act. FY 2015 <https://www.fda.gov/media/97336/download>
- FDA. Performance Report To Congress for the Prescription Drug User Fee Act. FY 2019 <https://www.fda.gov/media/138325/download>

18. FDA. Emergency Use Authorization. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>
19. Frank C et al Era Of Faster FDA Drug Approval Has Also Seen Increased Black-Box Warnings And Market Withdrawals. *Health Affairs* 2014 33:8, 1453-1459
20. Seifer C. FDA Documents Reveal Depths of Internal Rancor Over Drug's Approval Process. *Undark*, 2 de agosto de 2017 <https://undark.org/2017/08/02/fda-eteplirsen-janet-woodcock/>
21. Lurie P, Wolf S. FDA Medical Officers Report Lower Standards Permit Dangerous Drug Approvals. *Public Citizen*, 2 de diciembre de 1998 <https://www.citizen.org/article/fda-medical-officers-report-lower-standards-permit-dangerous-drug-approvals/>
22. White CM. Current System of Overseeing Drug Trials in Developing Countries by the FDA Is Dangerous. *Annals of Pharmacotherapy*. 2020;54(9):928-932. doi:[10.1177/1060028020906484](https://doi.org/10.1177/1060028020906484)
23. Carozza D. FDA Incapable of Protecting U.S., Scientist Alleges. An interview with Dr. David J. Graham, associate director of the FDA's Office of Drug Safety, *Fraud Magazine*, Septiembre/octubre de 2005.
24. Angell M. Taking Back the FDA. *PNHP- Boston Globe*, 26 de febrero de 2007. <https://pnhp.org/news/taking-back-the-fda/>
25. White MC. Counterfeit drugs: A major issue for vulnerable citizens throughout the world and in the United States. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2021 Jan-Feb;61(1):e93-e98. doi: 10.1016/j.japh.2020.04.020. Epub 2020 May 26. PMID: 32471767.
26. White CM. Dietary Supplements Pose Real Dangers to Patients. *Annals of Pharmacotherapy*. 2020;54(8):815-819. doi:[10.1177/1060028019900504](https://doi.org/10.1177/1060028019900504)

## Entrevista

### Criterios de valoración en los ensayos clínicos: ¿es hora de ser selectivos con las medidas de indirectas?

*(Trial endpoints: is it time to get selective on surrogates?)*

Kezia Parkins

*Clinical Trials Arena*, 1 de noviembre de 2021

<https://www.clinicaltrialsarena.com/analysis/surrogate-endpoints/>

Traducido por salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25(1)

**Tags: medidas indirectas, ensayos clínicos oncológicos, medicina basada en la evidencia, medidas subrogadas, Naci, malgasto en medicamentos, tratamiento del cáncer, FDA**

El Dr. Huseyin Naci, profesor de políticas de salud, analiza los riesgos de que la investigación clínica se apoye demasiado en las medidas de impacto indirectas.

### Medidas de impacto indirectas y ensayos clínicos

Las medidas de impacto indirectas no necesariamente reflejan que un medicamento funciona, y quienes las cuestionan argumentan que ni los pacientes ni los médicos las entienden correctamente.

En la investigación clínica, el uso de medidas de impacto indirectas está siendo cada vez más frecuente, porque es una forma de acelerar la comercialización de medicamentos. Sin embargo, algunos expertos critican esta práctica por varias razones.

Una medida de impacto indirecta es simplemente un pronóstico de su beneficio clínico, en cambio las medidas directas informan sobre su verdadero beneficio clínico, como la supervivencia, la disminución del dolor o la ausencia de enfermedad.

El uso de medidas de impacto indirectas, como la supervivencia libre de progresión, es cada vez más frecuente en oncología, donde está suplantando a la variable de impacto clínico por excelencia en oncología, la supervivencia general (SG).

Las medidas de impacto indirectas no solo no siempre proporcionan una prueba real de que un medicamento funciona, sino que, en algunos casos, quienes las cuestionan consideran que los pacientes y los médicos que las tratan no las interpretan de forma adecuada.

El Dr. Huseyin Naci, profesor asociado de políticas de salud de la *London School of Economics*, ha estado denunciando el uso de medidas de impacto indirectas durante algún tiempo y, en un artículo publicado recientemente en la *BMJ*, abogó por un uso más selectivo de dichas medidas para evaluar los medicamentos nuevos, restringiendo su uso a las enfermedades crónicas.

*Clinical Trials Arena* habló con Naci para analizar los problemas de las medidas de impacto indirectas, sus limitaciones y cómo pueden afectar negativamente a los pacientes, a los médicos y a quienes toman decisiones.

**Kezia Parkins:** ¿Cómo se relaciona la aprobación de aducanumab con el problema de las medidas de impacto indirectas?

**Huseyin Naci:** Creo que los que observamos y seguimos de cerca cómo la FDA aprueba los medicamentos, no nos sorprendimos de que esta agencia aprobara un medicamento en base de una medida de impacto indirecta, pues ahora la gran mayoría de los ensayos clínicos que respaldan las aprobaciones de los medicamentos nuevos se basan solo en medidas de impacto indirectas. Supongo que lo sorprendente de la decisión sobre aducanumab fue que hay una gran cantidad de literatura que analiza la fuerza de la asociación entre la variable principal de impacto y la medida indirecta que se utilizó en esos estudios, y no hay ninguna evidencia que respalde tal asociación. Así que el hecho de que la FDA lo aprobara aun teniendo esa evidencia fue bastante sorprendente. Además, no se informó al panel asesor de la FDA sobre la posibilidad de aprobar el medicamento por la vía de aprobación acelerada y varios miembros renunciaron... todo esto definitivamente creó la tormenta perfecta y llamó mucho la atención sobre las medidas de impacto indirectas, sobre las que muchas personas han estado escribiendo y se han estado preocupando durante bastante tiempo.

**KP:** ¿Las medidas de impacto indirectas se utilizan con mayor frecuencia en qué tipo de ensayos?

**HN:** Estas medidas se utilizan con bastante frecuencia, especialmente en los ensayos de medicamentos contra el cáncer. Vemos que cerca de las cuatro quintas partes de los ensayos clínicos que respaldan los medicamentos oncológicos utilizan medidas de impacto indirectas, como la supervivencia libre de progresión o las tasas de respuesta. Las medidas de impacto indirectas también son frecuentes en otras áreas, como en las enfermedades cardiovasculares, donde se usa la reducción del colesterol LDL con bastante frecuencia; en los ensayos de diabetes, con el uso de la reducción de HBA1C. Las medidas de impacto indirectas están en todos los ámbitos, pero el cáncer es un área en la que las usan bastante.

**KP:** En particular, ¿cuáles son sus preocupaciones sobre el uso de medidas de impacto indirectas en los ensayos oncológicos?

**HN:** Esta preocupación no es exclusiva del cáncer; tenemos los mismos problemas en otras áreas terapéuticas. Si la relación entre el resultado intermedio, que capta la medida de impacto indirecta, y lo que realmente importa a las personas, que es el resultado clínico, no es evaluado y/o no es sólida, no tenemos forma de saber si el medicamento realmente tendrá el efecto deseado.

Entonces, lo que está bastante claro es que el medicamento tendrá los efectos secundarios ya observados, pero es posible que no tenga ninguno de los beneficios que esperamos observar. Por lo tanto, cuando usamos medidas de impacto indirectas, el balance beneficio-riesgo realmente no está bien establecido.

**KP:** ¿Cuáles son algunos de los principales problemas con las medidas de impacto indirectas?

**HN:** Estas variables pueden dar falsas esperanzas y optimismo, tanto a los pacientes como a los médicos. Sabemos por encuestas anteriores que la gente a menudo malinterpreta o entiende mal lo que realmente significa que la FDA haya aprobado un medicamento, así como qué tan sólida es la evidencia cuando un nuevo medicamento ingresa al mercado. Es posible que no haya suficiente conciencia o familiaridad con el concepto de usar medidas de impacto indirectas para aprobar medicamentos, por lo que los pacientes y los médicos pueden asumir incorrectamente que el medicamento, cuando se comercializa, es beneficioso y prolongará o mejorará sus vidas. Es posible que en realidad tal beneficio no se haya establecido, por lo que envía una señal incorrecta a los pacientes y médicos. El uso de medidas de impacto indirectas simplemente no proporciona suficiente información para la toma de decisiones en la práctica clínica. De hecho, en realidad la complica.

Otro problema para los políticos es que cuando la FDA, las instituciones de evaluación de tecnologías de la salud como NICE o cualquier otra agencia reguladora aprueban un medicamento en base a medidas de impacto indirectas, éstas se convierten en la evidencia disponible para ese medicamento cuando queremos evaluar su costo-efectividad, pronosticar qué tan bien funcionará el medicamento y ver si sus beneficios compensan los costos adicionales del medicamento. El uso de una medida de impacto indirecta hace que las estimaciones de rentabilidad sean muy inciertas, lo que también plantea desafíos para el presupuesto, la financiación del sistema de atención médica y la forma en que asignamos los recursos. El uso de estas

medidas tiene enormes efectos en los pacientes, médicos y legisladores.

**KP:** ¿El uso de medidas de impacto indirectas puede alargar los procesos para la industria, porque podrían tener que realizar más ensayos posteriores a la aprobación?

**HN:** Totalmente cierto. La motivación clave o la justificación para usar medidas de impacto indirectas es observar la eficacia del medicamento lo antes posible, sin esperar a que se materialice la variable definitiva de impacto clínico, y así lograr que se apruebe el medicamento y se comercialice lo antes posible para que las personas se puedan beneficiar de su uso. Pero en realidad, el tiempo que se ahorra al detener el ensayo antes de tiempo y evaluar una medida de impacto indirecta puede no ser tan significativo. Puede ser de solo unos meses, en algunos casos hasta un año. Así que eso es algo a tener en cuenta.

Además, considero que el uso de medidas de impacto indirectas dificulta que las empresas realicen los ensayos de post-comercialización. Esto se debe a que una vez que el producto está comercializado, la gente asumirá que ya funciona y, por lo tanto, será más difícil identificar a pacientes o participantes en los ensayos clínicos para evaluar su efectividad y medir los resultados que, en última instancia, son importantes para las personas.

**KP:** ¿Cuál es su opinión sobre la forma en que la industria habla de las medidas de impacto indirectas?

**HN:** Tenemos un gran problema con la forma en que comunicamos a los pacientes los datos sobre las medidas de impacto indirectas. Por ejemplo, en el caso de la medida de impacto indirecta “supervivencia libre de progresión” el uso de la palabra 'supervivencia' puede dar a entender que vivirán más tiempo, aunque en muchas áreas terapéuticas o en muchos tipos de cánceres no hay evidencia de que extender la supervivencia libre de progresión alargue la supervivencia general.

La forma en que explicamos y comunicamos el significado de las variables clínicas de supervivencia puede tener enormes consecuencias en cómo las personas evalúan el tratamiento y en su entusiasmo por comenzar la terapia. No creo que estemos haciendo un buen trabajo en esto, y ciertamente, los reguladores cuando aprueban los medicamentos nuevos no están comunicando adecuadamente lo que significa una medida de impacto indirecta.

Investigaciones realizadas en EE UU mostraron que una etiqueta que transmita claramente los beneficios, así como los daños y las incertidumbres en torno a los medicamentos cuando los aprueba la FDA, y que informe utilizando un lenguaje accesible para los pacientes, puede mejorar su comprensión e influir en sus decisiones. Entonces, pienso que los reguladores tienen la responsabilidad de mejorar la forma en que comunican, informan y resumen los beneficios y los daños de los medicamentos que aprueban.

**KP:** ¿Cómo cree que se deberían utilizar las medidas de impacto indirectas en los informes clínicos?

**HN:** Creo que las medidas de impacto indirectas tienen un papel que desempeñar en los ensayos de fase inicial como indicadores de la posible eficacia de los productos en investigación, pero rara vez se deberían utilizar para aprobar la comercialización de

nuevos medicamentos. En este momento, los reguladores no están siendo muy selectivos en el uso de medidas de impacto indirectas. Creo que hay mucho por mejorar en esta área, en términos de reducir y delimitar realmente el alcance de su uso, y al hablar sobre las incertidumbres que quedan cuando tomamos decisiones basadas en ellas.

**KP:** Con el creciente uso de tecnología y biomarcadores para acelerar el desarrollo de medicamentos, ¿nos estamos alejando del beneficio para el paciente?

**HN:** Creo que nos hemos aferrado demasiado a la idea de que más rápido es mejor en términos de acceder a los nuevos productos en investigación, y las medidas de impacto indirectas son solo un síntoma de esa tendencia subyacente. En última instancia, debemos cuestionar cuál es el equilibrio correcto que debemos lograr entre acumular suficiente evidencia y tener acceso oportuno a los medicamentos y, en este momento, creo que está un poco desequilibrado y realmente estamos priorizando la velocidad de acceso a expensas de la evidencia.

Dicha evidencia rara vez se evalúa y se genera después de que los productos ingresen a los mercados. Se podrían aprobar productos en etapas muy tempranas de su ciclo de vida si pudiéramos hacer esos ensayos de post-comercialización de manera sólida y lo más completa posible, pero tenemos décadas de evidencia que sugiere que este no es el caso. En realidad, una vez se aprueban los medicamentos, hay muy pocos incentivos para que las empresas realicen esos ensayos de post-comercialización, incluso cuando los reguladores los exigen o les obligan. Así que pienso que debemos repensar nuestra estrategia de sacar los medicamentos al mercado lo más rápido posible y pensar en cual es la mejor manera de generar la evidencia necesaria para tomar decisiones.

**KP:** ¿Cómo podemos involucrar mejor a los pacientes y a las organizaciones de pacientes para garantizar que las medidas indirectas de impacto los beneficien?

**HN:** Para mí, esa es una de las preguntas más importantes. Todo el colectivo está trabajando bajo el supuesto de que esto es lo que quieren los pacientes, pero los pacientes no tienen un interés único. Los intereses de los pacientes varían. Puede haber algunos que deseen un acceso muy rápido en base a medidas de impacto indirectas, pero otros pacientes con el mismo problema pueden ser mucho más cautelosos y, de hecho, pueden verse perjudicados cuando reducimos nuestros estándares de evidencia. Los futuros pacientes ciertamente se ven perjudicados cuando no tenemos la evidencia para respaldar las aprobaciones de medicamentos nuevos o no futuro no tengamos evidencia sólida para respaldar las aprobaciones de nuevos medicamentos.

Tenemos que pensar en cómo obtener información de los pacientes de manera representativa, y no hablar solo con unos pocos pacientes que apoyan nuestra forma de abordar este asunto. Creo que sería muy útil que los pacientes participaran más y que se hicieran encuestas a pacientes en las primeras etapas de los ensayos.

**KP:** ¿Las medidas de impacto indirectas van en contra de la diversidad de ensayos?

**HN:** Una cosa que me viene a la mente es que cuando usamos medidas de impacto indirectas en los ensayos clínicos podemos hacer ensayos más pequeños porque el efecto es más fácil de discernir. Pero, por definición, cuanto más pequeña es la población, menos diversa es. Entonces, si nuestro objetivo es recopilar datos sobre variables de impacto clínico, al hacer ensayos más grandes también podríamos ganar en diversidad

## Regulación internacional

### Confiabilidad de los datos que aparecen en los registros de ensayos clínicos

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(1)*

**Tags:** comparación de registros de ensayos clínicos, [clinicaltrials.org](https://clinicaltrials.org), EUCRA CT, ECA, ISRCTN, registro ensayos clínicos OMS, errores en registros de ensayos clínicos, confiabilidad de los registros de ensayos clínicos, consistencia en los registros de ensayos clínicos

Speich et al. acaban de publicar en JAMA [1] los resultados de una investigación en la que compararon la información que sobre un mismo ensayo clínico aparece en varios registros de ensayos clínicos. Los registros de ensayos clínicos son importantes porque ofrecen un panorama bastante completo de la investigación que se está implementando, pudiendo evitar la duplicación innecesaria de estudios y, al tener que especificar los criterios de valoración, también ayudan a prevenir los sesgos de publicación (por ejemplo, los cambios en las medidas de impacto o el publicar solo los resultados positivos).

Si bien la OMS recomienda que, en la medida de lo posible, los protocolos se incluyan en un solo registro, cuando se trata de estudios multicéntricos es frecuente que la regulación nacional obligue a incluirlos en varios registros.

Para este estudio, los autores partieron de 360 ensayos clínicos aleatorios (ECAs) que habían utilizado en otra investigación (excluyeron los estudios piloto y los de Fase I) y que habían sido aprobados en el 2012 por los comités de ética de la investigación de Suiza, el Reino Unido, Alemania y Canadá. Trataron de localizar a estos ensayos clínicos, utilizando los números de registro que aparecían en los protocolos, en los registros de ensayos clínicos de la OMS, de EE UU, de la Unión Europea, del Reino Unido (ISRCTN) y en Google.

Luego extrajeron los datos que figuraban en cada uno de los registros para cada uno de los ECAs, excepto los ítems específicos de cada registro que por su naturaleza iban a ser diferentes (por ejemplo, el número de registro, los contactos, la fecha de registro) y los datos que requerían una cantidad importante de recursos como los criterios de inclusión y exclusión, y las medidas secundarias de impacto. Todos los datos se extrajeron por duplicado, y cuando hubo discrepancias se discutieron y resolvieron.

Para medir la confiabilidad de los datos, se comparó la información que se extrajo de cada uno de los registros para un mismo ensayo.

De los 360 protocolos que se habían aprobado en 2012, 197 figuraban en más de un registro: 151 estaban en dos registros, y 46 en tres registros. De los 197, 79% fueron patrocinados por la industria, el 96% estaban registrados en ClinicalTrials.gov, 94% en Eudra CT, 10% en ISRCTN y 24% en otros registros.

Los registros informaron adecuadamente (>90%) sobre la mayoría de las variables de interés, excepto en dos casos: EucraCT no informó la fecha en que se inscribió al primer paciente, y el patrocinador no siempre estaba claro en ClinicalTrials.gov, y EudraCT solo lo informó para el 89% de los ECAs. La publicación del ensayo solo estaba en 101 de los 188 ECAs que figuraban en ClinicalTrials.gov (54%), 8 de los 20 que aparecían en ISRCTN (40%), 15 de los 185 registrados EUDRA CT (8%), y 2 de los 47 ECAs que aparecían en otros registros (4%). Sin embargo, había información de resultados para el 69% de los ECAs registrados en Eudra CT, el 57% de los registrados en ClinicalTrials.gov, y para ninguno de los registrados en ISRCTN o en otros registros.

La proporción de ECAs para los que la información que aparecía en todos los registros era la misma fue de: 90% para el patrocinador (178 de 197); 90% para la fuente de financiamiento (18 de 20, la n total es baja porque los investigadores no encontraron esa información en ClinicalTrials.gov), y 78% para la medida primaria de impacto (154 de 197). Para el estatus del ensayo, el tamaño de la muestra y la fecha de inscripción del primer participante, las tasas de coincidencia fueron 46%, 63% y 2%, respectivamente.

En referencia a la disponibilidad de resultados, hubo concordancia para el 62% de los ECAs que incluyeron en el registro un resumen de resultados, y para el 46% de los ECAs que informaron donde se había publicado el estudio.

Los investigadores entrevistaron por correo electrónico a los representantes de los registros de ensayos clínicos de EE UU, la Unión Europea, el Reino Unido, Alemania, Nueva Zelanda, Australia, Japón e India. Según los entrevistados hay iniciativas para armonizar la información de los registros de ensayos clínicos (alrededor de los indicadores que propone la OMS), y también hay reuniones entre los responsables de los registros. Sin embargo, reconocieron que la normativa legal de cada país puede impedir que la armonización sea total. También dijeron que el problema principal es que los patrocinadores no siempre actualizan oportunamente los registros, e insistieron en que los patrocinadores son responsables de la calidad y precisión de la información que se reporta.

Al preguntar qué se podría hacer para mejorar la situación, dos representantes sugirieron que las revistas deberían comprobar algunas cosas, como por ejemplo si los estudios están registrados. También sugirieron que se deberían vincular los informes finales de los CEIs con los registros.

En resumen, para ninguna de las características de los ECAs se observaron niveles de concordancia superiores al 90% entre los diferentes registros. Preocupa que en el caso de las medidas de

impacto, el estatus del ensayo y la muestra, los niveles de concordancia fueran solo del 78%, 46% y 63%, respectivamente.

**Resultados** En esta revisión sistemática de 197 ensayos clínicos aleatorios registrados en más de un registro de ensayos, el patrocinador y el financiador tuvieron el mayor nivel de acuerdo (90%) entre los registros. El resultado primario tuvo un acuerdo del 78%; el estado del ensayo, el 46%; y el tamaño de la muestra objetivo, el 63%.

**Significado.** Los hallazgos sugieren que hay una baja fiabilidad de las características clave en los registros de ensayos clínicos, lo que plantea preocupaciones sobre la utilidad de la información proporcionada en los registros.

## Resumen

**Importancia** Los registros de ensayos clínicos son importantes para obtener una visión general de los esfuerzos de investigación en curso y para disuadir e identificar el sesgo de publicación y la notificación selectiva de resultados. La fiabilidad de la información de los registros de ensayos es incierta.

**Objetivo** Evaluar la fiabilidad de la información en los registros para los ensayos con múltiples registros.

**Revisión de la evidencia** Para esta revisión sistemática, se evaluaron 360 protocolos de ensayos clínicos aleatorios (ECA) aprobados por los comités de ética de la investigación en Suiza, el Reino Unido, Canadá y Alemania en 2012. Se realizaron búsquedas en los registros de ensayos clínicos desde marzo hasta septiembre de 2019 para los registros correspondientes de estos ECA. Para los ECA que se registraron en más de 1 registro de ensayos clínicos, se extrajeron por duplicado las características clave del ensayo que deberían ser idénticas entre todos los registros de ensayos (es decir, patrocinador, fuente de financiación, resultado primario, tamaño de la muestra objetivo, estado del ensayo, fecha de la primera inscripción de pacientes, resultados disponibles y publicación principal indexada). La concordancia entre los diferentes registros de ensayos para estas características clave se analizó de forma descriptiva. Los análisis de los datos se llevaron a cabo del 1 de mayo al 30 de noviembre de 2020. Los representantes de los registros de ensayos clínicos fueron entrevistados para discutir los hallazgos del estudio entre el 1 de febrero y el 31 de marzo de 2021.

**Resultados** El análisis incluyó 197 ECA inscritos en más de un registro de ensayos (151 en 2 registros y 46 en 3 registros), con 188 ensayos en ClinicalTrials.gov, 185 en la Base de Datos de Ensayos Clínicos de las Autoridades Reguladoras de Medicamentos de la Unión Europea (EudraCT), 20 en ISRCTN y 47 en otros registros. La concordancia de la información clave en todos los registros fue la siguiente: 178 de 197 ECAs (90%; IC 95%, 85%-94%) para el patrocinador, 18 de 20 (90%; IC 95%, 68%-99%) para la fuente de financiación (la financiación no se informó en ClinicalTrials.gov), 154 de 197 (78%; IC del 95%, 72%-84%) para el resultado primario, 90 de 197 (46%; IC del 95%, 39%-53%) para el estado del ensayo, 122 de 194 (63%; IC del 95%, 56%-70%) para el tamaño de la muestra objetivo, y 43 de 57 (75%; IC del 95%, 62%-86%) para la fecha de inscripción del primer paciente cuando el tiempo de comparación se aumentó a 30 días (la fecha de inscripción del primer paciente no se informó en EudraCT). Para la disponibilidad de los resultados en

los registros de ensayos, el acuerdo fue de 122 de 197 ECA (62%; IC del 95%, 55%-69%) para los datos resumidos informados en el registro y 91 de 197 (46%; IC del 95%, 39%-53%) para si se indexaba un artículo publicado con los resultados principales. Los representantes de los registros de ensayos clínicos declararon que los diferentes requisitos legales eran la principal razón de las incoherencias.

**Conclusiones y relevancia** En esta revisión sistemática, para una proporción sustancial de ECAs registrados, la información sobre las características clave de los ensayos fue inconsistente entre los registros de ensayos, lo que plantea preocupaciones sobre la

fiabilidad de la información proporcionada en estos registros. Puede ser necesaria una mayor armonización entre los registros de ensayos clínicos para aumentar su utilidad.

**Fuente original:**

1. Speich B, Gloy VL, Klatte K, et al. Reliability of trial information across registries for trials with multiple registrations. A systematic review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2128898. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.28898 <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2785663>

## Mejorar la transparencia de las Agencias Reguladoras

*Salud y Fármacos*

*Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(1)*

**Tags: respuestas a solicitudes de información, FOIA, rapidez de la respuesta, Egilman, EMA, Health Canada, FDA, sofosbuvir, Sovaldi, ledipasvir, Harvoni. Doshi**

Según una nota publicada en RAPs [1], que resumimos a continuación, las agencias reguladoras de medicamentos de Europa (EMA), EE UU (FDA), y el Ministerio de Salud de Canadá (HC) están divulgando la información que utilizan para autorizar la comercialización de nuevos productos (medicamentos y biológicos) mejor que hace 10 años, aunque cada una de estas agencias lo hace de forma distinta. Esta nota se basa en un artículo de Egilman et al publicado en *The Journal of Law, Medicine & Ethics* [2].

En el caso de EMA, la divulgación de datos se rige por la política 043 de 2018 [3] y la 0070 [4]. Canadá se rige por Public Release of Clinical Information (PRCI) de 2019, que es algo más ambiciosa que la política de EMA, incluye a los productos aprobados, no aprobados y a los dispositivos médicos de clase III y IV. La FDA cerró su plan piloto para publicar proactivamente informes de estudios clínicos (CSR) en marzo de 2020, por lo que la mayoría de la información se obtiene retroactivamente a través de la Ley de Libertad de Información (FOIA).

Egilman y sus colegas analizaron las divulgaciones proactivas de la EMA y la HC y compararon los datos divulgados por cada agencia, incluyendo el tipo de producto, el procedimiento reglamentario, la decisión reglamentaria, así como las fechas pertinentes y el calendario de la decisión reglamentaria y las divulgaciones públicas. Para evaluar la forma en que la EMA, la HC y la FDA respondieron a las solicitudes de información (divulgaciones reactivas), los autores presentaron solicitudes de información para los antivirales contra la hepatitis C de Gilead, sofosbuvir (Sovaldi) y ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni), a cada una de las agencias.

Entre 2015 y 2021 EMA divulgó proactivamente los datos sobre 123 productos médicos (81 medicamentos, 38 productos biológicos, 4 vacunas) y los datos en los que basó 147 decisiones reglamentarias (95 solicitudes comercialización inicial, 52 solicitudes que se presentaron durante el periodo post comercialización). HC, entre 2019 y abril 2021 divulgó los datos sobre 73 productos médicos (45 medicamentos, 23 productos biológicos, 3 vacunas, 2 dispositivos médicos) y los datos en que

se apoyaron 75 procedimientos reglamentarios (62 solicitudes de autorización de comercialización inicial, 13 solicitudes de post comercialización). Según Egilman et al [2] la FDA solo liberó los datos de una solicitud de comercialización en 2018.

La mediana del tiempo transcurrido desde que una agencia tomó la decisión de liberar proactivamente los datos hasta que lo hizo fue de 511 días para la EMA, 150 días para HC, y 33 días para la FDA. Un informe del Instituto de Medicina recomendó que las agencias se esforzaran en los datos de los ensayos clínicos en un plazo de 30 días para los productos a los que se les concede la aprobación regulatoria.

Hay poca información sobre la respuesta de las agencias a los requisitos de información. Doshi documentó que la EMA aprobó el 66% de las 457 solicitudes de información que recibió entre 2010 y 2012, y tardó una media de 301 días en procesar las solicitudes de información enviadas entre 2011 y 2015. Egilman dijo que la FDA concedió el 72% de las solicitudes en su totalidad o en parte, y procesó dos tercios de las solicitudes de información en 61 días o más. Las solicitudes enviadas a HC se tramitaron en una media de 132 días.

Cuando Egilman et al enviaron solicitudes de información paralelas a la EMA, al HC y a la FDA para obtener la información reglamentaria y datos clínicos para Sovaldi y Harvoni, Egilman, documentaron que la FDA tardó 918 días, EMA 968, y HC 155 días en liberar los datos para Harvoni y 351 días para Sovaldi. El proceso en la FDA implicó múltiples apelaciones y presentaciones judiciales, en cambio llenar las solicitudes de información a HC solo tomó 10 minutos.

“Health Canada, que nos pareció la fuente más eficiente de informes de estudios clínicos”.

Los autores afirmaron que la FDA y HC "publicaron una cantidad sustancialmente mayor de datos reglamentarios" en comparación con la EMA. Los datos publicados por la FDA y HC incluían "resúmenes clínicos, resúmenes y resúmenes integrados de seguridad y eficacia, protocolos de estudios clínicos y enmiendas, y descripciones de muertes y acontecimientos adversos graves". La FDA también publicó datos individuales de los pacientes, aunque estaban fuertemente editados.

Egilman dijo que la FDA podría imitar a la HC y a la EMA publicando de forma proactiva los informes de los ensayos clínicos (CSR) y otros datos clínicos resumidos, y deberían hacerlo para todos productos para la salud, incluyendo los no aprobados o retirados. Añadió que todas las agencia deberían establecer políticas para compartir los datos de los pacientes individuales.

La EMA y la FDA, deberían eliminar el requisito de ciudadanía para solicitar datos clínicos, así como otras barreras financieras. La EMA y la FDA también podrían establecer un portal público en línea para publicar los datos clínicos solicitados, como el que ofrece HC. Para hacer todos estos cambios se requiere voluntad política, que son imprescindibles para restaurar la confianza en estas agencias.

### Reflexiones de los reguladores internacionales sobre la supervisión reglamentaria remota de las BPC y las BPF durante la pandemia de covid-19

*(International regulators' reflections on remote approaches to GCP and GMP regulatory oversight during covid-19 pandemic )*  
EMA, 13 de diciembre de 2021

<https://www.ema.europa.eu/en/news/international-regulators-reflections-remote-approaches-gcp-gmp-regulatory-oversight-during-covid-19>

Traducido por salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(1)*

**Tags:** MCMRA, GMP, estudios descentralizados, supervisión remota, control remoto de ensayos clínicos, control remoto de procesos de manufactura, MHRA, EMA, FDA, Health Canada, Swissmedic, Autoridad Reguladora de Productos Sanitarios de Irlanda, HPRA, inspección remota, inspección in situ

Las inspecciones remotas o a distancia han sido útiles para continuar haciendo las supervisiones reglamentarias durante la pandemia de covid-19, pero no pueden sustituir totalmente a las inspecciones in situ. No obstante, la supervisión a distancia podría convertirse en una importante herramienta de inspección complementaria para las autoridades reguladoras, también en épocas posteriores a la pandemia. Sin embargo, todavía habría que definir el alcance de su uso en situaciones ajenas a una emergencia de salud pública.

Estas son las principales conclusiones de una revisión de las prácticas de inspección que utilizaron las agencias reguladoras internacionales durante la pandemia de covid-19 para permitir la supervisión a distancia de las buenas prácticas clínicas (BPC) y las buenas prácticas de fabricación (BPF). Esta evaluación fue realizada por un grupo de trabajo de la Coalición Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICMRA).

El documento de reflexión (disponible en inglés en este enlace [https://www.icmra.info/drupal/sites/default/files/2021-12/remote\\_inspections\\_reflection\\_paper.pdf](https://www.icmra.info/drupal/sites/default/files/2021-12/remote_inspections_reflection_paper.pdf)) analiza las estrategias de supervisión a distancia adoptadas en las siguientes áreas: intercambio de documentos, visitas a las instalaciones, revisión de datos y acceso a los sistemas electrónicos pertinentes y entrevistas a expertos en la materia.

Durante la pandemia, los inspectores evaluaron la necesidad de realizar inspecciones y decidieron caso por caso la forma en que iban a hacer la supervisión reglamentaria. Si se decidía que la evaluación remota no era adecuada para verificar el

### Fuente Original

1. Craven J. Improving transparency of regulatory data at EMA, Health Canada, FDA, RAPS, 29 de octubre de 2021  
<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2021/10/improving-transparency-of-regulatory-data-at-ema-h>
2. Egilman, A., Kapczynski, M., McCarthy, M., et al., "Transparency of Regulatory Data across the European Medicines Agency, Health Canada, and US Food and Drug Administration," *The Journal of Law, Medicine & Ethics* 49, no. 3 (2021): 456–485
3. EMA. European Medicines Agency policy on access to documents POLICY/0043  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/policy-43-european-medicines-agency-policy-access-documents\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/policy-43-european-medicines-agency-policy-access-documents_en.pdf)
4. EMA. External guidance on the implementation of the European Medicines Agency policy on the publication of clinical data for medicinal products for human use  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/external-guidance-implementation-european-medicines-agency-policy-publication-clinical-data\\_en-1.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/external-guidance-implementation-european-medicines-agency-policy-publication-clinical-data_en-1.pdf)

cumplimiento de la normativa, las inspecciones se posponían hasta que las condiciones permitieran hacer una visita in situ, o se adoptaba un enfoque híbrido (una combinación de visita in situ y recolección de datos a distancia).

Debido a las restricciones impuestas para proteger la salud pública, las autoridades reguladoras, para hacer ciertas inspecciones, evaluaciones y valoraciones de alguna actividades y centros de investigación utilizaron tecnologías digitales de forma efectiva, como programas y dispositivos de videoconferencia.

**Nota de Salud y Fármacos.** Una nota publicada en RAPS [1] añade que el informe de ICMRA aborda el proceso de toma de decisiones para utilizar estrategias remotas de supervisión, las herramientas para las inspecciones a distancia, los retos logísticos que plantea la realización de inspecciones a distancia y la formación de nuevos inspectores para realizarlas. El documento se basó en la experiencia colectiva de un grupo de trabajo de la ICMRA presidido por la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA), y representantes de 14 agencias reguladoras, entre ellas la FDA, EMA, Health Canada, Swissmedic y la Autoridad Reguladora de Productos Sanitarios de Irlanda (HPRA).

Las inspecciones pudieron utilizar herramientas tecnológicas digitales "con éxito" cuando la inspección de las BPC dependía de la revisión de documentos disponibles de forma electrónica, como la auditoría de los archivos maestros de los ensayos, los formularios de notificación de casos, los resultados notificados por los pacientes y los sistemas electrónicos de gestión de documentos. Pero fue difícil hacer inspecciones remotas a los centros de investigación. Pueden constituir una carga indebida para el personal del centro de investigación, y en algunos casos hay impedimento locales relacionados con la accesibilidad y la

protección de datos. Los autores señalaron que actualmente no es posible realizar inspecciones a distancia en los centros de investigación de la UE.

Además, hay instalaciones que no se pueden evaluar a distancia (hospitales, laboratorios, salas de emergencia, farmacias). Tampoco es factible comprobar los carros de parada o probar las alarmas y los botones de llamada a distancia.

En el ámbito de las prácticas correctas de fabricación (BPF), la ICMRA dijo que las auditorías a distancia han aportado información útil. Sin embargo, es difícil hacer evaluaciones remotas en instalaciones con poca tecnología inalámbrica, o para evaluar determinadas salas (cámaras metálicas con refrigeradores, almacenes de muestras, o las salas de instrumentos que albergan un gran número de equipos de cromatografía líquida de alto rendimiento).

El documento también señala que ciertos aspectos de las inspecciones no pueden realizarse con "el mismo rigor" que

durante las inspecciones in situ. El documento también introduce el concepto de "complejidad de observación", diciendo que, al considerar una inspección a distancia, las autoridades deben dar importancia a factores como los procesos asépticos, la carga biológica, la potencia o la complejidad del producto y del envase.

El grupo de trabajo de la ICMRA apoyó con cautela las evaluaciones a distancia. Dijo que el uso de estas herramientas "ha demostrado ser valioso para la protección de la salud pública en esta situación de emergencia... Aunque algunos miembros del grupo de trabajo de la ICMRA no creen actualmente que encaje en su marco normativo, varios reguladores han expresado su interés en complementar una inspección o, en algunos casos, en sustituir la necesidad de una inspección in situ con estrategias remotas y/o híbrida".

#### Referencia

1. Eglavitch JS. ICMRA: Remote inspections can complement, but not replace, onsite inspections RAPS, Posted 14 December 2021 [|https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2021/12/icmra-remote-inspections-can-complement-but-not-re](https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2021/12/icmra-remote-inspections-can-complement-but-not-re)

### RAPS publica un Marco de Competencias Regulatorias actualizado

*(RAPS releases updated Regulatory Competency Framework)*

Zachary Brousseau

RAPS, 30 de noviembre de 2021

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2021/11/raps-releases-updated-regulatory-competency-framework>

Traducido por salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(1)*

**Tags: expertos en regulación, competencias para trabajar en regulación, formación de expertos en regulación**

RAPS ha anunciado la publicación de su Marco de Competencias Regulatorias actualizado (Regulatory Competency Framework) [1], en el que se describen los elementos esenciales de lo que se exige a los expertos en regulación de cuatro niveles profesionales clave. El marco es pertinente para los profesionales de la regulación en múltiples sectores relacionados con los productos para la salud, incluyendo los productos farmacéuticos, los dispositivos médicos y la biotecnología, y es útil para los profesionales individuales, los directores de contratación y las organizaciones.

"El Marco de Competencias Regulatorias está diseñado para ser muy flexible, y se puede personalizar, se ha elaborado en base a la experiencia y se aplica a muchas carreras y lugares de trabajo diferentes", dijo Thomas Hutchinson, MS, RAC, quien es miembro de RAPS y fue presidente del comité que supervisó el desarrollo del documento. "Lo pueden utilizar los profesionales de la regulación para identificar las competencias que necesitan para avanzar en sus carreras, las empresas para diseñar materiales de formación y desarrollo profesional para el personal responsable de regulación, o por los académicos para planificar y mejorar el plan de estudios."

Además de ser aplicable a diferentes productos, es relevante no solo a los profesionales que trabajan en la industria regulada, sino también para los que trabajan en el gobierno, la investigación, la clínica y otros ámbitos. Está diseñado para ser relevante para todos los sistemas reguladores y regiones geográficas del mundo.

El marco desglosa las competencias en materia de reglamentación de forma clara y fácil de entender, clasificada en siete ámbitos de conocimiento: liderazgo, ética, visión empresarial, conceptos científicos y de salud, desarrollo y registro de productos, marco y estrategia de reglamentación, y post aprobación/post comercialización. Dentro de cada ámbito, las competencias se clasifican además por áreas de conocimiento específicas y niveles profesionales.

Este documento es el resultado de años de investigación y desarrollo continuos con la orientación de los miembros de la RAPS y de expertos voluntarios. Esta versión construye sobre las anteriores e incluye actualizaciones y mejoras significativas con respecto a la edición anterior publicada en 2016.

Disponible en este enlace

<https://www.raps.org/resources/regulatory-competency-framework>

## América Latina

### Derecho de la competencia y acceso a los medicamentos: lecciones de la regulación y la práctica brasileñas (*Competition Law and Access to Medicines: Lessons from Brazilian Regulation and Practice*)

Matheus Z. Falcão, Mariana Gondo and Ana Carolina Navarrete  
South Centre Research Paper 2022; 142

<https://www.southcentre.int/research-paper-142-4-january-2022/>

El derecho de la competencia puede desempeñar un papel importante en el control de los precios de los medicamentos, al contener los precios elevados derivados de violaciones económicas. Dado que el uso de las herramientas de la competencia no está limitado por el Acuerdo sobre los ADPIC u otras disciplinas internacionales vinculantes, existe un amplio margen político para explorar cómo los países, especialmente en el Sur Global, pueden beneficiarse del fortalecimiento de su jurisdicción en esa materia. Este artículo explica brevemente el sistema de competencia brasileño, describiendo la estructura de la autoridad de competencia brasileña (CADE – Consejo Administrativo de Defensa Económica) y las principales infracciones económicas establecidas por la legislación brasileña.

Describe la convergencia de la competencia con el sistema de protección al consumidor. También discute tres casos relevantes del mercado farmacéutico examinados por la autoridad de la competencia (litigios falsos, sobreprecio y abuso económico, compra y aumento y prácticas de exclusión). Por último, presenta algunas lecciones del caso brasileño sobre los desafíos de utilizar la ley de competencia para enfrentar el abuso o el mal uso de los derechos de propiedad intelectual en el mercado farmacéutico, con lecciones para otros países en desarrollo.

Puede acceder al artículo completo en inglés en el siguiente enlace: <https://www.southcentre.int/wp-content/uploads/2022/01/RP-142.pdf>

### Guía evaluación de comparabilidad de medicamentos biológicos en Colombia

Gabi, 17 de diciembre de 2021

<https://gabionline.net/es/directrices/guia-evaluacion-de-comparabilidad-de-medicamentos-biologicos-en-colombia>

Los medicamentos biológicos han supuesto un gran avance en el tratamiento de muchas enfermedades, en cambio su costo suele ser elevado por lo que el desarrollo y la aprobación de productos bioterapéuticos similares ha facilitado en gran medida su acceso a los pacientes, especialmente en los países en desarrollo. Es por ello que Colombia emitió directrices en las que están cubiertos todos estos productos bioterapéuticos similares [1].

Más recientemente, el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia publicó la resolución 2950 de 2019, la cual expide la

actual Guía para la Evaluación de la Comparabilidad de Medicamentos Biológicos.

Esta guía es llevada a cabo bajo la premisa de que los estudios de comparabilidad son la piedra angular del desarrollo de productos bioterapéuticos similares. Su desarrollo depende en gran medida de los estudios de comparabilidad realizados a fin de establecer la biosimilitud con el medicamento biológico de referencia (MBR).

#### Cuadro 1: Consideraciones para la elección de un medicamento biológico de referencia en Colombia

Si el MBR cuenta con registro sanitario	Si el MBR no cuenta aún con registro sanitario
- El fabricante debe demostrar que el MBR elegido es apropiado para sustentar la solicitud de autorización de comercialización del MBC	- Debe estar autorizado y comercializado ampliamente en países de referencia que cuenten con un marco normativo y principios bien establecidos y con una experiencia considerable en la evaluación de medicamentos biológicos y actividades de farmacovigilancia
- Debe emplearse el mismo MBR en el desarrollo de todo el ejercicio de comparabilidad, es decir, en la comparación de calidad y en los estudios no clínicos y clínicos	- La información del expediente de evaluación y aprobación del MBR debe ser accesible para el INVIMA es decir información registrada en otras agencias y/o que sea de acceso al público para los evaluadores del INVIMA
- Se debe demostrar la similitud entre el ingrediente farmacéutico activo del MBC y el MBR	- La aceptación de un MBR para la evaluación de un MBC en un país no implica su aprobación por parte del INVIMA para que sea utilizado en Colombia
- La forma farmacéutica, dosis y la vía de administración del MBC deben ser las mismas que las del MBR	- La Sala Especializada de la Comisión Revisora de manera justificada podrá rechazar el uso de MBR aprobado por una de las autoridades de referencia, cuando el proceso de evaluación particular del medicamento de referencia no dé cuenta o deje dudas sobre los atributos de que trata el artículo 4 del Decreto 1782 de 2014
- Un MBC que ha sido aprobado por la ruta de la comparabilidad no se debe utilizar como un MBR, ya que fue autorizado utilizando un paquete de datos no clínicos y clínicos limitados	

El objetivo fundamental de realización de esta guía fue establecer los requisitos y procedimientos que deben tener en cuenta quienes quieran obtener el registro sanitario de medicamentos biológicos en Colombia. En ella se proporcionan los lineamientos para la realización y evaluación del ejercicio de comparabilidad, completo o de alguna de sus fases, en el trámite de la obtención de registro sanitario de un medicamento biológico competidor (MBC) a través de la ruta de comparabilidad, o cuando existan cambios relevantes en el proceso de manufactura en un medicamento biológico con registro sanitario que pueda afectar la calidad, seguridad y eficacia del producto, independientemente que el medicamento sea pionero o competidor.

### **Medicamento biológico de referencia (MBR)**

Dado que la elección de un MBR es esencial para la evaluación de un MBC, las consideraciones a tener en cuenta para su elección se presentan en el Cuadro 1

Esta guía se basa en un principio según el cual la alta similitud en el nivel de calidad, fisicoquímica y funcional del MBC en relación con el MBR, es un pre-requisito en todos los casos.

La decisión sobre el registro sanitario debe estar fundada en la totalidad de la evidencia, la cual incluye la información del MBR y MBC de los parámetros de calidad, no clínicos y clínicos.

Dicha guía puede ser consultada a través del siguiente link:

Guía para la Evaluación de la Comparabilidad de Medicamentos Biológicos

<https://consultorsalud.com/wp-content/uploads/2019/11/Guia-Evaluacion-de-Comparabilidad-de-Medicamentos-Biologicos-resoluci%C3%B3n-2950.pdf>

### **Comentarios del Editor**

Los requisitos reglamentarios de la Agencia Europea de Medicamentos garantizan los mismos criterios de exigencia máxima de calidad, seguridad y eficacia para medicamentos biosimilares que para los biológicos innovadores, y también incluyen un estudio riguroso de comparabilidad con el producto de referencia pero no están universalmente aceptados por la agencias regulatorias fuera de la Unión Europea (UE). Cabe señalar que los ‘similar biotherapeutic products’ aprobados en Colombia podrían no haber sido autorizados si hubieran sido sometidos a los estrictos procesos regulatorios requeridos para la aprobación de biosimilares en la UE.

### **Artículos relacionados**

[Los biosimilares: innovación en el tratamiento de enfermedades crónicas](#)  
[Concerns from EU and US over Colombian biologicals guidelines](#)  
[Mexican guidelines for biocomparables](#)

### **Referencia**

1. GaBI Online – Colombian guidelines for productos bioterapéuticos similares [www.gabionline.net]. Mol, Belgium: Pro Pharma Communications International; [cited 2021 Dec 15]. Available from: [www.gabionline.net/guidelines/Colombian-guidelines-for-productos-bioterapeuticos-similares](http://www.gabionline.net/guidelines/Colombian-guidelines-for-productos-bioterapeuticos-similares)

## **Guatemala – nueva regulación para ensayos clínicos en humanos**

Curro Bonilla

*Crónica*, noviembre 2021

<https://cronica.gt/guatemala-nueva-regulacion-para-ensayos-clinicos-en-humanos/>

El Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, mediante Acuerdo Ministerial 206-2021, aprueba el nuevo Reglamento de Ensayos Clínicos en Seres Humanos, que entrará en vigencia a partir del 30 de octubre de 2021. Acuerdo Ministerial 299-2019 del Ministerio de Salud Pública y Social Se deroga el Reglamento de asistencia para la regulación de ensayos clínicos en humanos.

Este Reglamento tiene como objetivo unificar los procedimientos que permitan la promoción de políticas de investigación y desarrollo tecnológico en salud en el país y así cumplir con lo establecido en el Decreto 90-97 “Código de Salud”.

También modifica y fusiona aspectos que ya habían sido contemplados en el anterior Reglamento y enfatiza el respeto a las personas, el bienestar y la justicia como principios éticos que deben aplicarse en la realización de ensayos clínicos en humanos

y que aglutinan los principales elementos para un progreso óptimo en los padres. estudios clínicos.

Es importante mencionar que la nueva normativa implementó ensayos clínicos en emergencias de salud pública que solo son aplicables en casos de emergencia sanitaria decretados por el Gobierno de la República de Guatemala y serán efectivos solo durante el período de dicha emergencia. Establecer las disposiciones y procedimientos aplicables. También es importante señalar que el nuevo reglamento implementó el curso de Buenas Prácticas Clínicas, que tendrá como objetivo abordar temas especiales para la realización de ensayos clínicos exitosos.

El incumplimiento del nuevo Reglamento de Ensayos Clínicos en Seres Humanos dará lugar a la cancelación del Ensayo, además de las sanciones administrativas, civiles y penales que correspondan.

Perú. **Recolecta más de dos toneladas de medicamentos vencidos en todo el país**

Dirección General de Medicamentos (DIGEMID-Perú), 9 de diciembre de 2021

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/noticias/2021/12/ID=4816/digemid-recolecta-mas-de-dos-toneladas-de-medicamentos-vencidos-en-todo-el-pais>

Los fármacos fueron recolectados durante todo el año en casi un centenar de puntos de acopio instalados en todo el territorio nacional.

Con la finalidad de evitar el consumo de medicinas vencidas que pongan en riesgo la salud de las personas, en lo que va del año, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (Digemid) del Ministerio de Salud (Minsa) ha recolectado más de dos toneladas de medicamentos caducados y en mal estado a través de casi un centenar de puntos de acopio instalados en todo el país.

“Se han instalado 65 contenedores en diversos puntos de acopio permanentes, ubicados en establecimientos de salud de la capital, en los que se ha logrado reunir dos toneladas de medicamentos vencidos. A ello se suman los productos acopiados en 32 puntos instalados en el interior del país”, informó la directora de Inspección y Certificación de la Digemid, Marisa Papen.

Como parte de la “Campaña Nacional de Recolección de medicamentos vencidos y no utilizables en el hogar” la Digemid realizó una feria informativa en la plaza San José, del distrito Jesús María, donde las personas tuvieron la oportunidad de entregar sus medicinas vencidas.

Cabe resaltar que los productos vencidos recolectados serán destruidos en los próximos días, así lo indicó Marisa Papen.

“El objetivo de estas acciones es evitar que los medicamentos vencidos sean utilizados por las personas o que sean desechados junto con la basura, porque cuando esto sucede, los recicladores se encargan de seleccionarlos para luego venderlos a sujetos inescrupulosos que se dedican al comercio ilegal sin tomar en cuenta que ello pone en riesgo la salud de la población”, detalló la funcionaria.

En la plaza San José se instalaron contenedores para recibir medicamentos vencidos, deteriorados, parcialmente utilizados o que ya no se necesitan, así como envases, cosméticos en desuso y productos de higiene personal caducados.

La feria contó con la participación de las personas que transitaban por la zona, quienes pudieron entregar sus medicamentos vencidos e interactuar en las actividades lúdicas y concursos que realizó la Digemid.

Para conocer más información sobre los riesgos del uso de medicamentos vencidos y los puntos de acopio en donde están instalados los contenedores pueden ingresar al siguiente enlace: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/establecimientos/centros-acopio-medicamentos-vencidos>

## Europa

### Agencia Europea de Medicamentos rechaza otorgar licencia a Aduhelm, fármaco para alzhéimer

*El Mundo*, 17 de diciembre de 2021

<https://gestion.pe/mundo/agencia-europea-de-medicamentos-rechaza-otorgar-licencia-a-aduhelm-farmaco-para-alzheimer-noticia/>

Los expertos consideraron que “no se ha establecido el vínculo” entre la reducción de la sustancia llamada beta amiloide, que produce toxicidad en el cerebro, y la mejoría clínica en los pacientes con alzhéimer que promete esta terapia, desarrollada por Biogen.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) denegó respaldar una licencia de uso en el mercado europeo de Aduhelm, un fármaco destinado a tratar directamente el alzhéimer, por “contradicciones” en los resultados de los estudios principales y la falta de datos sobre su seguridad.

Los expertos consideraron que “no se ha establecido el vínculo” entre la reducción de la sustancia llamada beta amiloide, que produce toxicidad en el cerebro, y la mejoría clínica en los pacientes con alzhéimer que promete esta terapia, desarrollada por Biogen.

Además, alegan que los resultados de los estudios principales fueron “contradictorios” y, en general, no se demostró que Aduhelm fuera “eficaz” en el tratamiento de adultos con la enfermedad en una etapa temprana.

“Los estudios no demostraron que el medicamento fuera lo suficientemente seguro, ya que las imágenes de los escáneres cerebrales de algunos pacientes mostraron anomalías que sugerían hinchazón o sangrado, lo que podría causar daño. Además, no está claro que las anomalías puedan controlarse y tratarse adecuadamente en la práctica clínica”, dice la EMA.

La opinión de la agencia fue que los beneficios de Aduhelm no superan sus riesgos y recomendó a la Comisión Europea denegar la autorización de comercialización del fármaco para tratar esta enfermedad degenerativa, que afecta globalmente a unos 30 millones de personas.

El medicamento cuesta alrededor de US\$56.000 (cerca de 50.000 euros) por paciente por año.

La incertidumbre sobre los posibles beneficios de Aduhelm, que recibió la aprobación condicional de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en Estados Unidos el 7 de junio, es considerable.

De hecho, un mes después de su aprobación, Estados Unidos decidió restringir su uso, después de una ola de críticas de la

comunidad científica, que ha cuestionado la efectividad del nuevo fármaco en pacientes con síntomas más graves. Ahora solo se administrará a personas que han sufrido un deterioro cognitivo leve por la enfermedad degenerativa.

El principio activo de Aduhelm, aducanumab, es un anticuerpo monoclonal (un tipo de proteína) que se adhiere a la beta amiloide que forma placas en el cerebro de las personas con la enfermedad. Al adherirse a esta sustancia, se espera que el fármaco ayude a eliminar las placas y retrasar el empeoramiento del alzhéimer, lo que la EMA no considera demostrado.

Para solicitar una licencia en el mercado europeo la empresa presentó los resultados de dos estudios principales de más de 3.000 pacientes con alzheimer en etapa temprana que compararon los efectos de una dosis baja y alta de Aduhelm con los efectos de un placebo.

Los estudios analizaron cómo cambiaban los síntomas de los pacientes después de 78 semanas de tratamiento utilizando un sistema de puntuación estándar.

### La EMA comunica las lecciones aprendidas en el piloto de biosimilares

*(EMA shares lessons learned from biosimilars pilot)*

Joanne S. Eglovitch

*Regulatory Affairs Professionals Society*, 19 de octubre de 2021

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2021/10/ema-shares-lessons-learned-from-biosimilars-pilot>

Traducido por salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(1)*

**Tags: bioequivalencia, biosimilares intercambiables, CHMP, El Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA, asesoría científica de la Ema, guía regulatoria, madurez de datos**

Según un informe sobre el piloto de asesoría científica para biosimilares de la EMA [1], que concluyó recientemente, la falta de datos de calidad maduros<sup>a</sup> (por ejemplo, la cantidad insuficiente de datos sobre los lotes) tuvo un efecto negativo en la capacidad de la Agencia para ofrecer asesoría científica específica a los patrocinadores en sus programas de desarrollo de biosimilares.

Asimismo, la EMA concluyó que las directrices reglamentarias vigentes – que consideran que quienes desarrollan los biosimilares siguen una estrategia escalonada en la que los ensayos clínicos se realizan antes de los estudios de comparabilidad analítica – no reflejan las tendencias actuales de la industria, que realiza los ensayos clínicos en tándem con los estudios de comparabilidad analítica.

El programa de asesoría científica comenzó en febrero de 2017, con el objetivo de hacer recomendaciones a quienes desarrollan los biosimilares sobre los estudios que debían realizar, basándose en una evaluación de los datos analíticos, funcionales y de calidad disponibles; también se los instó a explorar la estrategia escalonada para el desarrollo de biosimilares.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP) y los equipos de trabajo sobre medicamentos biológicos y biosimilares del SAWP (Grupo de Trabajo de Asesoramiento Científico [*Scientific Advice Working Party*]) reconocieron que la asesoría personalizada durante las primeras etapas del proceso de desarrollo de biosimilares podría ayudar a la EMA a decidir si, en algunos casos, no se exigirá realizar un ensayo clínico para evaluar la eficacia y seguridad. El objetivo, según la sección de antecedentes del informe, era “continuar ofreciendo asesoría sobre los pasos a seguir en los programas de desarrollo y con ello seguir apoyando el desarrollo de biosimilares de manera específica”.

El piloto incluyó seis solicitudes de asesoría científica de cuatro solicitantes. Uno de ellos pidió asesoría sobre dos planes de

desarrollo diferentes, y otro solicitó asesoría inicial y de seguimiento para el mismo plan de desarrollo. Todas las solicitudes fueron hechas por patrocinadores interesados en desarrollar anticuerpos monoclonales, y una provenía de una empresa pequeña o mediana (SME).

Otros ocho solicitantes pidieron información y expresaron su deseo de participar en este piloto. Durante el período en que se realizó, la EMA recibió 71 solicitudes de asesoría general para programas de desarrollo de biosimilares.

Según el informe de la EMA, quienes están en el proceso de desarrollo no solo querían asesoría en cuanto a recomendaciones sobre estrategias: también querían “recibir consejos científicos sobre el análisis de los datos que presentaron”.

Algunos de los temas que se incluyeron en estas solicitudes fueron: la exención de estudios preclínicos; la idoneidad de los métodos analíticos; la posibilidad de reducir el programa de desarrollo clínico en base a datos adicionales sobre la calidad; la posibilidad de ampliar los márgenes de equivalencia en base a los datos disponibles; y que se evaluarán los datos para determinar si existen otras áreas inexploradas en el programa de desarrollo de biosimilares.

#### La industria aprecia la revisión

La EMA manifestó que los participantes en el piloto “expresaron aprecio por la posibilidad de presentar sus datos comparativos de la calidad y poder analizarlos con los reguladores” y concluyeron que esta asesoría es “muy importante para entender mejor y confiar más en su programa”.

Sin embargo, la falta de datos de calidad maduros (por ejemplo, la cantidad insuficiente de datos sobre el lote) tiene un efecto negativo en la capacidad de la EMA para ofrecer asesoría científica.

Según el informe, “la madurez de los datos sobre la calidad parece ser el desafío más grande para lograr los objetivos del piloto”. “El piloto ayudó a comprender que los estudios de calidad y el desarrollo clínico a menudo se realizan en paralelo y no de manera escalonada. Por esa razón, en algunos casos los

datos de calidad eran inmaduros (por ejemplo, provenían de un número reducido de lotes y/o no se habían obtenido con el material del proceso comercial propuesto), por lo que era difícil hacer recomendaciones específicas sobre el desarrollo clínico (cantidad de pacientes, población, márgenes de eficacia, etc.).”

Aunque hubo excepciones: uno de los productos ingresó al piloto dos veces y en la segunda postulación se incluyó “un paquete [más] completo de datos maduros”.

En este piloto, también se descubrió que “a menudo no se obtiene un conjunto de datos maduros de comparabilidad de calidad hasta llegar a fases más avanzadas del desarrollo de biosimilares.” Si bien la estrategia de regulación vigente exige que se utilice un método escalonado en el que los ensayos clínicos se realizan antes de producir datos analíticos de comparabilidad, esto “no necesariamente sucede en la práctica, ya que, a menudo, los ensayos clínicos se realizan en paralelo con la producción de datos analíticos de comparabilidad”.

### Baja aceptación

Otra lección aprendida: la EMA informó que, aunque el programa había inscrito con éxito a los solicitantes y había finalizado la cantidad de procedimientos científicos

preespecificada, “la aceptación inicial fue más baja de lo que se había esperado”. El programa no se completó hasta abril de 2020.

Pero la Agencia comentó que esto “no es inusual cuando se ofrecen nuevas oportunidades de participación”.

También se pidió a los encuestados que calificaran la calidad de la asesoría que recibieron. En una escala de uno a cinco (cinco siendo la puntuación máxima), la industria le dio una puntuación de 3,7 a la EMA por la claridad de la asesoría recibida y 3,5 por su exhaustividad. Al evaluar si cumplieron sus expectativas sobre la asesoría científica, la industria le dio a la EMA una puntuación total de 3,7.

### Nota

<sup>a</sup> La madurez de los datos es una medida de lo avanzado que está el análisis de datos de una organización/ proyecto /empresa.

### Referencia

1. EMA. Human Medicines Division Tailored Scientific Advice for biosimilar development. Report on the experience from the pilot (2017-2020). 30 September 2021 EMA/297462/2021 Disponible en inglés en [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/tailored-scientific-advice-biosimilar-development-report-experience-pilot-2017-2020\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/tailored-scientific-advice-biosimilar-development-report-experience-pilot-2017-2020_en.pdf)

## Se inicia el piloto europeo para impulsar el reposicionamiento de medicamentos autorizados

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 28 de octubre de 2021

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2021-medicamentosusohumano-3/se-inicia-el-piloto-europeo-para-impulsar-el-reposicionamiento-de-medicamentos-autorizados/>

-La AEMPS informa del comienzo de un proyecto piloto para apoyar a las organizaciones sin ánimo de lucro, instituciones académicas y grupos investigadores (sponsors) en el reposicionamiento de medicamentos autorizados.

-En este proyecto participan, además de la AEMPS, otras agencias nacionales de medicamentos europeas y la EMA.

-El objetivo de este proyecto es favorecer a los pacientes el acceso a los medicamentos y supone una herramienta para conformar un ecosistema sanitario más saneado.

-Se ha elaborado un documento de preguntas y respuestas para detallar los aspectos del proyecto y el procedimiento a seguir por parte de los interesados.

La Red de Jefes de Agencia (HMA, por sus siglas en inglés), entre ellos la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA por sus siglas en inglés) lanzan un proyecto piloto para impulsar el reposicionamiento de medicamentos como continuación a las discusiones mantenidas en el seno del grupo de la Comisión Europea (CE) de acceso seguro y temprano a medicamentos para los pacientes (Safe and Timely Access to Medicines for Patients-STAMP). Dichas conversaciones se centraron en realizar la propuesta de un marco para el reposicionamiento de medicamentos. En esta propuesta colaboraron, además, representantes de organizaciones sin ánimo de lucro, de pacientes, de profesionales de la salud, de industria, de evaluación de tecnología sanitaria y de pagadores.

Esta iniciativa busca apoyar a las organizaciones sin ánimo de lucro, instituciones académicas y grupos investigadores (sponsors) en la generación de evidencia suficiente de un medicamento ya conocido que se utilice fuera de indicación. Es decir, para los medicamentos ya autorizados que tienen un uso habitual no recogido en ficha técnica, las autoridades reguladoras buscan dar apoyo para generar una evidencia robusta suficiente para que pueda ser autorizado también para esta indicación. Esta iniciativa supondría una herramienta relevante para ofrecer alternativas terapéuticas a los pacientes y una de las palancas de cambio para un ecosistema farmacéutico saneado.

El proyecto consiste en el apoyo regulatorio, esencialmente asesoramiento científico, que la EMA y las agencias regulatorias nacionales europeas darán a estos actores para ayudarlos a generar un paquete de datos suficientemente robusto para que sustente una solicitud de autorización futura que se realizaría través de una compañía farmacéutica. En el ámbito español, la autoridad responsable es la AEMPS a través de su Oficina de Apoyo a la Innovación y Conocimiento sobre Medicamentos.

Para contextualizar esta iniciativa europea, se debe tener en cuenta que son los titulares de autorización de comercialización (esencialmente laboratorios farmacéuticos) quienes pueden desarrollar medicamentos para su uso en otras indicaciones y quienes deben solicitar la autorización de comercialización. Sin embargo, algunas veces carecen de incentivos o interés comercial cuando se trata de medicamentos bien conocidos que se encuentran fuera de patente y exclusividad de datos. Por su parte, las organizaciones académicas y de pacientes pueden estar

interesadas en llevar a cabo este desarrollo en beneficio de la salud pública, pero carecen de la experiencia regulatoria necesaria y tampoco tienen intención de convertirse en titulares de autorización. Para estos casos, surge este proyecto europeo que pretende ser un aliciente para la investigación y autorización de nuevas indicaciones en aras de la salud pública.

En este piloto, los candidatos de medicamentos a entrar deben cumplir los siguientes criterios:

- -Contener un principio activo bien conocido y establecido.
- -Ser un medicamento autorizado (que contenga dicho principio activo) fuera de exclusividad de datos y de mercado, además de encontrarse fuera de patente o del certificado de protección suplementario.
- -Dirigido a una indicación de una enfermedad diferente a la que actualmente está autorizado.
- -Dirigido a una indicación en un área que se espere que suponga beneficios importantes para la salud pública; que trate una enfermedad para la cual no existen medicamentos actualmente autorizados o hay pocos disponibles o bien a una enfermedad que esté asociada a una alta morbi-mortalidad a pesar de los medicamentos que ya haya disponibles.
- -No tratarse de un medicamento cuyo reposicionamiento responda a tratamientos para covid-19 (en estos casos deben seguir los mecanismos y procedimientos establecidos para ellos).

Como parte de los incentivos a este respecto, los candidatos de academia que estén desarrollando medicamentos huérfanos se beneficiarán automáticamente de la exención de tasas. Asimismo, se otorgarán exenciones de tasas a subconjuntos seleccionados teniendo en cuenta el grado de los beneficios esperados en salud pública y la fortaleza de la evidencia para justificar la promesa realizada en la propuesta.

El piloto está abierto a organizaciones sin ánimo de lucro y académicas (organizaciones e individuos) que tengan interés concreto en el reposicionamiento de medicamentos autorizados en una nueva indicación en favor de la salud pública, que disponen de un fundamento científico para su programa de reposicionamiento y desean buscar el asesoramiento científico de una autoridad reguladora.

Aquellos sponsors que deseen recibir asesoramiento científico de la AEMPS deben rellenar el formulario de solicitud y enviarlo a [innov\\_spain@aemps.es](mailto:innov_spain@aemps.es) antes del 28 de febrero de 2022. Para información sobre la EMA y las otras autoridades reguladoras que integran el piloto, puede consultarse la información del anexo 1 del documento preguntas y respuestas donde a su vez se podrá encontrar información detallada sobre el proyecto.

El piloto se ejecutará hasta que finalice el asesoramiento científico de todos los candidatos seleccionados e, idealmente, hasta la presentación de la solicitud de nueva indicación por parte de la compañía farmacéutica. Tras el piloto, se publicará un informe con los resultados obtenidos y se establecerán los siguientes pasos a seguir.

### La EMA publica una guía para los estudios basados en registros

*(EMA publishes guideline on running registry-based studies)*

Nick Paul Taylor

*Regulatory Affairs Professionals Society*, 28 de octubre de 2021

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2021/10/euro-roundup-ema-publishes-guideline-on-running-re>

Traducido por salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(1)*

**Tags: evidencia de estudios basados en registros, evidencia de la práctica clínica, evidencia del mundo real, Big Data, permisos de comercialización, estudios confirmatorios, estudios de seguridad, estudios post autorización, estudios de eficacia**

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) publicó recomendaciones dirigidas a los titulares y los solicitantes de permisos de comercialización sobre los aspectos metodológicos clave para la realización de estudios basados en registros [1].

La EMA, mediante la Iniciativa de Registro de Pacientes y el Grupo de Trabajo de Comisión Mixta de Registros (*Patient Registry Initiative and the Cross-Committee Task Force on Registries*), investigó maneras de mejorar el uso de los registros de pacientes para justificar la toma de decisiones regulatorias. El proyecto propició la realización de varios talleres, de los que surgieron recomendaciones y, posteriormente, también un documento de debate. Ahora, la EMA ha recopilado esa información, junto con recomendaciones de otros grupos de la Unión Europea y otras partes del mundo, en una guía para los estudios basados en registros.

La directriz o guía hace una distinción entre los registros y los estudios basados en registros, y explica que en estos últimos se indaga una pregunta de investigación “utilizando la infraestructura para la obtención de datos o la población de pacientes de uno o más registros de pacientes”. La pregunta de investigación determina la duración del seguimiento, la inclusión de pacientes y la recolección de datos.

En otra parte de la guía se explica cómo los solicitantes o los titulares de permisos de comercialización pueden utilizar los resultados de los estudios basados en registros. La aceptabilidad de la evidencia proveniente de estos estudios depende del producto, el registro y el estudio, por lo que la EMA recomienda a los desarrolladores de fármacos que consulten con ellos o con las autoridades nacionales competentes en la fase inicial.

La EMA identifica una gama de posibles usos de los resultados de los estudios basados en registros. Antes de su autorización, la Agencia espera que la evidencia principal sobre un fármaco provenga de estudios preclínicos y ensayos clínicos. Sin embargo, los estudios basados en registros también pueden desempeñar un papel importante: por ejemplo, pueden ofrecer

evidencia de cómo se trata una enfermedad en la práctica clínica (*real world*) o se puede utilizar para contextualizar los resultados de ensayos clínicos no controlados. La EMA recomienda que, cuando se utiliza esta evidencia antes de la aprobación, se analice la aceptabilidad de la estrategia propuesta con los reguladores, los organismos de evaluación de tecnologías en salud y los pagadores.

Una vez que el producto se ha comercializado, existen otros usos posibles para estos registros. Según la guía, “los registros de pacientes se pueden utilizar como base para: el reclutamiento y la aleatorización de los ECAs (ensayos clínicos aleatorizados) y estudios no intervencionales; estudios de eficacia post autorización y estudios de seguridad post autorización, que se realizan después de haber recibido el permiso para la comercialización. Pueden permitir que se vinculen los registros de pacientes con otras fuentes de datos, como biobancos de

datos, datos de censos o datos demográficos”.

La sección siguiente de la guía de 35 páginas describe cómo planificar un estudio basado en registros, diseñar el protocolo, seleccionar la población de pacientes y reunir, analizar e informar los datos. Esos temas ocupan aproximadamente la primera mitad del documento. El resto de la guía se dedica a asuntos legales, consideraciones sobre registros de pacientes y anexos, como la lista de verificación para evaluar la idoneidad de los registros que se utilizarán en este tipo de estudios.

#### Referencia

1. EMA “Guideline on registry-based studies” (EMA/484811/2020) 22 de octubre de 2021: 35 páginas.

[EMA Guideline https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies_en-0.pdf)

### Ensayos clínicos en la UE: better together

Eduard Rodellar, Faus & Moliner Abogados

*El Global*, 14 enero 2022

<https://elglobal.es/opinion/tribunas/ensayos-clinicos-en-la-ue-better-together/>

Este año 2022 que recién empezamos se inicia con muy importantes novedades en el ámbito de los ensayos clínicos con medicamentos. Como estaba previsto, este próximo 31 de enero entrarán en funcionamiento el portal del Sistema de Información de Ensayos Clínicos (“CTIS”, por sus siglas en inglés) y la base de datos de ensayos de la UE. Con el cumplimiento de este hito, ya será plenamente aplicable el Reglamento Europeo de Ensayos Clínicos (Reglamento 536/2014). Tendremos por fin unas mismas reglas de juego en todos los Estados miembros de la UE y del llamado Espacio Económico Europeo (EEE), lo que incluye también a Islandia, Liechtenstein y Noruega.

El portal CTIS sin duda será una herramienta relevante para todos los agentes implicados en la realización de ensayos clínicos en la UE, sobre todo para los promotores, operando como una “ventanilla única” para la solicitud, evaluación y supervisión de estos ensayos. Así, los ensayos se autorizarán a través de un procedimiento coordinado entre todos los Estados miembros involucrados, dirigido por uno de ellos (Estado miembro notificante de referencia), mediante el principio de reconocimiento mutuo. Cada solicitud a través del CTIS será única e incluirá la misma documentación científica del ensayo (Parte I) para todos los Estados, complementada con la documentación específica de la Parte II (materiales para el reclutamiento de pacientes, consentimiento informado, gestión de muestras biológicas, etc) a evaluar por cada uno de los Estados implicados. Pero estos nuevos procesos en materia de ensayos

clínicos también serán relevantes, en definitiva, para todos nosotros; entre otras cosas, porque dispondremos de un sitio web de público acceso con información detallada, objetiva y sin sesgos, en todas las lenguas oficiales de la UE, sobre todos los ensayos clínicos realizados en su territorio. Podremos consultar los documentos de cada ensayo, detalles de su evaluación, así como un resumen de sus resultados en un formato y lenguaje fácilmente comprensibles.

Con la plena aplicación del Reglamento este 31 de enero, quedará derogada la Directiva sobre Ensayos Clínicos -aprobada hace ya casi 20 años (Directiva 2001/20/CE)- y las normativas nacionales que se dictaron en aplicación de la citada Directiva. No obstante, el Reglamento también contempla a partir de entonces un periodo transitorio de 3 años, hasta el 31 de enero de 2025, plazo en que se requerirá que todos los ensayos clínicos en curso hayan realizado la transición al Reglamento y su autorización conste en CTIS. Así, por el momento, durante esta primera anualidad (hasta el 31 de enero de 2023), las solicitudes iniciales de ensayos clínicos todavía podrán presentarse bien según con el Reglamento o según la norma nacional vigente hasta ahora (en nuestro caso, el Real Decreto 1090/2015).

Con la implementación de estos elementos crearemos un entorno aún más favorable para la realización de ensayos clínicos en la UE. A buen seguro todos ganaremos en eficiencia, seguridad y transparencia. Juntos mejor, también en este ámbito.

**Exclusividad al ámbito académico en el proyecto europeo de ensayos clínicos**

Andrea Pérez

Redacción Médica, 14 de enero de 2022

<https://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/exclusividad-al-ambito-academico-en-el-proyecto-europeo-de-ensayos-clinicos-2697>

La Unión Europea aprueba el plan de Aceleración de los Ensayos Clínicos para rediseñar la ejecución de los mismos

Exclusividad al ámbito académico en el proyecto europeo de ensayos clínicos

Un gran paso para transformar el curso de los ensayos clínicos en Europa. Es lo que ha dado la Unión Europea al lanzar la iniciativa Aceleración de los Ensayos Clínicos en la UE (ACT UE), basada en cambiar la manera en la que se inician, diseñan y ejecutan los ensayos clínicos. El principal objetivo del proyecto es "seguir desarrollando Europa como centro de coordinación de la investigación clínica, promover aún más el desarrollo de medicamentos de alta calidad, seguros y eficaces, e integrar mejor la investigación clínica en el sistema sanitario europeo". Para ello, apuesta por diferentes medidas como dotar de exclusividad al ámbito académico para mejorar las políticas o reforzar la coordinación entre el asesoramiento científico.

El documento de estrategia de ACT EU ha sido publicado esta semana y tendrá validez en 2022 y 2023. Se mantiene en línea con los objetivos de innovación en ensayos clínicos establecidos en la estrategia de la red de agencias europeas de medicamentos (Emans) para 2025 y la Estrategia Farmacéutica de la Comisión Europea. Los encargados de desarrollar esta iniciativa han sido la Comisión Europea (CE), los Jefes de Agencias de Medicamentos (HMA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Europa es un entorno proclive para la innovación, investigación y desarrollo; pero precisa de una adecuada regulación para que estos estudios den sus frutos y prosperen, tanto en el desarrollo de los nuevos medicamentos como en las modificaciones de los ya existentes. Cerca de un 40 por ciento de los ensayos clínicos están avalados por la academia y un 60 por ciento por la industria farmacéutica, con un cambio significativo a raíz de la pandemia del Covid-19.

**La iniciativa Aceleración de los Ensayos Clínicos en la UE**

De hecho, los ensayos relacionados con el coronavirus han puesto sobre la mesa numerosas deficiencias e irregularidades como "la falta de armonía de los requisitos reglamentarios entre los Estados miembros", lo cual complica la presentación de solicitudes; la lentitud en las autorizaciones de prueba que impactan en la capacidad de respuesta de la investigación, necesaria en un momento de crisis de salud pública; y los gastos elevados. "Las flexibilidades regulatorias establecidas durante la

pandemia podrían aplicarse en un entorno de investigación receptivo", afirman desde la Unión Europea.

Estas son las acciones concretas que enumeran en el documento y que servirán de guía a partir de ahora:

1. Mapear iniciativas existentes y desarrollar una estrategia de racionalización de la gobernanza (alineando diferentes grupos de expertos).
2. Rastrear el desempeño de los ensayos clínicos europeos e incluir la promoción de ensayos multinacionales más grandes.
3. Establecer una plataforma de múltiples partes interesadas, incluidos los pacientes, después del análisis de las partes interesadas.
4. Implementar la modernización de la gestión de datos de la seguridad clínica.
5. Analizar los datos de los ensayos clínicos aprovechando las oportunidades académicas europeas e iniciativas internacionales para mejorar el impacto de la formulación de políticas y la financiación en los resultados de la investigación para apoyar la toma de decisiones basada en evidencia.
6. Planificar y lanzar una campaña de comunicación para involucrar a todos los expertos, académicos, pymes, financiadores, organismos y profesionales de la salud.
7. Reforzar la coordinación entre el asesoramiento científico sobre la aprobación de ensayos clínicos y el diseño de los mismos.
8. Desarrollar y publicar metodologías clave para orientar los ensayos clínicos complejos. Asimismo, se fortalecen los vínculos entre innovación y los foros de asesoramiento científico.
9. Establecer con éxito el seguimiento de la seguridad de los ensayos clínicos y el puente con la Acción Conjunta EU4Health y comenzar su integración en un marco de control de seguridad previo y posterior a la comercialización.
10. Ofrecer un plan de estudios de capacitación en ensayos clínicos que incluya módulos sobre desarrollo de fármacos y ciencia regulatoria con vínculos con universidades y PYME (sirviendo como un "ecosistema" educativo).

## Cambios en NICE

### Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(1)*

**Tags: estudios de costo-efectividad, rentabilidad, National Institute for Health and Care and Excellence, flexibilidad de criterios, asignación de recursos, asignación justa, acceso a medicamentos, acceso a tecnología innovadora**

Según Higgins-Dunn [1], el organismo que evalúa la costo-efectividad de medicamentos de Inglaterra, El Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención, (National Institute for Health and Care and Excellence o NICE), inició un proceso de reorganización con el objetivo de que los pacientes del Servicio Nacional de Salud (NHS) tengan un acceso "más rápido y justo" a los medicamentos y dispositivos que revisa.

NICE es el organismo que teniendo en cuenta el costo y los beneficios de los medicamentos decide cuáles estarán cubiertos por el NHS. Las empresas farmacéuticas y los grupos de pacientes han estado criticando a NICE por restringir el acceso a tratamientos nuevos y prometedores y exigir grandes descuentos.

Esta re-estructuración, según Higgins-Dunn [1] es fruto de una evaluación en la que han participado representantes de la industria, del sistema de salud, de los profesionales de salud, del mundo académico y de los pacientes. NICE dice que simplificará y agilizará sus procesos de evaluación para permitir una toma de decisiones más flexible, especialmente para los medicamentos que tratan enfermedades raras o afectan a los niños. En el caso de las enfermedades raras, NICE planea eliminar el criterio de "que la afección que se está tratando debe ser crónica y gravemente

discapacitante". Cuando se trate de tratamientos para enfermedades graves, como la epilepsia y la esclerosis múltiple les otorgará un "peso extra" en su proceso de toma de decisiones.

La agencia reconoce que las terapias celulares y los medicamentos de precisión con cada vez más complicados de evaluar.

NICE también trabajará con los reguladores de medicamentos para "proporcionar a los pacientes un acceso más temprano a tecnologías innovadoras" (por ejemplo, ampliando el uso de acuerdos que permitan a las empresas con medicamentos "prometedores, pero clínicamente inciertos" ofrecer sus tratamientos a un costo reducido mientras se obtienen más pruebas) [1].

La Asociación de la Industria Farmacéutica Británica dijo que la actualización de NICE marca un "hito importante" y agregó que los miembros del grupo trabajarán con la organización para garantizar que sus cambios "generen cambios significativos para los pacientes, sus familias y el NHS".

#### Fuente Original

Higgins-Dunn N. Is NICE becoming nicer? England's cost-effectiveness watchdog lays out plans to speed access to new medicines.

FiercePharma, 19 de agosto de 2021

<https://www.fiercepharma.com/pharma/nice-becoming-nicer-england-s-cost-effectiveness-watchdog-lays-out-plans-to-speed-access-to>

## Estados Unidos y Canadá

### La FDA supervisa la calidad de la fabricación de la vacuna covid-19

*(FDA Oversight of covid-19 Vaccine Manufacturing Quality)*

US Government Accountability Office (GAO), 27 de octubre de 2021

<https://files.gao.gov/reports/GAO-22-105051/index.html#appendix4>

Traducido por salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(1)*

**Tags: inspección in situ, inspección remota, buenas prácticas de manufactura, BPF, GMP, BLA, autorización para uso en emergencia, AUE, pandemia, Pfizer, Moderna y Janssen, Emergent, AstraZeneca, Novavax, Sanofi, GSK, Janssen**

Corresponde al Appendix 4 del documento de la GAO. covid-19: Additional Actions Needed to Improve Accountability and Program Effectiveness of Federal Response. Report to Congressional Committees. GAO-22-105051 <https://files.gao.gov/reports/GAO-22-105051/index.html>

#### Antecedentes

La supervisión que realiza la FDA de las plantas de manufactura es clave para la estrategia de la agencia para garantizar la calidad de fabricación de las vacunas, incluyendo las utilizadas para prevenir el covid-19.

La FDA generalmente autoriza la comercialización de las vacunas en EE UU mediante la aprobación de una solicitud de licencia de un biológico (BLA). Las BLA contienen la información que respalda la solicitud, incluyendo los datos de los

estudios no clínicos y los estudios clínicos sobre la seguridad y la eficacia del producto, así como los datos y la información sobre la fabricación. Según la FDA, parte de la revisión de cada BLA consiste en evaluar los procesos de fabricación, los establecimientos implicados en la fabricación y la calidad y consistencia del producto.

La FDA también inspecciona las plantas de manufactura de vacunas, como parte del proceso de revisión de la BLA o después de que el producto esté autorizado para el mercado estadounidense. Estas inspecciones incluyen visitas oficiales a los establecimientos para determinar el cumplimiento de la ley y la normativa aplicable. Las inspecciones pueden resultar en observaciones escritas que se entregan a cada fabricante y una clasificación de la inspección, que se basa en la evaluación de la gravedad de las observaciones que se han documentado durante la inspección. Según la FDA, en aproximadamente el 20% de los casos se requieren inspecciones previas a la concesión de licencias y a la aprobación, normalmente en los casos en los que un establecimiento tiene un historial de problemas de

cumplimiento o cuando la FDA no ha inspeccionado previamente el establecimiento [66].

En determinadas circunstancias, como en el caso de la pandemia de covid-19, la FDA puede permitir temporalmente el uso de un producto sin licencia a través de una autorización de uso de emergencia (AUE), siempre que se cumplan ciertos criterios legales [67]. Por ejemplo, la FDA puede emitir una AUE si es razonable creer que el producto puede ser eficaz y los beneficios conocidos y potenciales del producto superan los riesgos conocidos y potenciales. Las guías de la FDA indican que las empresas que solicitan AUEs deben proporcionar información sobre los procesos de fabricación y sobre los controles a los establecimientos que participan en la fabricación. La FDA puede llevar a cabo inspecciones de los establecimientos de fabricación antes de emitir una AUE, pero los criterios legales para las AUEs no exigen que la FDA realice dichas inspecciones antes de su emisión. La guía de la FDA para las vacunas covid-19 establece que se espera que cualquier empresa de vacunas que reciba inicialmente una AUE realice más investigaciones y siga trabajando para presentar una BLA lo antes posible.

**Resumen de las cuestiones clave**

Para ayudar a garantizar la calidad de la fabricación de las vacunas covid-19 autorizadas para uso de emergencia, la FDA revisó la documentación y realizó revisiones in situ. En agosto de 2021, la FDA había autorizado tres vacunas covid-19 (Pfizer, Moderna y Janssen) para uso de emergencia, y una de estas vacunas (Pfizer) también había recibido la autorización convencional [68]. Para evaluar cada uno de los 18 establecimientos que fabricaban estas vacunas covid-19, la FDA tomó una serie de medidas, incluyendo la revisión de los documentos que entregaron las empresas productoras como parte de sus solicitudes de AUE y revisando los informes de inspecciones previas [69].

**Documentación entregada en las solicitudes de AUE.** Según la FDA, la agencia revisó la documentación y los datos que cada una de las empresas de vacunas covid-19 incluyó en sus solicitudes de AUE sobre los establecimientos utilizados en la fabricación de las vacunas. Ejemplos de información clave sobre la fabricación que la FDA revisó fueron

- Los sistemas y controles de calidad, la adecuación del diseño del edificio y los equipos, y las condiciones de almacenamiento y cierre de los contenedores para garantizar la esterilidad del producto en el contenedor final.
- Los controles de contaminación cruzada para garantizar que son adecuados para mitigar el riesgo de contaminación cruzada.
- La adecuación de las áreas de fabricación de los múltiples productos utilizados para fabricar la vacuna, incluyendo los procedimientos de limpieza y cambio.
- La cualificación de los equipos críticos para la fabricación de la sustancia farmacológica y del producto farmacéutico [70].

**La documentación de las inspecciones previas de la FDA.** En el caso de la revisión de las AUE, la FDA no estaba obligada a realizar inspecciones que analizaran específicamente la

fabricación de la vacuna covid-19 en ninguno de los establecimientos antes de autorizar las tres vacunas para uso de emergencia, y no lo hizo [71]. Sin embargo, la FDA revisó la historia de inspección de los establecimientos.

Nuestra revisión encontró que, desde octubre de 2011 hasta la fecha en que se presentó a la agencia la solicitud inicial de AUE para la vacuna covid-19, 14 de los 18 establecimientos que fabrican vacunas covid-19 habían sido inspeccionados previamente al menos una vez por la FDA [72]. Esto representa un total de 90 inspecciones. Los 14 establecimientos, excepto uno, habían recibido la inspección más reciente en los últimos 4 años. (Ver figura.)

**Establecimientos que fabrican vacunas covid-19, fecha de la inspección de la FDA más reciente antes de la solicitud inicial (AUE) y el tipo de fabricación**



Notas: Cada icono o grupo de iconos es un establecimiento identificado por las empresas de vacunas como fabricante de las vacunas covid-19 para el mercado estadounidense a partir del 30 de junio de 2021. Excluimos los establecimientos que en junio de 2021 no se utilizaban en el proceso de fabricación, así como los que se utilizaban para el envasado, el almacenamiento y el trabajo de laboratorio. Los datos corresponden a las inspecciones de establecimientos biológicos y de medicamentos realizadas desde octubre de 2011 hasta la fecha en que cada empresa de vacunas solicitó inicialmente una AUE. La FDA modificó posteriormente las AUE de las vacunas de Pfizer y Moderna para ampliar su uso, por ejemplo, para diferentes grupos de edad o pacientes con determinadas afecciones. La sustancia farmacológica se refiere a las cantidades a granel de la sustancia activa no formulada y el llenado-acabado se refiere a la transferencia de la vacuna en envases estériles. Las nanopartículas lipídicas se añaden a la sustancia farmacológica para estabilizar el ARNm. (a) Este establecimiento fabrica las vacunas de Moderna y Janssen.

La FDA clasifica las inspecciones en función de la gravedad de las deficiencias identificadas durante las mismas. La FDA clasificó las 90 inspecciones previas de estos establecimientos,

realizadas antes de las solicitudes iniciales de la AUE, de la siguiente manera:

- En 22 de las 90 inspecciones, la FDA no encontró condiciones o prácticas objetables o las condiciones encontradas no justificaban una acción reguladora adicional (lo que se conoce como ninguna acción indicada).
- En 64 de las 90 inspecciones, la FDA encontró condiciones o prácticas objetables que no se consideraron deficiencias graves y no recomendó ninguna medida administrativa o reglamentaria (conocida como acción voluntaria indicada).
- En dos de las 90 inspecciones, la FDA detectó deficiencias graves que requerían la adopción de medidas reglamentarias y/o administrativas (conocidas como medidas oficiales indicadas) [73].

o Uno de los establecimientos fue inspeccionado en 2013. La FDA volvió a inspeccionar este establecimiento más tarde en 2013 y no encontró deficiencias graves durante esa inspección o durante las inspecciones posteriores en 2014, 2015 y 2018.

o El segundo establecimiento fue inspeccionado en 2020. La FDA volvió a inspeccionar posteriormente este establecimiento en 2021 e identificó deficiencias graves [74]. En respuesta, el establecimiento presentó un plan de acción correctiva y trabajó con la FDA para corregir las deficiencias.

*Otras fuentes de información.* Según sea necesario, además de revisar las solicitudes de AUE y los documentos de inspecciones previas, la FDA también utilizó varias otras fuentes de información, incluyendo las revisiones in situ, las solicitudes de registros, los informes de los reguladores extranjeros y las inspecciones para recopilar más información sobre los establecimientos que fabrican las vacunas covid-19 y evaluarlos. La FDA utilizó algunas de estas fuentes antes de emitir las AUE iniciales, así como después.

- Revisiones in situ. La FDA hizo revisiones in situ - investigaciones o visitas-en algunos de los establecimientos que fabrican las vacunas covid-19. Durante la pandemia de covid-19, la FDA llevó a cabo investigaciones de AUE para evaluar el estado operativo de los establecimientos que fabrican las vacunas covid-19 y obtener información sobre la fabricación en las primeras etapas del proceso. Las visitas a los establecimientos son una herramienta que la FDA utiliza desde hace tiempo para conocer y observar las cómo funcionan los establecimientos para entender mejor el proceso y abrir un diálogo entre la industria y la agencia. Las investigaciones y las visitas al sitio, a diferencia de las inspecciones, no concluyen con observaciones escritas o clasificaciones de inspección [75].

En agosto de 2021, la FDA había hecho cinco investigaciones y tres visitas in situ para evaluar la calidad de fabricación de las vacunas covid-19 en tres establecimientos. Por ejemplo, la FDA realizó una visita al sitio antes de emitir una AUE en un establecimiento que no había sido inspeccionado por la FDA en los últimos 9 años.

- Solicitudes de registros. La FDA puede solicitar a los establecimientos que envíen registros y otra información antes o en lugar de ciertos tipos de inspecciones [76]. Dichos registros incluyen los que la FDA suele revisar durante una inspección in situ, como los informes sobre la calidad de los productos, las listas de todos los productos fabricados en un establecimiento y los resúmenes de las discrepancias identificadas durante la fabricación y los análisis, y las investigaciones correspondientes. La FDA utiliza las solicitudes de registros para planificar las inspecciones o de las decisiones de ajustar los intervalos entre las inspecciones, o como sustitutos de ciertas inspecciones previas a la concesión de licencias o a la aprobación, según determine la agencia [77]. Para las vacunas covid-19 autorizadas, en agosto de 2021, la FDA había solicitado los registros para tres establecimientos antes de realizar las inspecciones.
- Informes de reguladores extranjeros. La FDA también recibió informes de reguladores extranjeros sobre la fabricación de la vacuna covid-19 para los siete establecimientos que, en agosto 2021, estaban ubicados en países extranjeros. Dos de estos establecimientos no habían sido inspeccionados por la FDA en casi 10 años, mientras que otro no había sido inspeccionado desde 2013.
- Inspecciones. Aunque la FDA no realizó ninguna nueva inspección de estos establecimientos antes de emitir las AUE iniciales, la FDA realizó varias inspecciones después. En concreto, posteriormente, entre abril y julio de 2021, la FDA inspeccionó seis establecimientos que fabricaban las vacunas covid-19. Tres de las seis inspecciones fueron para establecimientos que fabrican la vacuna covid-19 de Pfizer, incluyendo una en Europa, y ocurrieron después de que la compañía comenzara a presentar una BLA para su revisión.

Una de estas seis inspecciones fue para un establecimiento contratado por Janssen (Emergent) en abril de 2021. Este establecimiento había sido inspeccionado previamente en abril de 2020 y la FDA indicó que había encontrado graves deficiencias. La inspección de abril de 2021 se produjo a raíz de un informe de contaminación con una sustancia farmacológica para otra vacuna covid-19 que no estaba autorizada en EE UU (AstraZeneca) [78]. Esta inspección identificó múltiples deficiencias graves relacionadas con los sistemas de control de calidad de la fabricación, el diseño del edificio, el equipo y la formación del personal. Tras la inspección de abril de 2021, se detuvo la fabricación de nuevos lotes de la sustancia farmacológica para la vacuna de Janssen en el establecimiento y la distribución de los lotes existentes. También se interrumpió la fabricación de la vacuna de AstraZeneca. Posteriormente, Emergent presentó un plan de acción correctiva y trabajó con la FDA para corregir las deficiencias. En julio de 2021, la FDA informó a Emergent de que no se oponía a reanudar la fabricación de la vacuna covid-19 de Janssen en el establecimiento de Emergent, según los funcionarios de la FDA.

La FDA analizó la calidad de fabricación de las otras tres vacunas covid-19 que no han recibido la AUE ni la autorización convencional. En agosto de 2021, otras tres empresas de vacunas (AstraZeneca, Novavax y Sanofi/GSK) que también participaron en el Grupo de Aceleración de Contramedidas covid-19 del

HHS-DOD (HHS-DOD covid-19 Countermeasures Acceleration Group anteriormente conocido como Operación Warp Speed) no habían solicitado AUE ni presentado BLAs [79]. Los funcionarios de la FDA nos dijeron que han estado analizando la calidad de fabricación de los establecimientos que fabrican estas vacunas como parte del proceso de ensayo clínico.

La FDA utilizó información de inspecciones previas de la FDA y la complementó con información de revisiones e inspecciones in situ, según fuera necesario, para los 13 establecimientos que fabrican estas vacunas [80].

Historial de inspecciones. Al analizar la historia de las inspecciones de la FDA a estos establecimientos, descubrimos que desde octubre de 2011 hasta mayo de 2021, la FDA había inspeccionado previamente 11 de los 13 establecimientos que fabricaban estas vacunas covid-19 [81]. Hicieron un total de 73 inspecciones. Todos los establecimientos que habían sido inspeccionados lo fueron en los últimos 3 años (Ver figura).

**Establecimientos que fabrican las vacunas covid-19 sin AUE o licencia, por fecha de inspección de la FDA más recientes y tipo de fabricación, mayo de 2021**



Notas: Cada icono o grupo de iconos es un establecimiento identificado por las empresas de vacunas como fabricante de las vacunas covid-19 para el mercado estadounidense hasta el 30 de junio de 2021. Excluimos los establecimientos que en junio de 2021 no se utilizaban en el proceso de fabricación, así como los utilizados para el envasado, el almacenamiento y el trabajo de laboratorio. Los datos corresponden a las inspecciones de establecimientos que producen productos biológicos realizadas desde octubre de 2011 hasta el 26 de mayo de 2021, y a las inspecciones de establecimientos de medicamentos realizadas desde octubre de 2011 hasta el 29 de abril de 2021. En agosto de 2021, AstraZeneca, Novavax y Sanofi/GSK no habían solicitado AUE ni habían presentado solicitudes de licencia biológica (BLA) para sus vacunas covid-19. Los funcionarios de la FDA nos dijeron que han estado analizando la calidad de fabricación de los establecimientos que fabrican estas vacunas como parte del proceso de ensayo clínico. La sustancia farmacéutica (Drug Substance) se refiere a las cantidades a granel de la sustancia activa no formulada y el llenado-acabado (fill-finish) se refiere a la transferencia de la vacuna en envases estériles. Un adyuvante es un ingrediente utilizado en algunas vacunas que ayuda a crear

una respuesta inmunitaria más fuerte en las personas que reciben la vacuna. (a) Este establecimiento fabrica tanto las vacunas de Novavax como las de Sanofi/GSK.

La FDA clasificó estas 73 inspecciones de la siguiente manera

- En 16 de las 73 inspecciones, la FDA clasificó la inspección como sin acción indicada.
- En 49 de las 73 inspecciones, la FDA clasificó la inspección como acción voluntaria indicada.
- En 3 de las 73 inspecciones, la FDA clasificó las inspecciones como acción oficial indicada [82].

o Una de estas inspecciones se realizó en 2013. Posteriormente, la FDA reinspeccionó este establecimiento dos veces en 2014, y de nuevo en 2015, 2016, 2017, 2018, 2019 y 2021 y no identificó deficiencias graves.

o La segunda se llevó a cabo en 2019. La FDA volvió a inspeccionar posteriormente este establecimiento en 2020 y no identificó ninguna deficiencia grave.

o La tercera inspección se llevó a cabo en 2020. La FDA volvió a inspeccionar posteriormente este establecimiento en 2021 e identificó deficiencias graves [83]. En respuesta, se interrumpió la fabricación de la vacuna covid-19 en este establecimiento.

Revisiones in situ. Hasta agosto de 2021, la FDA había realizado siete investigaciones AUE y dos visitas in situ a seis establecimientos que fabricaban estas vacunas. Por ejemplo, la FDA llevó a cabo una investigación AUE relacionada con una vacuna covid-19 en marzo de 2021 en un establecimiento que no había sido inspeccionado por la FDA en casi 10 años. Este establecimiento está contratado por la Universidad de Texas A&M, que es uno de los tres centros de la Autoridad de Investigación y Desarrollo Biomédico Avanzado del HHS destinados a desarrollar y fabricar contramedidas médicas para el gobierno federal.

Inspecciones. La FDA también informó que realizó inspecciones específicamente para las vacunas covid-19 en dos establecimientos en abril y julio de 2021.

**Metodología**

Para llevar a cabo este trabajo, obtuvimos información de las seis empresas de vacunas covid-19 que participan en el Grupo de Aceleración de Contramedidas covid-19 del HHS-DOD (HHS-DOD covid-19 Countermeasures Acceleration Group) sobre los establecimientos que participaban en la fabricación de sus vacunas para el mercado estadounidense en junio de 2021. Utilizamos esta información en nuestro análisis de las inspecciones de la FDA utilizando el Sistema de Seguimiento de Cumplimiento y Realizaciones de Campo de la agencia (Field Accomplishments and Compliance Tracking System). En concreto, revisamos los datos de la FDA sobre las inspecciones de vacunas y otros productos biológicos realizadas entre el 1 de octubre de 2011 y el 26 de mayo de 2021 y los datos sobre las inspecciones de medicamentos que se hicieron entre el 1 de octubre de 2011 y el 29 de abril de 2021. Analizamos los datos

desde el 1 de octubre de 2011, para tener un rango lo suficientemente amplio como para captar las actividades de inspección a lo largo del tiempo. También revisamos guías y documentos de la agencia, así como las entrevistas y respuestas escritas de funcionarios de la FDA relacionadas con las actividades de supervisión de vacunas que hizo la agencia durante la pandemia de covid-19.

Para evaluar la fiabilidad de los datos, realizamos pruebas de datos electrónicos para detectar datos faltantes y valores atípicos, revisamos la documentación pertinente y obtuvimos información de funcionarios de la agencia con conocimiento de causa. Consideramos que los datos eran suficientemente fiables para nuestros fines.

**Poco uso de la vía para aprobar fármacos antibacterianos y antifúngicos para pacientes con opciones de tratamiento limitadas**

*(Pathway for approving antibacterial and antifungal drugs for patients with limited treatment options is infrequently used)*

US Government Accountability Office (GAO)

Report to Congressional Committees, GAO-22-105042, Noviembre 2021

<https://www.gao.gov/assets/gao-22-105042.pdf>

Traducido por salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(1)*

**Tags: FDA, margen de incertidumbre, limited population pathway process, resistencia antimicrobiana, infecciones resistentes, muertes por infecciones resistentes a antibióticos, rentabilidad, industria farmacéutica, incentivos para la industria farmacéutica, Arikayce, Pretomanid, tuberculosis multidrogorresistente, La Ley de Curas del Siglo XXI, LPAD, GAO**

Las infecciones resistentes a los antibióticos y a los hongos son un grave problema de salud pública. Sin embargo, es posible que no haya un número suficiente de medicamentos en desarrollo para hacer frente a esta amenaza.

La FDA puede utilizar su "proceso de vía poblacional limitada (limited population pathway process)" para aprobar medicamentos antibacterianos y antifúngicos para infecciones raras, graves o potencialmente mortales. No cambia el proceso de aprobación de la FDA, pero ofrece herramientas para ayudar a la FDA a aceptar un mayor riesgo e incertidumbre a la hora de aprobar dichos medicamentos con posibles beneficios para tratar infecciones resistentes.

Desde 2016, la FDA ha aprobado 2 medicamentos de esta vía, incluyendo uno que trata la tuberculosis altamente resistente a los medicamentos.

**Lo que encontró la GAO**

Las infecciones antibacterianas y antifúngicas resistentes a los fármacos disponibles son un grave desafío para la salud pública.

**Dos medicamentos aprobados bajo la vía de población limitada para medicamentos antibacterianos y antifúngicos (LPAD), junio de 2021**

Nombre	Indicaciones aprobadas	Población afectada
Arikayce	Tratamiento de una infección bacteriana en el pulmón denominada enfermedad pulmonar por complejo Mycobacterium avium refractario	<27 por 100.000 personas mayores de 60 años
Pretomanid	Tratamiento de los tipos de tuberculosis altamente resistentes a los medicamentos	En 2017 hubo 123 casos en EE UU

Fuente: FDA y CDC, GAO- 22-105042

La FDA y las partes interesadas coincidieron en que el efecto de la LPAD en la cartera de medicamentos podría ser limitado porque la vía no aborda los retos económicos que se enfrentan al desarrollar estos productos. Por ejemplo, según las partes interesadas, dado el limitado mercado de estos medicamentos, los ingresos por ventas pueden ser insuficientes para cubrir los costes de desarrollo, lo que dificulta la supervivencia de las

Sin embargo, el número de medicamentos en desarrollo puede ser insuficiente para hacer frente a esta amenaza, en parte porque las empresas enfrentan desafíos económicos y de otro tipo cuando desarrollan medicamentos para estas condiciones, muchas de las cuales son todavía relativamente raras. La FDA puede utilizar una vía -conocida como la vía de población limitada para medicamentos antibacterianos y antifúngicos (LPAD)- para aprobar medicamentos destinados a tratar infecciones graves o potencialmente mortales que afectan a un grupo limitado de pacientes y que no pueden recibir el tratamiento adecuado con la terapia disponible. La LPAD no cambia fundamentalmente el proceso de aprobación de fármacos de la FDA, pero proporciona herramientas que pueden ayudar a la agencia a aceptar un mayor riesgo e incertidumbre a la hora de decidir la aprobación de un fármaco para estas infecciones que de otro modo serían difíciles de tratar, según los funcionarios de la FDA. Los funcionarios dicen que la FDA puede aprobar un medicamento para una población limitada debido a los beneficios potenciales para estos pacientes, a pesar de que acarree riesgos que serían inaceptables si el medicamento se fuera a utilizar para tratar a una población más amplia.

La revisión que ha hecho la GAO de los documentos de la FDA muestra que desde que se estableció la LPAD en 2016, las empresas que desarrollan medicamentos han utilizado la LPAD para solicitar formalmente la aprobación de cuatro medicamentos, dos de los cuales fueron aprobados:

empresas en el mercado de los medicamentos antibacterianos y antifúngicos. En marzo de 2020, la GAO informó sobre desafíos similares y recomendó que el Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) desarrollara una estrategia para incentivar aún más el desarrollo de nuevos tratamientos para las infecciones resistentes a los antibióticos, incluyendo el uso de incentivos financieros posteriores a la comercialización, que podrían incluir

recompensas a la comercialización o la reforma del sistema de reembolso. El HHS no estuvo de acuerdo con esta recomendación y, en junio de 2021, el organismo indicó que seguía analizando la cuestión y que esta recomendación no se había seguido.

### Por qué la GAO realizó este estudio

Se calcula que cada año se producen en EE UU al menos 2,8 millones de infecciones resistentes a los antibacterianos y a los hongos, y que más de 35.000 personas mueren como consecuencia de ello, según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. El desarrollo de nuevos tratamientos antibacterianos y antifúngicos es una estrategia para hacer frente a la amenaza de la resistencia a los antimicrobianos. La Ley de Curas del Siglo XXI, promulgada en 2016, estableció la LPAD para ayudar a facilitar la aprobación de ciertos medicamentos antibacterianos y antifúngicos. La FDA supervisa la aprobación de dichos medicamentos.

La Ley de Curas del Siglo XXI incluye una disposición para que la GAO revise e informe sobre las actividades que realiza la FDA en relación a LPAD. Este informe describe (1) la medida en que la LPAD cambia el proceso de aprobación de medicamentos de la FDA, (2) la medida en que los desarrolladores de medicamentos han tratado de utilizar la LPAD para los medicamentos en desarrollo, y (3) las opiniones de las partes interesadas y de la FDA sobre la eficacia de la LPAD en beneficio del desarrollo y la aprobación de medicamentos antibacterianos y antifúngicos.

La GAO revisó las guías de la FDA; los documentos utilizados en el proceso de aprobación; y las declaraciones escritas de los desarrolladores de medicamentos a los inversores y a la FDA sobre la LPAD. La GAO también entrevistó a funcionarios de la FDA y obtuvo información de 10 partes interesadas que se seleccionaron porque habían intentado que se aprobara un

fármaco a través de la LPAD, consideraban el uso de la LPAD o proporcionaron comentarios por escrito a la FDA sobre la LPAD. Entre ellos se encontraban dos asociaciones industriales, un grupo de reflexión y siete empresas que desarrollan medicamentos.

**Nota de Salud y Fármacos.** El programa LPAD no incluye incentivos financieros, pero los patrocinadores pueden ser elegibles para otros programas de la FDA que aceleran la revisión del medicamento o proporcionan incentivos. Por ejemplo, la Designación de Producto Calificado para Enfermedades Infecciosas podría calificar al medicamento para una extensión de cinco años de cualquier exclusividad a la que la aplicación califique en el momento de la aprobación.

Además de lo que dice la nota de la GAO, el informe indica que los representantes de la industria dijeron que uno de los problemas es que la FDA no determina la elegibilidad de un medicamento para la LPAD hasta después de que se haya presentado una solicitud de comercialización; lo que genera incertidumbre porque los patrocinadores no saben si pueden planificar ensayos clínicos más ágiles que inscriban a menos pacientes. Los funcionarios de la FDA dijeron que no podían tomar una determinación definitiva de la elegibilidad sin revisar los datos clínicos en la solicitud de comercialización, y afirmaron que lo ideal es que los patrocinadores de medicamentos notifiquen a la FDA su intención de solicitar la LPAD durante el desarrollo, para garantizar que la población se define claramente de una manera clínicamente significativa. Las partes interesadas del sector también señalaron la necesidad de una mayor claridad en las orientaciones de la FDA sobre la LPAD, incluyendo más información sobre el diseño de los ensayos y qué datos clínicos cumplirían las normas para su aprobación.

**Puede leer el informe completo en el enlace que aparece en el encabezado (en inglés)**

### **La laxa supervisión de la investigación clínica en los países en desarrollo por parte de la FDA puede perjudicar a los participantes en condiciones de vulnerabilidad**

*(The FDA's lax oversight of research in developing countries can do harm to vulnerable participants)*

Michael White

*The Conversation*, 12 de noviembre de 2021

<https://theconversation.com/the-fdas-lax-oversight-of-research-in-developing-countries-can-do-harm-to-vulnerable-participants-170515>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25(1)

**Tags: ensayos clínicos fuera de EEUU, FDA, personas en condición de vulnerabilidad, ética, transparencia, vigilancia, autonomía regulatoria, financiación de entidades públicas, globalización de ensayos clínicos.**

La conclusión de mi estudio más reciente, publicado en el *Journal of Clinical Pharmacology*, es que la FDA ejerce una supervisión menos estricta de los ensayos clínicos que utiliza para decidir si aprueba un medicamento cuando se realizan en el extranjero, que cuando se ejecutan en el territorio nacional [1, 2].

Mi estudio llamó la atención sobre los vacíos legales en los procesos de supervisión de la agencia, los cuales facilitan la explotación de las personas en condiciones de vulnerabilidad y permiten el uso de datos poco fiables para decidir sobre la aprobación de medicamentos. Hasta principios de la década del

2000, los participantes en los ensayos que revisa la FDA provenían casi en su totalidad de EE UU. Pero un informe del Departamento de Salud y Servicios Humanos de 2010 encontró que el 78% de los participantes en investigación clínica se inscribieron en el extranjero [3]. Los factores que parecen estar impulsando este cambio son la rapidez del reclutamiento y menores gastos, además de los vacíos regulatorios.

La frecuencia con que estos vacíos permiten que ensayos cuestionables se cuelen en el sistema no está clara, porque es fácil que los ensayos que salen mal simplemente no se divulguen y prácticamente no se hacen inspecciones en los centros de investigación.

A manera de ejemplo, un ensayo del 2001 realizado en India permitió que en pacientes con enfermedades mentales graves se utilizara un placebo como control cuando había alternativas terapéuticas eficaces disponibles [4]. En otro ensayo realizado en la India, se informó falsamente a los pacientes que su medicación para tratar la manía ya no estaba disponible y que solo podían recibir un fármaco experimental o un placebo [5]. Algunos pacientes ni siquiera sabían que estaban en un ensayo.

En un estudio que publiqué en el 2020, cité un ensayo realizado en India y posteriormente se descubrió que los electrocardiogramas que se habían archivado como si provinieran de varias personas eran copias fraudulentas y pertenecían a una sola persona [1]. También me encontré con un ejemplo de manipulación de datos a gran escala que procedían de centros de investigación chinos, quisieron aparentar que un medicamento experimental era más efectivo de lo que realmente era.

El número de medicamentos que se aprueban pero que luego tienen que ser retirados o para los que hay que incluir nuevas advertencias de eventos adversos graves ha aumentado, de 21 por 100 medicamentos antes del 2012 a 27 por 100 medicamentos a partir de entonces [6]. Esto coincide con el dramático aumento de ensayos clínicos que se ejecutan y que la FDA utiliza para otorgar los permisos de comercialización en el extranjero.

### Por qué es esto importante

Antes de que los investigadores puedan comenzar los ensayos con medicamentos experimentales en sujetos de investigación que residen en territorio estadounidense, las empresas deben presentar la solicitud de "Nuevo medicamento en investigación (IND)" a la FDA [7]. Estas solicitudes describen las pruebas de laboratorio que se realizaron y todos los ensayos que se planean hacer en ciudadanos estadounidenses. La FDA puede evitar que se inicien ensayos no éticos en EE UU gracias a la Ley de Comercio Interestatal de 1887, pero esto se debe a que el medicamento experimental cruza las fronteras estatales [8].

Pero hay un vacío legal cuando se trata de investigación en el extranjero, ya que el medicamento experimental no estaría cruzando las fronteras estatales de EE UU [2]. Esto significa que las empresas pueden comenzar los ensayos clínicos en el extranjero antes de que la FDA evalúe la solicitud del fármaco, y que los patrocinadores no tienen que divulgar todas las investigaciones que piensan realizar [2].

Las empresas deben presentar la "Solicitud de un medicamento nuevo" a la FDA para que la agencia apruebe la comercialización un medicamento experimental [9]. Las empresas deben incluir en esta solicitud todos los datos de los ensayos que hubieran propuesto previamente a la FDA. Sin embargo, cuando los ensayos se llevan a cabo en el extranjero sin el conocimiento de la FDA, las empresas pueden elegir a su conveniencia los ensayos que apoyan su solicitud y dejar de lado aquellos con resultados negativos [1]. Por lo tanto, es posible que la FDA no tenga una imagen completa de los posibles beneficios y efectos adversos de los medicamentos en el momento de decidir si se deben aprobar.

### Lo que está por venir

Desde la década de 1990, la proporción de financiamiento que la FDA recibe de las tarifas que deben pagar las empresas que regula ha ido aumentando [10]. Estas tarifas cubren los costos de muchas funciones de la FDA, incluyendo las aprobaciones de productos y las inspecciones de las instalaciones de fabricación, y las pagan las empresas farmacéuticas, biotecnológicas y de dispositivos, así como los fabricantes de medicamentos genéricos. Dichas tarifas de usuario se introdujeron inicialmente para acelerar el proceso de aprobación de medicamentos para el VIH al comienzo de la epidemia de VIH/SIDA.

Estas tarifas se negocian entre la FDA y las empresas y luego las aprueba el Congreso [11]. Las tarifas recientemente negociadas entrarán en vigor en el 2022 y tendrán una vigencia de cinco años. Durante la última negociación, en el 2017, la FDA propuso una tarifa para financiar las inspecciones de los centros de ensayos de los países en desarrollo, pero las empresas se negaron [1]. Consecuentemente, los centros de ensayos clínicos en el extranjero tienen 27 veces menos probabilidades de ser inspeccionados por la FDA que los de EE UU [3].

### Referencias

1. White CM. Current System of Overseeing Drug Trials in Developing Countries by the FDA Is Dangerous. *Annals of Pharmacotherapy*. 2020;54(9):928-932. doi:10.1177/1060028020906484. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1060028020906484>
2. White CM. Preventing a New Tuskegee: Food and Drug Administration Oversight of Overseas Research Must Match That in the United States. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 30 de septiembre de 2021. <https://doi.org/10.1002/jcph.1976>
3. <https://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-01-08-00510.pdf> (el 2 de febrero de 2022 se intentó acceder pero no fue posible)
4. Mudur G. Indian study sparks debate on the use of placebo in psychiatry trials. *BMJ* 2006; 332 :566 doi:10.1136/bmj.332.7541.566-a <https://www.bmj.com/content/332/7541/566.2>
5. SOMO. SOMO briefing paper on ethics in clinical trials - #1: Examples of unethical trials. Febrero 2008 (actualizado). <https://www.somo.nl/wp-content/uploads/2008/02/Examples-of-unethical-trials.pdf>
6. Frank, C., Himmelstein, D.U., Woolhandler, S., et al. Era Of Faster FDA Drug Approval Has Also Seen Increased Black-Box Warnings And Market Withdrawals. *Health Affairs*, agosto 2014; 33(8). <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2014.0122> <https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hlthaff.2014.0122>
7. Página web de la FDA "Investigational New Drug (IND) Application": <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/investigational-new-drug-ind-application>
8. Página del Senado de los Estados Unidos "The Interstate Commerce Act Is Passed": [https://www.senate.gov/artandhistory/history/minute/Interstate\\_Commerce\\_Act\\_Is\\_Passed.htm#](https://www.senate.gov/artandhistory/history/minute/Interstate_Commerce_Act_Is_Passed.htm#)
9. Página web de la FDA "New Drug Application (NDA)": <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/new-drug-application-nda>
10. White, C.M. Why is the FDA funded in part by the companies it regulates? *The Conversation*, 13 de mayo de 2021. <https://theconversation.com/why-is-the-fda-funded-in-part-by-the-companies-it-regulates-160444>
11. Página web de la FDA "FDA User Fee Programs": <https://www.fda.gov/industry/fda-user-fee-programs>

## La FDA destaca el éxito y los retos del desarrollo de biosimilares

(FDA touts success and challenges in biosimilar development)

Regulatory Affairs Professionals Society, 10 de noviembre de 2021

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2021/11/fda-touts-success-and-challenges-in-biosimilar-dev>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(1)*

**Tags:** biosimilares, aprobación de biosimilares, intercambiabilidad de biosimilares, patentes, marañas de patentes, FDA, ahorro en los costos de medicamentos

Un alto funcionario de la FDA presentó una evaluación del programa de biosimilares de la agencia y señaló que, aunque el programa está creciendo, se centra demasiado en oncología, y hay menos actividad en otras áreas terapéuticas. El largo y costoso proceso para obtener la aprobación de los biosimilares es un impedimento para que el programa tenga un mayor alcance.

Jacqueline Corrigan-Curay, subdirectora principal del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (Center for Drug Evaluation and Research- CDER) de la FDA, hizo estas observaciones en una conferencia que dio en nombre del Centro, donde actualizó a la audiencia sobre el programa de desarrollo de biosimilares. Esta presentación tuvo lugar durante la reunión de Genéricos y Biosimilares que la Asociación para Medicamentos Accesibles (AAM) organizó el 8 de noviembre de 2021, que este año se realizó de manera virtual.

Janet Woodcock, comisionada interina de la FDA, también promovió el papel de la agencia en el fomento del desarrollo de medicamentos genéricos y biosimilares, afirmando que estos medicamentos ofrecen enormes ahorros a los consumidores.

### Más aprobaciones de biosimilares

Corrigan-Curay calificó el programa de desarrollo de biosimilares como un "gran éxito" en términos de aprobaciones, aceptación en ciertos sectores y participación.

Dijo que, hasta noviembre, la FDA había aprobado 31 biosimilares para 11 productos de referencia. Esta cifra es superior a los 29 biosimilares que se habían aprobado en mayo de 2021.

También mencionó que estas aprobaciones incluyen dos productos intercambiables. El primer biosimilar intercambiable fue Semglee de Mylan (insulina glargina-yfgn) seguido por Cyltezo de Boehringer Ingelheim (adalimumab-adbm). El farmacéutico puede dispensar un producto biosimilar intercambiable cuando se ha prescrito un biológico sin que tenga que intervenir el prescriptor, de la misma forma que pueden dispensar genéricos cuando se han prescrito medicamentos de referencia.

Según Corrigan-Curay, la aprobación de Semglee "requirió un arduo esfuerzo de investigación y coordinación en múltiples oficinas en el CDER" y agregó que la FDA también está observando una "creciente aceptación de este programa en oncología".

La agencia también aprobó un mayor número de solicitudes de cambios para la elaboración de biosimilares: se aprobaron 32 en 2020, un aumento con respecto a los 22 aprobados en 2019 y los seis aprobados en 2018.

Otra señal positiva es que la FDA también está organizando una cantidad cada vez mayor de reuniones con patrocinadores sobre sus programas de desarrollo de biosimilares para discutir nuevos productos. El número de reuniones aumentó de 46 en 2018 a 77 en 2019 y 68 en 2020.

### Los retos del programa

Corrigan-Curay dijo que, si bien se han incluido con mayor frecuencia en el programa en oncología, su adopción es menos frecuente en otras áreas terapéuticas.

El proceso de obtener la aprobación de los biosimilares sigue siendo largo y costoso, e impide que haya más interesados en utilizar el programa.

Aunque se han aprobado 31 biosimilares, solo se están comercializando 20. Una serie de obstáculos legales y de mercado, incluyendo las "marañas de patentes" establecidas por empresas que cuentan con aprobaciones de biológicos originales, ha enlentecido la entrada de biosimilares al mercado.

Finalmente afirmó que el proceso para desarrollar biosimilares sigue requiriendo mucho tiempo y dinero.

### Woodcock destaca el ahorro en los costos

En sus comentarios, Janet Woodcock, comisionada interina de la FDA, dijo que, a pesar de estos obstáculos, el programa de biosimilares ha tenido éxito en reducir los costos de los medicamentos para los consumidores.

Aseguró que "Aunque sigue habiendo desafíos en el área de los biosimilares, los nuevos productos que han salido al mercado y su mejor utilización hicieron que los ahorros del año pasado por el uso de biosimilares más que triplicara los US\$2.500 millones ahorrados en 2019, con un impacto especialmente alto en oncología".

Woodcock también afirmó que el impacto de los programas de genéricos y biosimilares en el ahorro de los consumidores ha sido "enorme". El año pasado, dijo, "los estadounidenses ahorraron US\$338.000 millones al usar genéricos y biosimilares. Eso es un aumento de US\$8.000 millones con respecto a 2019".

"Si bien nuestra agencia no juega un papel directo en la fijación de precios de los medicamentos, al fomentar el desarrollo de productos genéricos y biosimilares más baratos, podemos apoyar la competencia en el mercado", agregó Woodcock.

### Compromisos ETUB III

En otras áreas, Corrigan-Curay dijo que la agencia "espera" discutir la reautorización del programa de Enmiendas a las Tarifas de los Usuarios de Biosimilares (ETUB III). La FDA publicó su carta de compromiso con la reautorización del programa en una reunión pública a principios de este mes.

La carta detalla la introducción de nuevos tipos de suplementos y plazos de revisión acelerados, establece formas de mejorar la comunicación y la retroalimentación durante el proceso de desarrollo de biosimilares y promueve la implementación de las mejores prácticas de comunicación durante la revisión de las solicitudes.

#### La agencia ha cumplido con los compromisos del PAPB

Corrigan-Curry también señaló que la agencia ha cumplido con los objetivos de eliminar las barreras al desarrollo de biosimilares que figuran en el Plan de Acción de Productos Biológicos. Estas incluyen:

- la publicación de un borrador preliminar de preguntas y respuestas sobre el desarrollo de biosimilares, publicada en

noviembre de 2020 con una guía final de preguntas y respuestas emitida en septiembre de 2021.

- la celebración en septiembre de 2021 de un taller público sobre el papel actual y futuro de los biomarcadores farmacodinámicos en la mejora de la eficiencia del desarrollo y la aprobación de productos biosimilares.
- una actualización del Libro Morado para incluir información sobre patentes. Corrigan-Curry señaló que la actualización tenía como objetivo que el libro sea "más accesible". Dijo que "ahora es electrónico y se puede acceder más fácilmente"

#### Anuario: Los principales avances normativos de 2021 relacionados con los biosimilares

(Year in Review: Top U.S. Biosimilars-Related Regulatory Developments of 2021)

JD Supra, 31 de diciembre de 2021

<https://www.jdsupra.com/legalnews/year-in-review-top-u-s-biosimilars-8330413/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(1)*

**Tags:** biosimilares, FDA, Libro Naranja, Libro Morado, aprobación de biosimilares, genéricos, precios de los medicamentos, patentes, USPTO, competencia

El 2021 está concluyendo y “Big Molecule Watch” resume las cinco principales novedades regulatorias en materia de biosimilares este año:

#### 1. El presidente Biden firma la ley de transparencia del libro naranja

En enero informamos que el presidente Biden había firmado la ley de transparencia del libro naranja de 2020 (H.R. 1503). Esta ley requiere que los titulares de la solicitud de un nuevo medicamento (NDA) notifiquen a la FDA si alguna de las patentes que aparecen en el libro naranja ha sido invalidada por la Junta de Apelaciones y Juicios de Patentes (PTAB) o por algún tribunal, dentro de los 14 días posteriores a la decisión final.

La ley también requiere que en caso de que se invalide una patente, la FDA debe eliminar o actualizar la información de la patente en el libro naranja para que refleje esa decisión, pero no se debe hacer antes de que se acabe cualquier período de exclusividad de 180 días que se haya otorgado en base a la certificación de párrafo IV de que la patente es inválida.

#### 2. El libro morado de la FDA

En julio informamos sobre la base de datos del libro morado de la FDA. Como dijimos, la Ley de Asignaciones Consolidadas (Consolidated Appropriations Act), promulgada en diciembre del 2020, incluye una cláusula que insta a la FDA a crear una base electrónica de datos, en la que se puedan realizar búsquedas, y a actualizarla con la información de patentes provista por el patrocinador del producto, para que cualquier solicitante pueda consultarla. En 2021 finalmente entró en funcionamiento el libro morado de la FDA, el cual contiene una base de datos de productos biológicos con licencia, incluyendo la información de patente proporcionada a los solicitantes de biosimilares. El 29 de

diciembre de 2021, la base de datos enumera las patentes de Humira, Avastin y Lucentis.

#### 3. El presidente Biden emite una Orden Ejecutiva con disposiciones para promover la competencia de genéricos y biosimilares en la economía estadounidense

En julio, el presidente Biden emitió una Orden Ejecutiva para abordar la competencia en varios sectores de la economía estadounidense, incluyendo en el mercado de los servicios de salud. Entre las iniciativas planteadas hay instrucciones para responsabilizar a varias agencias para que promuevan la competencia de genéricos y biosimilares. La orden dice que la FDA debe hacer que el proceso de aprobación de medicamentos genéricos y biosimilares sea más transparente, para ello debe clarificar los estándares de intercambiabilidad de los productos biológicos y desarrollar materiales educativos para proveedores, pacientes y cuidadores. También se instruyó a la Comisión Federal de Comercio (FTC) para que investigue las declaraciones engañosas sobre la seguridad y la eficacia de los genéricos y biosimilares. La orden también contenía una polémica propuesta para prohibir muchos acuerdos de patentes que retrasan la entrada al mercado de los medicamentos competidores. También se ordenó al Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) que apoye la comercialización de genéricos y biosimilares de bajo costo, ayudando a las empresas que desarrollan estos productos a obtener muestras de medicamentos de marca, según indica la Ley CREATES de 2019. Finalmente, los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid (CMS) recibieron instrucciones de hacer lo necesario para que los programas de Medicare y Medicaid cubran los productos biológicos intercambiables, y generar modelos de pago que respalden una mayor utilización de medicamentos genéricos y biosimilares.

#### 4. La FDA emite una guía sobre el desarrollo de biosimilares y la Ley de Innovación y Competencia de Precios de Productos Biológicos (BPCIA)

En septiembre, la FDA emitió una guía para la industria titulada “Preguntas y respuestas sobre el desarrollo de biosimilares y la Ley BPCI (Innovación y Competencia de Precios de Productos

Biológicos) (Questions and Answers on Biosimilar Development and the BPCI Act”) y una tercera revisión de su guía “Nuevo borrador revisado de preguntas y respuestas sobre el desarrollo de biosimilares y la Ley BPCI”(New and Revised Draft Q&As on Biosimilar Development and the BPCI Act”).

El objetivo de estos documentos es a dar respuestas a las preguntas de futuros solicitantes y otras partes interesadas en la ley BPCI, así como a explicar la interpretación de la FDA sobre ciertos requisitos legales. La FDA también incluyó en su guía la naturaleza y el tipo de información que un patrocinador deba proporcionar para respaldar un cambio en el proceso de elaboración posterior a la aprobación de un biosimilar; tanto si el patrocinador quiere obtener la aprobación de una vía de administración o una dosificación o una potencia diferente a la del producto de referencia; o si quisiera solicitar la aprobación de un producto para una condición para la cual no ha sido aprobado el producto de referencia.

### 5. La comisionada interina de la FDA revisa las prácticas de patentes para influir en el precio de los medicamentos

En septiembre, informamos que Janet Woodcock, comisionada interina de la FDA, había enviado una carta a Andrew Hirshfield, subsecretario de Comercio de Propiedad Intelectual y director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos (USPTO), de conformidad con la Orden Ejecutiva 14036. La Orden instruyó a la FDA a enumerar y describir las preocupaciones para garantizar que el sistema de patentes no retrasa indebidamente la competencia de genéricos y biosimilares. La comisionada señaló el uso de solicitudes de patentes de continuación o de

continuación en parte<sup>1</sup> que “pueden permitir que las empresas creen 'una maraña de patentes' al obtener múltiples patentes sobre diferentes aspectos del mismo producto”, y la práctica de presentar solicitudes de patentes “posteriores a la aprobación” o “ formulaciones de medicamentos secundarias, diferentes sistemas de administración, o nuevas indicaciones, que de facto podrían fortalecer la protección contra la competencia”.

Woodcock también delineó sugerencias para una posible colaboración entre la FDA y la USPTO, incluyendo una oferta para entrenar a los examinadores de patentes de la USPTO para ubicar las referencias pertinentes en las bases de datos públicos de la FDA. También ofreció realizar una capacitación conjunta para la FDA y USPTO para determinar la elegibilidad de un producto para la extensión del plazo de la patente.

La carta también señalaba que la FDA estaría interesada en conocer la perspectiva de la USPTO sobre las patentes de continuación para abordar posibles malos usos (marañas de patentes, saltos de producto y perennización), así como su perspectiva acerca de si les debería otorgar tiempo y recursos adicionales a las patentes farmacéuticas durante el periodo de análisis, dada la complejidad que conlleva.

Finalmente, la comisionada señaló que la FDA estaría interesada en obtener información sobre el impacto de las revisiones posteriores a la concesión y de los procedimientos de revisión inter partes para las patentes incluidas en el libro naranja y/o las patentes que cubren productos biológicos.

## Sugerencias para que la FDA exija la presentación de resultados de los ensayos

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(1)*

**Tags: FDAAA, resultados estudios post comercialización, aprobación condicional, revisión acelerada, BIMO, NIH, Final Rule, multas a investigadores, multas a patrocinadores de estudios**

Un artículo publicado en JAMA [1] describe el marco legal que autoriza a la FDA a exigir la publicación de los ensayos clínicos, explica algunas de acciones que hasta la fecha ha implementado la FDA para promover esta práctica, y hace cuatro recomendaciones que la FDA y los NIH podrían implementar para mejorar el cumplimiento de la normativa. A continuación, destacamos algunos de los puntos más importantes.

La sección 801 de la Ley de Enmiendas de la FDA (*FDA Amendments Act o FDAAA*) de 2007, dice que las "partes responsables" (generalmente los patrocinadores) de los "ensayos clínicos que cumplen ciertas características" e involucran a productos regulados por la FDA tienen que registrarse en ClinicalTrials.gov durante los primeros 21 días desde la inscripción del primer participante, y tienen que incluir un resumen del resultado de los ensayos en un plazo de 12 meses a partir de la fecha de conclusión del ensayo. También hay que incluir el protocolo y el plan de análisis estadístico. Están

excluidos de esta norma los ensayos de fase I, los estudios de viabilidad de dispositivos y los ensayos que se concluyeron antes del 18 de enero de 2017, y los de fármacos y dispositivos no aprobados, autorizados o habilitados por la FDA.

En algunas circunstancias, el plazo para la presentación de resultados se puede alargar, por ejemplo, cuando el producto no ha recibido el permiso de comercialización y todavía está en desarrollo, o si se va a solicitar el permiso de comercialización para segundos usos en el plazo de un año desde la fecha en que se concluyó el ensayo.

El Ministerio de Salud y los Institutos Nacionales de Salud elaboraron una guía más detallada para cumplir con el requisito de la presentación de resultados La Regla Final (The Final Rule), que entró en vigor en enero de 2017. Es decir, la FDA y los NIH comparten la responsabilidad de hacer cumplir la FDAAA, y los NIH pueden paralizar las becas que entregan a los investigadores si no cumplen con los requisitos de notificación de la FDAAA. A pesar de todo, se estima que el 60% de los ensayos no informan los resultados a tiempo, y más del 30% de los ensayos concluidos entre el 18 de enero de 2017 y el 18 de enero de 2021 todavía no

<sup>1</sup> Una solicitud de continuación en parte es una solicitud que se presenta para añadir nuevas reivindicaciones a una solicitud anterior (la solicitud «principal») que todavía no se ha concedido.

han informado resultados. Este problema afecta tanto a los ensayos patrocinados por la industria como por las universidades.

La FDA identifica a los estudios que no cumplen con los requisitos de notificación a través de su programa BIMO (Bioresearch Monitoring) y de las denuncias de terceros. Posteriormente prioriza los estudios según su riesgo para la salud pública y, si amerita, envía una nota de preaviso al patrocinador indicando que van a verificar, en un plazo de 30 días, si está cumpliendo con los requisitos de entrega de información, y que podrán imponer sanciones de hasta US\$10.000 por cada día de atraso en el cumplimiento de los requisitos o incluso iniciar un proceso penal.

Los autores, utilizando la ley de acceso a la información, obtuvieron 58 cartas de preaviso que emitió la FDA entre el 2013 y el 29 de abril de 2021, todas se referían a la falta de notificación de resultados menos una que era por falta de registro. Salta a la vista que este número o de cartas es diminuto comparado con el número de infracciones a la norma; llama la atención que la mayoría de los preavisos se enviaron a la industria y, en menor proporción a universidades y otro tipo de organizaciones. No se envió ninguno a una agencia federal, como los NIH; y se pudo comprobar que estas notificaciones funcionan, pues a 17 de agosto de 2021, más del 90% de los 57 destinatarios habían comunicado la información faltante a ClinicalTrials.gov, y lo hicieron dentro de una la mediana del tiempo de tres semanas.

Sugerencias para fortalecer el cumplimiento de los requisitos de entrega de información:

1. La FDA podría enviar más preavisos. La FDA todavía tiene que advertir a miles de responsables por no haber informado los resultados, incluyendo a patrocinadores gubernamentales como los NIH. Además, en lugar de depender de las inconsistentes investigaciones del BIMO y de las quejas de terceros para identificar los ensayos que no cumplen, la FDA podría utilizar la lista actualizada de los problemas con la FDAAA 801 que mantienen los NIH para identificar rápidamente los posibles infractores y emitir las Pre-Notificaciones según corresponda.

2. La FDA podría hacer públicas todos los preavisos que emita. Podrían publicarse en el sitio web de la FDA con un enlace cruzado a ClinicalTrials.gov.
3. La FDA se podría asegurar de que los preavisos incluyen plazos claros para la adopción de nuevas medidas en caso de que no se comuniquen los resultados.
4. Si los recursos o el personal de la FDA siguen siendo limitados, la agencia podría establecer y aplicar de forma coherente criterios objetivos para priorizar los esfuerzos de aplicación de la norma, incluyendo la priorización basada en riesgo que describe la guía publicada por la FDA, la duración del incumplimiento, el tamaño del ensayo, la población de pacientes afectada, la gravedad de la enfermedad y la disponibilidad de tratamientos alternativos.
5. Los NIH podrían apoyar a la FDA y mejorar sus propios esfuerzos de aplicación de la norma. En lugar de esperar a que la FDA envíe preavisos y avisos, los NIH podrían utilizar su propia lista de problemas con la FDAAA 801 para identificar los ensayos que no cumplen la normativa y enviar recordatorios a las partes responsables. Si la parte responsable recibe fondos de los NIH, los NIH también podrían advertir que se pueden retener los fondos de futuras subvenciones hasta que el ensayo cumpla con la normativa. Además, el Congreso podría actuar asignando explícitamente fondos para los esfuerzos de aplicación de la FDAAA por parte de los NIH y la FDA, ya que la FDAAA impuso nuevas obligaciones reglamentarias a ambos sin asignar nuevos fondos.

Los autores concluyen que la FDA puede y debe aprovechar sus herramientas para lograr el cumplimiento de la ley para garantizar la presentación oportuna de la información de los resultados de los ensayos en ClinicalTrials.gov. De este modo, la FDA podría lograr que se divulgaran los importantes resultados que faltan y demostrar su compromiso con proteger a los pacientes mediante la transparencia de los ensayos clínicos.

#### Fuente original

1. Ramachandran R, Morten CJ, Ross JS. Strengthening the FDA's Enforcement of ClinicalTrials.gov Reporting Requirements. *JAMA*. 2021;326(21):2131–2132. doi:10.1001/jama.2021.19773

### La FDA publicará los datos de Pfizer, pero lo importante podría estar en los detalles

*(FDA to release Pfizer data but the devil could be in the detail)*

Maryanne Demasi, 7 de enero de 2022

<https://maryannedemasi.com/publications/f/fda-to-release-pfizer-data-but-the-devil-could-be-in-the-detail>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(1)*

**Tags: Comirnaty, transparencia, dificultar el acceso a los datos, editar la información, editar documentos, tachar documentos, FOIA, libertad de información, efectos secundarios, pérdida de inmunidad, conspiración, secretismo, transparencia administrativa**

El mes pasado, la FDA solicitó a un juez federal que le diera un plazo de 75 años para publicar toda la información que se utilizó para justificar la autorización de la vacuna de Pfizer (Comirnaty) contra la covid-19.

Esta semana, la solicitud fue rechazada [1].

En un primer momento, la agencia reguladora de medicamentos había manifestado que solo podría publicar 500 páginas por mes: la fecha en que se habrían publicado todos los documentos habría sido el 2096.

En lugar de eso, el Juez falló a favor de los demandantes y ordenó a la FDA que acelere la publicación de los documentos a razón de 55.000 páginas por mes, lo que acortaría el plazo de publicación a aproximadamente 8 meses.

Para Aaron Siri, abogado de quienes presentaron la demanda en septiembre de 2021, este es un gran triunfo para lograr mayor transparencia.

“Esto nos libera de uno de los controles que las autoridades de salud federales han tenido sobre la información necesaria para que científicos independientes ofrezcan soluciones y aborden los problemas graves que existen en el programa de vacunas vigente”.

Algunos de los problemas graves de los que habla Siri son la pérdida de la inmunidad post vacunación [2], las variantes que evaden la inmunidad producida por las vacunas y la afirmación del CDC de que las vacunas no previenen la transmisión del virus [3].

Siri afirmó que haber “obligado” a las personas a someterse a un procedimiento médico no deseado fue algo atroz, ya que viola sus libertades básicas.

Y agregó: “Además, el Gobierno quiso demorar la publicación de toda la información que utilizó para autorizar este producto hasta que hayan muerto todos los estadounidenses que están vivos hoy. Esa forma de gobierno destruye la libertad y está en las antípodas de la transparencia que debe existir en una sociedad democrática”.

#### **El Juez estuvo de acuerdo**

La resolución del Juez [1] comenzó con una referencia a expresiones de exsenadores y expresidentes de EE UU.

“Una nación que teme dejar que su gente juzgue la verdad y la falsedad en un mercado abierto es una nación que le teme a su gente”. (John F Kennedy)

Además, “el secretismo administrativo excesivo... alimenta las teorías de conspiración y reduce la confianza de la población en el gobierno”. (Senador John McCain)

El Juez señaló que el objetivo de la Ley de Libertad de Información (FOIA, por sus siglas en inglés) es “atravesar el velo de secretismo administrativo y permitir el escrutinio público de las acciones de la agencia”.

El Juez reconoció que responder a la FOIA puede ser “indebidamente oneroso” para la FDA, pero escribió que es poco probable que la agencia reguladora tenga un “asunto más importante” que la pandemia y confirmar a la población que la aprobación de la vacuna no fue precipitada.

En la resolución también se observó que “a menudo, la información solo es útil si está disponible en el momento oportuno” y que por esa razón el Juez insistió en que completar la petición del demandante en forma expedita no solo era factible, sino también necesario.

Por lo tanto, el Tribunal puede imponer sus “facultades como tribunal de equidad para exigir a una agencia que procese documentos en conformidad con el calendario que se le impone”.

Por consiguiente, el tribunal llegó a la conclusión de que la solicitud de FOIA era de suma importancia pública, y solicitó a

la FDA que presentara una versión editada de la información, asegurándose de quitar “solo las porciones que estén protegidas por privilegios, exenciones o exclusiones”.

#### **Noticias bien recibidas**

Quienes abogan por la transparencia celebraron la decisión del Tribunal.

Aaron Kheriaty, miembro del grupo de demandantes, dijo: “La transparencia es un principio ético central para la buena salud pública, y la información que se utiliza para la toma de decisiones se debe divulgar públicamente y debe estar disponible para que se pueda hacer un análisis independiente y someterse a escrutinio crítico”.

Y añadió: “Claramente, el Juez tomó la decisión correcta. Pronto podremos ver los datos que trataron de evitar que fueran sometidos a escrutinio público”.

El profesor Tom Jefferson, experto en epidemiología y miembro del grupo de demandantes, estuvo de acuerdo con esa opinión.

Dijo: “Creo que es un gran paso para lograr más transparencia en la FDA. No se trata solo de los datos de Pfizer, sino también de los de otras vacunas que con el tiempo recibirán la autorización completa”.

“Pero necesitamos recursos para que personas calificadas y estudiantes de doctorado bien supervisados indexen y organicen la información, así los expertos que entienden los datos regulatorios podrán hacer un análisis exhaustivo”.

“Me preocupa que la información se publique de manera desordenada y las personas estudien estos datos buscando alguna prueba de que se cometió un delito y se saque la información de contexto”, añadió.

#### **Lo importante podría estar en los detalles**

Cuando se publiquen los documentos de Pfizer, la FDA habrá editado la información para quitar lo que decida que no se debe divulgar públicamente.

El profesor Jefferson dice que la FDA podría eliminar porciones grandes de información importante, de tal forma que al final no tenga ningún significado, por eso los detalles serán importantes.

Dice: “Si la FDA elimina información importante como el número de los lotes, será difícil identificar a los participantes que se beneficiaron o perjudicaron más por un lote específico de vacunas”.

Si eliminan los números de identificación de los participantes, será difícil rastrear cuántos eventos adversos experimentó la misma persona, porque cada evento adverso se registraría por separado”.

Cuando se le preguntó si existía alguna solución legal en caso de que la FDA elimine información de manera inapropiada, Siri dijo que, si eso sucede, “tenemos la intención de llevarlos ante el tribunal”.

**Referencias:**

1. United States District Court. For The Northern District of Texas Fort Worth Division. Case 4:21-cv-01058-P Document 35 Filed 01/06/22 [https://www.sirillp.com/Wp-Content/uploads/2022/01/Order\\_2022\\_01\\_06-9e24e298ae561d16d68a3950ab57077b.Pdf](https://www.sirillp.com/Wp-Content/uploads/2022/01/Order_2022_01_06-9e24e298ae561d16d68a3950ab57077b.Pdf)
2. Doshi P. Does the FDA think these data justify the first full approval of a covid-19 vaccine? BMJ Blog. August 23, 2021

- <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/08/23/does-the-fda-think-these-data-justify-the-first-full-approval-of-a-covid-19-vaccine/>
3. CDC. Statement from CDC Director Rochelle P. Walensky, MD, MPH on Today's MMWR, 30 de julio de 2021 <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s0730-mmwr-covid-19.html>

**Las autorizaciones regulatorias por la vía acelerada**

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(1)*

**Tags: estudios pivotaes, variables indirectas, variables subrogadas, criterios clínicos de valoración, estudios confirmatorios, estudios post comercialización, Adulhem, aducanumab, FDA, deferiprona, Oliveri, Biogen, Apotex, gasto innecesario, eventos adversos evitables, tratamientos oncológicos**

La vía de autorización acelerada de la FDA acelera la llegada de medicamentos nuevos mientras se pueden reunir pruebas confirmatorias del beneficio clínico. Sin embargo, esta vía está siendo cuestionada porque: (1) muchos patrocinadores no cumplen con los plazos para concluir los estudios confirmatorios; (2) los estudios confirmatorios no confirman los beneficios esperados y así y todo permanecen en el mercado; (3) se hace un uso inadecuado de esta vía; y (4) los estudios confirmatorios no requieren mucho más tiempo que los estudios pivotaes con los que se otorgó la aprobación acelerada.

**Estudios confirmatorios marginalmente más largos que los estudios pivotaes y atrasos en informar resultados**

Investigadores de Yale, dirigidos por el primer autor, Joshua Wallach [1] analizaron 32/45 indicaciones aprobadas entre 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2018, por la vía acelerada. De estos, se pudo determinar la información sobre la duración de los ensayos para 31 agentes terapéuticos (76%) aprobados para 32 indicaciones (76%). De las 32 indicaciones aprobadas, 21 (66%) eran para medicamentos, 11 (34%) eran para productos biológicos y 27 (84%) eran para agentes terapéuticos relacionados con el cáncer y la hematología.

En general, la mediana de la duración de los ensayos pivotaes fue de 10 meses (rango, 0-42 meses) y la de los ensayos posteriores a la aprobación fue de 17 meses (0-72 meses) (diferencia mediana, 5 meses [rango, -6 a 36 meses]). La mediana del tiempo transcurrido desde la aprobación hasta los plazos de notificación de los resultados de los ensayos posteriores a la aprobación establecidos por la FDA para los patrocinadores fue de 50 meses (3-116 meses), una mediana de 30 meses (rango, -19 a 106 meses) más que las duraciones de los ensayos posteriores a la aprobación. Es decir, los ensayos solo tardan una mediana de 5 meses más, pero los resultados tardan una mediana de 30 meses en conocerse. Por otra parte, los estudios confirmatorios no siempre utilizan criterios de valoración de importancia clínica, en algunos casos utilizan variables indirectas o subrogadas.

Frente a esto, los investigadores plantean dudas sobre el uso del programa de aprobación acelerada para ciertos agentes terapéuticos, especialmente si los ensayos confirmatorios posteriores a la aprobación no evalúan de forma consistente los

resultados clínicos ni son mucho más largos que los ensayos pivotaes que utilizan criterios de valoración indirectos o subrogados.

**Autorizaciones aceleradas que no deberían haberse otorgado**

Uno de los medicamentos más controversiales que la FDA ha autorizado por esta vía es el aducanumab, un anticuerpo monoclonal, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, a pesar de que los datos siguen siendo "incompletos y contradictorios".

La FDA lo aprobó el aducanumab en base a una variable indirecta o subrogada: la reducción, durante el tratamiento con aducanumab, de las placas de la proteína "amiloides" en los cerebros de las personas con enfermedad de Alzheimer. La FDA afirmó en su comunicado de prensa oficial que es "razonablemente probable que [esta reducción] prediga un beneficio clínico". Sin embargo, aunque generalmente se supone que las placas amiloides causan el deterioro cognitivo, no se sabe con certeza si la reducción de las placas amiloides en el cerebro protege a los pacientes del deterioro cognitivo, y en cambio si se han detectado efectos secundarios graves. Los ensayos anteriores de fármacos que reducen las placas amiloides en el cerebro no han mostrado ningún beneficio clínico. El aducanumab se asocia a efectos secundarios potencialmente perjudiciales. Ahora Biogen tiene que realizar un ensayo posterior a la aprobación para confirmar cualquier beneficio clínico, y la FDA le ha otorgado nueve años para hacerlo [2].

La aprobación del aducanumab se produjo en contra de la recomendación del comité asesor de la FDA, por lo que muchos de sus miembros renunciaron. Medicare ha dicho que solo cubrirá el costo de este medicamento para los que participen en ensayos clínicos (se calcula que podrían ser unos 2.000), varias empresas de seguros, grupos médicos y neurólogos han dicho que no cubrirán y/o no recetan este medicamento; y Biogen ha reducido su precio anual a la mitad (de US\$56.000 a US\$28.000).

Hace 10 años, sucedió algo semejante con la aprobación de un medicamento para tratar la talasemia, un problema sanguíneo que afecta a cientos de miles de niños en los países más pobres del mundo. Este medicamento lo descubrió la Dra. Oliveri (Canada) y ella misma ha relatado el caso [2]. "En 1989, comencé los ensayos clínicos con deferiprona, para tratar a los niños con talasemia. Mis ensayos, financiados con fondos públicos, se complementaron posteriormente con la financiación de la empresa farmacéutica Apotex, cuyo director general era Barry

Sherman. Dos años después, reconocí que había problemas con la seguridad del medicamento. Sherman me amenazó con emprender acciones legales si informaba a los pacientes o publicaba mis preocupaciones, y puso fin prematura y abruptamente a ambos ensayos clínicos, evitando así la generación de más datos potencialmente adversos para sus intereses. No obstante, procedí a informar a mis pacientes y a publicar mis preocupaciones” [2].

“En 2009, [Sherman] solicitó la aprobación de la deferiprona a la FDA. En su solicitud, Sherman instó a la FDA, al igual que había hecho con la Agencia Europea del Medicamento 10 años antes, a que ignorara mis preocupaciones sobre la seguridad del medicamento, porque, según Sherman, no sólo había falsificado supuestamente los datos del ensayo, sino que había cometido miles de "violaciones del protocolo" en la realización del mismo” [2].

La FDA hizo una revisión minuciosa de los datos de la Dra. Oliveri, confirmó los problemas de seguridad y demostró que las acusaciones de Sherman eran infundadas. Además, la FDA se percató de que, para el criterio de valoración principal del ensayo de eficacia, Sherman había excluido al 45% de los sujetos. “El resultado más inmediato de esta conclusión fue que la FDA rechazó la solicitud de Sherman. La FDA también informó a Sherman de que, dado que mis ensayos habían finalizado prematuramente, no existían estudios adecuados de eficacia para la deferiprona. Por tanto, la FDA exigía al menos un estudio clínico adicional, aleatorio y controlado, para verificar la eficacia de la deferiprona” [2].

“Sherman exigió que la FDA aprobara el medicamento basándose en datos seleccionados de estudios más antiguos que, como en el caso del aducanumab, habían utilizado un marcador sustituto de la "eficacia". La FDA emitió una "aprobación acelerada" para la deferiprona (aunque como terapia de "último recurso"). Al preguntarle si la FDA había emitido alguna vez una aprobación basada en datos de tan baja calidad, un funcionario de la FDA respondió lo siguiente: "No que yo sepa. Quiero asegurarme de que esto no siente un precedente" [2].

### Estudios confirmatorios

En la primavera de 2021, la FDA revisó las autorizaciones aceleradas de seis productos oncológicos cuyos ensayos clínicos confirmatorios habían fracasado. A pesar de eso, el Comité Asesor de la FDA recomendó dejar cuatro de esos productos en el mercado. Aunque al final, las empresas retiraron a tres de esos productos [3]. A principios de diciembre de 2021, la FDA canceló una reunión del comité asesor para evaluar los ensayos confirmatorios de dos autorizaciones aceleradas que estaban pendientes, y una de las empresas retiró a uno de los productos [4].

Lynch y Robertson [5] consideran que una vez que un medicamento se comercializa por la vía de aprobación acelerada, los incentivos de la empresa para realizar un ensayo de confirmación rápido "disminuyen precipitadamente", y los pacientes también pueden no estar dispuestos a participar en un ensayo de confirmación en el que pueden ser asignados al azar a algo distinto del medicamento que obtuvo la aprobación. Es más, según Gyawali et al [6], una vez los productos están comercializados, suelen permanecer en el mercado a pesar de que

los ensayos confirmatorios fracasen y algunos siguen siendo recomendados en las guías de tratamiento que emiten las asociaciones profesionales.

Gyawali et al [6] identificaron 18 indicaciones de 10 medicamentos oncológicos que recibieron una aprobación acelerada pero que no lograron mejorar el criterio de valoración principal en los ensayos posteriores a su aprobación. De ellas, 11 (61%) fueron retiradas voluntariamente por el fabricante y una (bevacizumab para el cáncer de mama) fue revocada por la FDA. Las seis indicaciones restantes (33%) permanecen en la etiqueta /ficha técnica del medicamento.

Además, al revisar las guías de tratamiento del National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Gyawali et al [6] encontraron que el NCCN apoya fuertemente las indicaciones de los medicamentos que han sido aprobados por la vía acelerada y han fracasado en los ensayos posteriores a la aprobación, a veces incluso después de que la aprobación haya sido retirada o revocada.

Hay varios estudios en curso que podrían contribuir a decidir el futuro de este programa. Por ejemplo, el Centro de Excelencia Oncológica de Rick Pazdur en la FDA inició una revisión de la vía de aprobación acelerada hace aproximadamente un año, mientras que más recientemente, el inspector general del HHS dijo que también revisará la vía, tras esa aprobación acelerada de aducanumab.

Lynch estima que merece la pena salvar esta vía de aprobación y sugiere que se pueden mejorar los ensayos clínicos de confirmación: plazos más rápidos y fechas límite más estrictas para su realización, insistencia en diseños más rigurosos (cegamiento, aleatorización, controles concurrentes, rechazo del uso adicional de criterios de valoración sustitutivos), exigencia de que el diseño de los ensayos de confirmación se consulte con las agencias reguladoras (y quizás incluso se exija que los ensayos estén en marcha) en el momento de conceder la aprobación acelerada, y mayor capacidad y voluntad por parte de la FDA para retirar rápidamente los productos si los ensayos posteriores a la aprobación no confirman el beneficio" [3]. También insiste en que antes de hacer cambios de políticas hay que conocer las causas por las que los ensayos confirmatorios fracasan. “Por ejemplo, si el problema es que no hay suficientes pacientes dispuestos a inscribirse en ensayos confirmatorios rigurosos, no servirá de nada que la FDA insista en ellos y habrá que buscar formas alternativas de fomentar la participación o mejores maneras de conseguir el acceso antes de la aprobación de la comercialización sin dejar de reunir datos rigurosos" [3].

Kaltenboeck et al [7] publicaron en agosto un artículo en el *Journal of Comparative Effectiveness Research* en el que esbozaban diez posibles formas de reformar la vía de aprobación acelerada.

### Referencias

1. Wallach JD, Ramachandran R, Bruckner T, Ross JS. Comparison of Duration of Postapproval vs Pivotal Trials for Therapeutic Agents Granted US Food and Drug Administration Accelerated Approval, 2009-2018. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2133601. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.33601
2. Oliveri N. Nothing is right about the approval of aducanumab—and nothing's new. *BMJ Blog*, 4 de noviembre de 2021

- <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/11/04/nothing-is-right-about-the-approval-of-aducanumab-and-nothings-new/>
3. Brennan Z. Accelerated approval reforms need meaningful confirmatory trial improvements, professors write in Science. Endpoints, 3 de diciembre de 2021 <https://endpts.com/accelerated-approval-reforms-need-meaningful-confirmatory-trial-improvements-professors-write-in-science/>
  4. Brennan Z. UPDATED: FDA cancels ODAC meeting this week as Secura Bio pulls accelerated approval. Endpoints, 30 de noviembre de 2021 <https://endpts.com/fda-cancels-odac-meeting-this-week-to-review-two-more-dangling-accelerated-approvals-but-wont-explain-why/>
  5. Lynch HF, Robertson CT. Challenges in confirming drug effectiveness after early approval. Science. 2021;374 (6572):1205-1207 DOI: 10.1126/science.abk3495
  6. Gyawali B, Rome B N, Kesselheim A S. Regulatory and clinical consequences of negative confirmatory trials of accelerated approval cancer drugs: retrospective observational study BMJ 2021; 374 :n1959 doi:10.1136/bmj.n1959
  7. Kaltenboeck A, Mehlman A, Pearson SD. Potential policy reforms to strengthen the accelerated approval pathway J. Comp. Eff. Res. (2021) 10(16), 1177–1186 <https://www.futuremedicine.com/doi/pdf/10.2217/ce-2021-0184>

## Variables que se asocian a resultados favorables en estudios de costo-efectividad de medicamentos oncológicos aprobados por la FDA entre 2015 y 2020

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(1)*

**Tags: rentabilidad, tratamiento del cáncer, impacto clínico, variables subrogadas, sobrevida global, ICER, estudio patrocinado por la industria, NICE, AVAC**

En un estudio publicado en Jama [1] Haslam & Lythgoe caracterizan los estudios de costo-efectividad para medicamentos oncológicos aprobados por la FDA y analizan las variables que se asocian con que un medicamento sea considerado costo-efectivo. Lo resumimos a continuación.

Los precios de los medicamentos oncológicos en EE UU han aumentado dramáticamente en las dos últimas décadas, actualmente hay terapias que cuestan más de US\$400.000. Estos precios no se correlacionan las medidas de resultado que se han utilizado en el ensayo clínico, que pueden indicar con su valor clínico (mejora en la calidad de vida o sobrevida global) o su impacto en otras medidas intermedias o subrogadas, como periodo libre de progresión. Este aumento de precios ha provocado que cada vez se hagan más estudios del costo efectividad de estos medicamentos. Por ejemplo, en EE UU, el Institute for Clinical and Economic Review Group o ICER, revisa la evidencia y compara la eficacia clínica de los medicamentos. Los programas públicos (Medicaid y el plan de salud para los veteranos de guerra) así como el 75% de los seguros privados de salud utilizan esa información para decidir si cubren o no un medicamento. Otros países, como Canadá y el Reino Unido utilizan mecanismos semejantes.

El BMJ, hace dos décadas, publicó un estudio analizando los conflictos de interés en los estudios económicos de los tratamientos oncológicos, y documentaron que los estudios financiados por la industria tenían más probabilidades de concluir si el tratamiento era costo efectivo. Este estudio analiza los estudios de costo-efectividad que se han hecho para los medicamentos oncológicos que aprobó la FDA entre 2015 y 2020, y documenta las correlaciones entre los resultados de costo-efectividad y las características del estudio y de los medicamentos.

Los autores identificaron los medicamentos aprobados por la FDA, entre 2015 y 2020, para tratar cánceres avanzados, metastásicos o irrecesables en base a los resultados de ensayos clínicos, y localizaron los informes de resultados de esos ensayos clínicos pivotales. Si los informes no incluían información sobre el impacto clínico del medicamento (sobrevivencia general o

calidad de vida), hicieron una búsqueda en clinicaltrials.org por si hubiera otro ensayo clínico que lo hubiera hecho.

Luego utilizaron Google Scholar para identificar los estudios de costo-efectividad para esos medicamentos. Se incluyeron aquellos que informaban un incremento en la razón de costo-efectividad (incremental cost-effectiveness ratio o ICER) por años de vida ajustados por calidad (AVAC) y que usaban para la evaluación el mismo ensayo clínico que la FDA analizó para aprobar el producto oncológico (ensayos pivotales). No todos los estudios de costo-efectividad utilizaron los datos del ensayo que utilizó la FDA. También se hicieron búsquedas en la base de datos de NICE.

Para los estudios incluidos, se extrajo el ICER por AVAC, los años de vida adicionales, el incremento en el AVAC, los costes incrementales, el coste por año de vida, la financiación del estudio, el COI de los autores, el umbral de lo que se está dispuesto a pagar, y la perspectiva que había utilizado el país para hacer el análisis. El financiamiento y los conflictos de interés se categorizaron en base a si eran con la industria o con otros que no fueran la industria. Se consideró que los estudios financiados por la industria y realizados por autores que recibieron dinero de la industria tenían conflictos de interés doble.

El estudio incluyó a 116 medicamentos, para los que se habían hecho 228 estudios de costo-efectividad, que ofrecieron 254 resultados de costo-efectividad. Para 78 medicamentos se identificaron estudios de costo-efectividad, con una mediana de 3 estudios de costo-efectividad por medicamento (rango 1-9).

De los 228 estudios de costo-efectividad, 49 (21%) fueron financiados por la industria farmacéutica, 53 (23%) no indicaban la fuente de financiamiento y 126 (55%) no tenían financiamiento. Los autores recibieron directa o indirectamente dinero de las compañías farmacéuticas en 96 de los 228 estudios (42%), 121 estudios (53%) dijeron que los autores no tenían conflictos de interés (CI) y en 11 (5%) no se hacía referencia a los CI.

De los 116 medicamentos aprobados, 62 (53%) mostraron una mejora de la sobrevida global mientras que entre los medicamentos que contaban con estudios de costo-efectividad

este resultado fue de 47 sobre 78 (60%). Para 15 de los 38 medicamentos que no tenían análisis de costo-efectividad, había un ensayo clínico que demostraba una mejora en la supervivencia global, una proporción similar a los medicamentos para los que había un análisis de costo-efectividad ( $P=0,06$ ).

De los 254 resultados de costo-efectividad, 121 (48%) informaron que el medicamento era costo-efectivo, y los estudios financiados por la industria farmacéutica tuvieron una mayor probabilidad de aportar resultados favorables que los que no tenían financiamiento de la industria y que aquellos que no lo indicaban (48 [96%]; 44 [30%] y 29 [53%] respectivamente;  $P < ,001$ ). Los estudios no financiados por la industria tuvieron mayor propensión a utilizar un comparador diferente en el estudio de costo-efectividad que en el ensayo pivotal, y menor propensión a informar sobre el umbral de costo-efectividad.

En los modelos ajustados, que el estudio hubiera sido financiado por la industria se asoció con mayores probabilidades de que un estudio concluyera que un medicamento era rentable que cuando no había financiación (modelo de supervivencia global: odds ratio [OR], 41,36; IC del 95%, 11,86-262,23). El uso de un fármaco de comparación diferente al que se probó en el estudio aleatorio utilizado para la aprobación del fármaco por parte de la FDA también se asoció a que un estudio concluyera que un

fármaco era rentable (modelo de SG: OR, 3,38; IC del 95%, 1,01-12,50). Ni la supervivencia libre de progresión ni la supervivencia general se asociaron a que un estudio concluyera que un fármaco era rentable, pero cuando había resultados de supervivencia global, era menos probable que un estudio concluyera que un fármaco era rentable (OR, 0,52; IC del 95%, 0,26-0,98).

### Conclusiones

El factor que está más significativamente asociado a resultados de costo-efectividad favorables es que haya recibido financiamiento de la industria, independientemente de los umbrales de costo-efectividad establecidos.

Un 20% de los estudios de costo-efectividad no informaron las fuentes de financiamiento, y esos estudios tenían mayor probabilidad de concluir que el medicamento era costo-efectivo.

### Fuente original

1. Alyson Haslam; Mark P. Lythgoe, Emma Greenstreet Akman; et al. Characteristics of Cost-effectiveness Studies for Oncology Drugs Approved in the United States From 2015-2020. *Jama Network*, 18 de noviembre de 2021. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2786295> doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.35123

## La Cámara de Representantes investiga los vínculos entre McKinsey y la FDA

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (1)*

**Tags: conflictos de interés, Humira, AbbVie, opioides, REMS, Evaluación de Riesgos y Estrategias de Mitigación, OxyContin**

El Comité de Supervisión de la Cámara de Representantes está investigando los estrechos vínculos de McKinsey con la FDA, informa Zachary Brennan en una nota que resumimos a continuación [1]. McKinsey podría haber contribuido a la epidemia de opioides y a frenar la competencia de Humira, el exitoso medicamento de AbbVie para la artritis reumatoide.

Desde 2008, la FDA ha pagado a McKinsey más de US\$140 millones por diversas tareas. Pero los registros de Purdue Pharma muestran que al mismo tiempo también asesoraba a Purdue sobre cómo ejercer presión sobre la FDA.

Estos conflictos de interés a veces perjudicaron a los estadounidenses. Por ejemplo, en 2008, en el marco del programa de Evaluación de Riesgos y Estrategias de Mitigación (REMS) de la FDA, la agencia propuso nuevas normas de seguridad para el OxyContin, incluyendo el que solo pudiera ser recetado por profesionales especialmente capacitados. Purdue contrató a McKinsey, que logró rechazar medidas de seguridad REMS más estrictas hasta 2012. Se desconoce hasta qué punto McKinsey consultó para la industria de los opioides durante este mismo período, cuánto recibió McKinsey de las entidades relacionadas con los opioides, o si la FDA consultó con McKinsey sobre la decisión de rechazar normas de seguridad más fuertes.

McKinsey también asesoró en agosto de 2010 a AbbVie sobre las formas de bloquear la competencia para Humira, su medicamento superventas que seguirá sin competencia biosimilar

hasta 2023. Según el comité, en ese momento, McKinsey trabajaba en estrecha colaboración con la oficina de medicamentos genéricos de la FDA.

El comité solicita ahora que McKinsey proporcione una serie de documentos para comprender el alcance total de los conflictos de interés. Entre esos documentos deberá incluir una descripción detallada de todos los asuntos en los que ha trabajado para la FDA, desde 2008, y en relación a los siguientes temas: los opioides, los medicamentos genéricos, los medicamentos biosimilares, la distribución de medicamentos, las aprobaciones de medicamentos, el proceso de aprobación de medicamentos, los sistemas de seguimiento y localización, los REMS o los programas de seguridad de los medicamentos, incluyendo las fechas, el tema, el trabajo realizado y la cantidad que la FDA pagó a McKinsey por cada proyecto.

Además, el comité quiere ver todas las presentaciones, memorandos, informes u otros productos de trabajo preparados para la FDA entre 2005 y 2021. También solicitó una lista de todos los consultores o empleados de McKinsey que participaron en proyectos para la FDA entre 2005 y 2021 y que también trabajaron en proyectos para cualquier empresa relacionada con los opioides o con productos farmacéuticos en cualquier momento durante este período, incluyendo, entre otros, a AbbVie, Amgen, Celgene, Sanofi, Purdue, Endo, Mallinckrodt, Janssen, Teva, Actavis, Amerisource Bergen, McKesson, Cardinal Health, CVS y Walmart.

### Fuente Original

1. Brennan Z. House Oversight Committee digs in on McKinsey's conflicting ties with FDA, opioids, and blocking Humira competitors.

Endpoints, 5 de noviembre de 2021 <https://endpts.com/house-oversight-committee-digs-in-on-mckinseys-conflicting-ties-with-fda-opioids-and-blocking-humira-competitors/>

**La FDA debe sancionar sin demora a los investigadores del hospital de Minnesota que realizaron experimentos de alto riesgo no éticos, y exigir que se informe a los pacientes de que se han violado sus derechos**  
(*FDA must promptly punish researchers at Minnesota hospital who conducted unethical high-risk experiments, require patients be informed their rights were violated*)  
Public Citizen, 17 de noviembre de 2021

<https://www.citizen.org/news/fda-must-promptly-punish-researchers-at-minnesota-hospital-who-conducted-unethical-high-risk-experiments-require-patients-be-informed-their-rights-were-violated/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25(1)

**Tags: Hennepin, ensayos clínicos no ticos, consentimiento informado, ensayos clínicos en pacientes vulnerables, ensayos clínicos en pacientes agitados, CEI, IRB, ketamina, esketamina, Cole, Klein**

Los médicos infringieron la normativa de la FDA al realizar experimentos arriesgados de sedación en pacientes que no dieron su consentimiento.

La FDA debería iniciar de inmediato un procedimiento serio para hacer cumplir la ley -en concreto, un proceso formal de inhabilitación- contra dos investigadores del Centro Médico del Condado de Hennepin (HCMC) en Minneapolis, Minnesota, que violaron repetida y deliberadamente las normas de la FDA que protegen a los seres humanos, según ha declarado hoy Public Citizen en una solicitud a la agencia. Los médicos llevaron a cabo una serie de ensayos clínicos en los que probaron el peligroso anestésico general, la ketamina, y potentes sedantes en pacientes agitados sin su consentimiento.

El grupo de defensa de los consumidores también pidió a la FDA que tomara medidas similares contra el comité de ética en investigación, que en EE UU se conoce como junta de revisión institucional (IRB), del HCMC por violar las normas federales de protección de los sujetos humanos al aprobar estos ensayos sin garantizar que se aplicaran los requisitos de consentimiento informado para tales experimentos.

"El patrón de violaciones repetidas y atroces que han cometido los investigadores del HCMC y el Comité de Ética de Investigación durante un período de cuatro años, que la FDA documentó de forma exhaustiva, exige que se les aplique el castigo más severo para que los responsables rindan cuentas y para disuadir a otros de cometer faltas graves similares", dijo el Dr. Michael Carome, director del Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen. "No bastará con llamarles la atención por las violaciones que pusieron en grave peligro la salud y la seguridad de los sujetos humanos y violaron sus derechos".

Public Citizen también exigió que la FDA ordenara al HCMC que se pusiera en contacto con los más de 1.700 pacientes que fueron incluidos involuntariamente en experimentos poco éticos y les informara sobre la violación de sus derechos y de que los investigadores del centro médico podrían haber puesto su salud en riesgo.

Las violaciones regulatorias se produjeron durante la implementación de cuatro ensayos clínicos separados, que se realizaron entre 2014 y 2018. Dos ensayos dirigidos por el Dr.

Jon B. Cole compararon la seguridad y la eficacia de la ketamina con el haloperidol o el midazolam para el tratamiento de pacientes agitados en el entorno comunitario, y dos dirigidos por la Dra. Lauren R. Klein evaluaron la seguridad y la eficacia relativas de cuatro fármacos sedantes - haloperidol, midazolam, olanzapina y ziprasidona - en pacientes agitados en el servicio de urgencias del hospital.

La FDA, impulsada por una carta de queja que recibieron en julio de 2018 y que estaba firmada por Public Citizen y 64 médicos, bioeticistas y académicos, realizó en agosto de ese mismo año una inspección de los registros del IRB del HCMC relacionados con la revisión y aprobación de los ensayos clínicos de Cole y Klein. Luego, en abril de 2019, los inspectores de la agencia analizaron los archivos de investigación de Cole y Klein para estos ensayos. Los informes de inspección de la FDA y las cartas de advertencia que la agencia envió a Cole y Klein en mayo de este año describen las graves violaciones regulatorias observadas durante estas inspecciones.

Los hallazgos descritos en los documentos de inspección de la FDA y en las cartas de advertencia confirmaron las detalladas acusaciones que Public Citizen mencionó en la carta enviada a la FDA y a la OHRP en julio de 2018. La FDA descubrió que tanto Klein como Cole habían llevado a cabo sus ensayos clínicos sin haber presentado una solicitud de medicamento nuevo en investigación (IND) a la agencia. La IND es una solicitud escrita, detallada, que se hace a la FDA para que esta autorice la administración de medicamentos experimentales a seres humanos en un ensayo clínico.

Las cartas de advertencia de la FDA descubrieron que tanto Cole como Klein habían presentado anteriormente sendas INDs a la FDA para llevar a cabo ensayos clínicos que eran "sustancialmente similares" a los fármacos experimentales que utilizaron en los ensayos cuestionados. Sin embargo, los INDs que presentaron habían sido retirados (en el caso del Dr. Cole) o suspendidos (en el caso del Dr. Klein) por incluir graves deficiencias que representaban riesgos inaceptables para los pacientes elegibles que se inscribieran en ellos. Sorprendentemente, según la FDA, tanto Cole como Klein procedieron a realizar repetidamente ensayos clínicos sustancialmente similares, donde se utilizaban los mismos medicamentos experimentales, sin presentar un IND y sin abordar las deficiencias identificadas por la FDA que suponían un riesgo inaceptable para los sujetos.

Además, la FDA descubrió que tanto los investigadores como el CEI del HCMC no cumplieron las normas de la FDA que exigen

el consentimiento informado de los participantes en los ensayos clínicos. Los inspectores de la FDA también citaron al CEI del HCMC por no garantizar la implementación de salvaguardias adicionales para proteger a los sujetos considerados vulnerables a la coacción o la influencia indebida en ninguno de los cuatro ensayos.

"Hay pruebas claras de que Cole y Klein trataron deliberadamente de eludir los requisitos de presentar el IND a la FDA y la obtención del consentimiento informado", dijo Carome. "Los argumentos para que la FDA los descalifique a ellos y al CEI del HCMC son abrumadores".

## La FDA toma decisiones erráticas y pierde la confianza de los médicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (1)

Según una encuesta reciente de Spherix Global Insights, la confianza de los médicos en la FDA está cayendo en picado. Más del 40% de los 252 médicos encuestados dijeron que su confianza en la FDA ha disminuido durante el último año. Los médicos encuestados eran nefrólogos, neurólogos, dermatólogos, reumatólogos y gastroenterólogos [1, 2].

La queja más importante es que la FDA ha sido errática al tomar decisiones. En el pasado, si los ensayos clínicos mostraban que el medicamento había alcanzado los criterios de efectividad establecidos, la FDA estaba de acuerdo con el diseño de los estudios y no había ningún resultado alarmante, se podía anticipar que la FDA autorizaría su comercialización. LA crisis de confianza está liderada por los nefrólogos y neurólogos desconcertados por la aprobación del fármaco para el Alzheimer (Adulhem), a pesar del decisivo voto negativo de un comité asesor de expertos y el sorpresivo rechazo del tenapanor de Ardelyx en la enfermedad renal crónica [2].

El 82% de los neurólogos no estuvo de acuerdo con la aprobación de Adulhem, y cuestionaron el sorpresivo rechazo al Nuplazid para tratar las alucinaciones en la psicosis relacionada con la demencia [3].

Otras decisiones que han generado desconcierto son las relacionadas con los inhibidores de la JAK. En agosto pasado, la FDA rechazó filgotinib de Gilead para tratar la artritis reumatoide. Rinvoq de AbbVie, Eli Lilly, Olumiant de Incyte, y abrocitinib de Pfizer están esperando a que la FDA termine el análisis de un estudio de seguridad post comercialización de Xeljanz. Los reumatólogos y dermatólogos están de acuerdo en que está bien escudriñar a la clase, pero cuestionan por qué la FDA está reteniendo tres medicamentos JAK en la dermatitis atópica, además de las solicitudes de Rinvoq y Xeljanz en reumatología [2].

Por otra parte, no se ha encontrado evidencia de que el número de aprobaciones y/o rechazos de la FDA haya cambiado [2], aunque si se ha publicado otro estudio destacando la falta de memoria histórica de la agencia y la dispersión en la toma de decisiones.

Un estudio financiado por la FDA y publicado en *Annals of Internal Medicine* analizó las decisiones la FDA que tomó al

En virtud de las inhabilitaciones solicitadas por Public Citizen, se prohibiría a Cole y Klein realizar ensayos clínicos en los que se probaran medicamentos o dispositivos experimentales durante un periodo de tiempo determinado. Asimismo, la descalificación del CEI del HCMC lo inhabilitaría para revisar los ensayos clínicos regulados por la FDA.

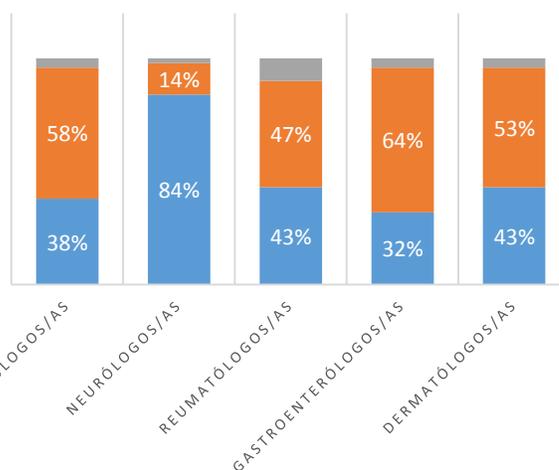
Puede leer la solicitud en inglés en este enlace.

<https://default.salsalabs.org/T32853ce6-9e3c-47d8-9ecc-ed376a7750db/d5703049-42c4-45ee-b1c8-efe57050d914>

revisar las 912 solicitudes de comercialización que se presentaron entre 2013-2018 [4]. De ellas, 117 se sometieron a múltiples ciclos de revisión, y 22 se analizaron más detalladamente "por cuestiones relacionadas con la eficacia clínica". A continuación, recogemos algunos puntos importantes que destacó Medpage de lo que sucedió con estos 22 productos [5].

### CAMBIO EN LA CONFIANZA EN LA FDA EN EL AÑO PASADO (% DE RESPUESTAS)

■ Empeoró (1-2)      ■ Aproximadamente igual (3)  
■ Mejoró (4-5)



Los rechazos iniciales se debieron a una serie de problemas que los autores agruparon en 12 categorías diferentes: uso de criterios de valoración inapropiados; estudios con dosis diferentes; estudios con muy pocos pacientes; un análisis estadístico deficiente; y la afirmación de no inferioridad basada en márgenes excesivamente amplios.

En 15 de los 22 casos con problemas de eficacia, los fabricantes aportaron datos adicionales, a veces procedentes de estudios pivotaes completamente nuevos. Pero no fue así en el caso de los otros siete, que solo requirieron presentar nuevos análisis de datos.

En ocho casos, los productos que se aprobaron finalmente sin documentar la resolución de todos los problemas identificados en los rechazos iniciales fueron:

- Flibanserina (Addyi)
- Insulina inhalada (Afrezza)
- Daclatasvir (Daklinza)
- Macimorelina (Macrilen)
- Droxidopa en cápsulas (Northera)
- Buprenorfina (Probuphine)
- Azul de metileno (ProvyBlue)
- Factor de coagulación Xa (Andexxa)

Estas solicitudes presentaban inicialmente deficiencias en hasta siete categorías distintas.

Janiaud y sus colegas analizaron una de ellas en detalle: las cápsulas de droxidopa, para las que el fabricante, Chelsea Therapeutics, presentó su primera solicitud en 2011 y fue aprobada en 2014. Los funcionarios de la FDA identificaron varios problemas, entre ellos que el criterio de valoración final en el estudio pivotal inicial no era el que se había acordado originalmente, que la magnitud del efecto sobre el criterio de valoración elegido era solo de "importancia clínica marginal", y que incluso ese efecto no demostró durar más de una semana.

El Chelsea presentó un estudio pivotal adicional, pero cambió el criterio de valoración principal a mitad de camino, y el personal de la FDA determinó que el beneficio del tratamiento era marginal. Sin embargo, un comité consultivo se mostró favorable a la aprobación en gran medida por los "testimonios de los pacientes", y el director de la oficina correspondiente de la FDA aprobó el fármaco porque la solicitud se presentó a través de la vía de aprobación acelerada, según la cual un producto puede recibir el visto bueno si los datos indican que el beneficio clínico es "razonablemente probable".

Esa concepto - "razonablemente probable" - también se citó en la decisión sobre el aducanumab. En ese caso, según Janiaud y sus colegas, la FDA podría haber establecido la conexión con la aprobación de la droxidopa como un precedente relevante. El hecho de que no lo hiciera indica un problema mayor de la agencia: que "cada decisión [en los casos analizados] invocaba un razonamiento a medida", a menudo sin hacer el más mínimo esfuerzo para demostrar que hay coherencia en la forma como se aplican las normas.

En estos ocho casos, "Ningún memorando de decisión hizo referencia al razonamiento utilizado en otras aprobaciones, lo que significa que la FDA no tiene una tradición o estructura que garantice la coherencia en sus decisiones", escribió el grupo.

Y la razón de esto, continuaron, es que la agencia no tiene forma de identificar posibles precedentes, aunque quisiera. "La base de

datos electrónica de la FDA está en gran medida desestructurada, y se tarda horas o días en leer la documentación de los casos. Es muy difícil encontrar casos relacionados, lo que requiere que se resuman y codifiquen las características de los ensayos y las incertidumbres, como en las tablas y figuras" que Janiaud y sus colegas aportaron en su artículo [4].

Otro problema, según el grupo, es lo que denominaron la "balcanización" de la FDA, con centros separados y divisiones dentro de los centros que, en gran medida, funcionan como feudos independientes. En varios de los 22 casos analizados en el estudio, los patrocinadores de medicamentos volvieron a presentar sus solicitudes a una división diferente. "Múltiples líderes del personal de la FDA y colaboradores confirmaron que la FDA tiene estructuras débiles para apoyar la memoria institucional", escribieron los autores.

Esta falta de preocupación por los precedentes podría haber ayudado a que el aducanumab obtuviera la aprobación: los funcionarios no tuvieron que considerar que su justificación ad hoc podría influir en futuras revisiones del producto.

Janiaud y sus colegas reconocieron que su análisis tenía una importante limitación, y es que se basaba en los paquetes de aprobación de medicamentos disponibles en la FDA, que no incluyen las comunicaciones literales entre la agencia y los solicitantes, ni los detalles completos de las deliberaciones internas de la agencia.

#### Referencias

1. <https://www.prnewswire.com/news-releases/specialty-physicians-weigh-in-with-opinions-about-the-us-food-and-drug-administration-301342509.html> (Página no estaba disponible en el momento que SyF la consultó, 21 de diciembre 2021)
2. Snyder Bulik B, La FDA 'errática' y las decisiones inconsistentes sobre medicamentos alejan a los médicos de nuevos medicamentos: encuesta ('Erratic' FDA and inconsistent drug decisions put doctors off new meds: survey). FiercePharma, 3 de agosto de 2021 <https://www.fiercepharma.com/marketing/erratic-fda-and-inconsistent-drug-decisions-confound-specialty-physicians-changing>
3. Liu, A. Furious Acadia takes shot at FDA, alleging sudden about-face in costly Nuplazid rejection. FiercePharma, 5 de abril de 2021. <https://www.fiercepharma.com/marketing/furious-acadia-takes-shot-at-fda-s-sudden-about-face-pricey-nuplazid-rejection>
4. Perrine Janiaud, Telba Irony, Estelle Russek-Cohen, et al. U.S. Food and Drug Administration Reasoning in Approval Decisions When Efficacy Evidence Is Borderline, 2013–2018. *Ann Intern Med.* 2021;174:1603-1611. [Epub ahead of print 21 September 2021]. doi:10.7326/M21-2918
5. Gever J. Study: FDA Has 'No tradition or structure to ensure consistency' in decisions. Has regulatory "flexibility" gone too far? Former employees, advisor say *yes* *MedPage Today* September 20, 2021 <https://www.medpagetoday.com/publichealthpolicy/fdageneral/94596>

**Las decisiones de la FDA y la salud pública**  
Salud y Fármacos  
*Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(1)*

**Tags: opioides, prevención de epidemia, vacunas, antibióticos, regulación de antibióticos, tabaco, cigarrillos electrónicos, evaluación de programas comunitarios, salud poblacional, transparencia, salud comunitaria, ampliación responsabilidad regulatoria**

En un artículo publicado en JAMA [1], Peter Lurie y JM Sharfstein discuten si la FDA, al evaluar las solicitudes de comercialización de medicamentos, debería tener en cuenta las posibles consecuencias de su consumo para la salud pública y la sociedad. La ley dice que la FDA debe considerar si el producto es seguro y eficaz "en las condiciones de uso prescritas, recomendadas o sugeridas en el etiquetado propuesto". Al hacer esta valoración, la FDA puede tener en cuenta la seguridad y eficacia del producto para quién lo consume, o puede tener en cuenta los efectos más amplios que su aprobación puede tener para la sociedad, incluyendo para aquellos que nunca consumirán el medicamento.

Según estos autores, en un borrador de guía para la evaluación de productos biológicos, la FDA escribe "en determinadas circunstancias, como en la revisión de medicamentos para diagnosticar y tratar enfermedades transmisibles o medicamentos identificados como sustancias controladas, la evaluación beneficio-riesgo de la FDA incorpora consideraciones más amplias de salud pública tanto para la población de pacientes a la que se dirige como para otras personas, como los riesgos relacionados con el uso indebido, la exposición accidental o la transmisión de enfermedades".

Probablemente esta intención de valorar el impacto de los medicamentos de forma más amplia se debe a la epidemia de los opioides, pues hay quienes consideran que las adicciones y el desvío de opioides eran secundarias en la toma de decisiones regulatorias de la FDA. Además, en 2017, los líderes de la FDA afirmaron que las decisiones regulatorias debían reflejar "no solo los resultados de los opioides recetados cuando se usan según lo

prescrito, sino también los efectos en la salud pública del uso inadecuado", dicen los autores.

Un informe que la FDA solicitó a las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina publicado en 2017 dice que la agencia "garantizará que los opioides se prescriban de forma segura a los pacientes con necesidades legítimas de dolor y que, tal y como se utilizan, los medicamentos proporcionan beneficios que superan claramente sus daños", lo que para Lurie y Sharfstein significa que la FDA debería tener en cuenta su uso fuera de etiqueta, los efectos en los hogares de los pacientes, su influencia en los mercados ilícitos de opioides, la desviación y el riesgo de transición a opioides ilícitos.

El borrador de guía para la aprobación de biológicos dice que la agencia podría tener en cuenta, de forma más explícita, las repercusiones sociales de la aprobación de antibióticos y vacunas. Algunos otros departamentos de la FDA ya lo hacen, por ejemplo, en las aprobaciones en medicina veterinaria se tiene en cuenta como el consumo de esos antibióticos puede afectar a la salud humana, también se ha aplicado al control del tabaco, incluyendo a los cigarrillos electrónicos.

Los autores concluyen que, para maximizar la protección de la salud pública, la agencia debería contratar personal con formación y experiencia en evaluar las implicaciones para la salud de la población de las principales decisiones políticas y debería remitir las cuestiones complicadas a los comités consultivos públicos. La transparencia en cada uno de los pasos podría fomentar la confianza del público en que la agencia está tomando decisiones teniendo en cuenta las consideraciones correctas y los mejores datos disponibles

#### Fuente original

1. Lurie P, Sharfstein JM. Product Approval and Public Health at the US Food and Drug Administration. JAMA. 2021;326(24):2469-2470. doi:10.1001/jama.2021.22354 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2787064>

**En los documentos que se presentaron a las agencias reguladoras sobre el metilfenidato de liberación prolongada para el TDAH en adultos faltan ensayos clínicos: un estudio de caso de documentos públicos** (*Clinical trials were missing from regulatory documents of extended-release methylphenidate for ADHD in adults: a case study of public documents*)

Boesen K, Jørgensen KS, Gøtzsche PC

JCE, 6 de noviembre de 2021

<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.10.027>

Traducido por salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(1)*

**Tags: permisos de comercialización, agencias reguladoras, desempeño de las agencias reguladoras, trastorno de atención por hiperactividad**

#### Resumen

**Objetivos:** Evaluar si las agencias reguladoras de medicamentos tomaron decisiones sobre las solicitudes de comercialización de metilfenidato de liberación prolongada para su uso en el TDAH en adultos en base a una muestra seleccionada de ensayos.

**Diseño y contexto del estudio:** Serie de casos que utiliza los documentos regulatorios disponibles públicamente. Se cotejó un índice de ensayos de metilfenidato de liberación prolongada para el TDAH en adultos con los ensayos que aparecen en los documentos regulatorios sobre las solicitudes de metilfenidato de liberación prolongada. Los ensayos y los documentos regulatorios se identificaron como parte de esta revisión sistemática (<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012857>). Se buscó identificar los ensayos que faltaban en los documentos regulatorios y aclarar los requisitos de presentación regulatoria.

**Resultados:** Se indexaron 18 ensayos y se cotejaron con 13 solicitudes de comercialización de medicamentos (11 aprobadas, 2 rechazadas) publicadas por siete agencias. Faltaban ensayos en 7 (54%) de las 13 solicitudes, con una mediana de cuatro ensayos (rango 1-6). La proporción media de participantes en ensayos que no fueron incluidos era del 45% (rango 23% - 72%). Parece que los reguladores exigen que se incluyan todos los ensayos en las solicitudes de nuevos medicamentos, pero la redacción es ambigua.

**Conclusión:** Según los documentos disponibles públicamente, en esta muestra de solicitudes de comercialización de fármacos de metilfenidato de liberación prolongada para el TDAH en adultos, en 7 de 13 decisiones regulatorias faltaban ensayos, a pesar de que los requisitos regulatorios parecen estipular que todos los ensayos disponibles deben incluirse en las solicitudes de comercialización de fármacos.

### ¿Qué hay de nuevo?

Lo que ya se sabe sobre este tema

- Las agencias reguladoras de medicamentos basan sus decisiones en los ensayos clínicos que les entregan las empresas farmacéuticas.

- Se sabe poco sobre si los organismos reguladores de medicamentos omiten ensayos clínicos relevantes patrocinados por los solicitantes, financiados con fondos públicos, o ambos, y por lo tanto corren el riesgo de tomar decisiones basadas en muestras seleccionadas de ensayos.

Lo que añade este estudio

- Fue difícil identificar en qué ensayos se basaron las agencias reguladoras de medicamentos para aprobar o rechazar las solicitudes de metilfenidato de liberación prolongada.
- Según los documentos disponibles públicamente, las agencias reguladoras de fármacos carecían de ensayos clínicos en 7 (54%) de las 13 decisiones regulatorias relativas al metilfenidato de liberación prolongada para el TDAH en adultos.
- Los requisitos actuales de presentación de solicitudes estipulan que los solicitantes deben presentar todos los ensayos disponibles, pero su redacción ambigua los hace susceptibles de interpretación.

## Por qué la FDA aprobó medicamentos ineficaces para el bajo deseo sexual en las mujeres

Richard Sears

*Loco en América*, 7 de diciembre de 2021

<https://www.madinamerica.com/2021/12/fda-approved-ineffective-drugs-low-sexual-desire-women/>

*Los investigadores demuestran cómo la industria farmacéutica cooptó los mensajes feministas para promover medicamentos ineficaces para el bajo deseo sexual de las mujeres.*

En una nueva revisión publicada en *Drug and Therapeutics Bulletin* [1] Barbara Mintzes y sus colegas analizan cómo la FDA aprobó dos medicamentos ineficaces para tratar el trastorno del deseo sexual hipoactivo (TDSH) en las mujeres. Según los autores, la aprobación de la flibanserina (Addyi) y la bremelanotida (Vyleesi) por parte de la FDA para tratar el bajo deseo sexual en las mujeres se basó en ensayos defectuosos en los que se cambiaron las medidas de resultado para hacer que los medicamentos parecieran más eficaces y en una campaña de cabildeo político que relacionó los derechos de las mujeres con la aprobación de estos medicamentos.

A pesar de que el tratamiento solo produjo, en promedio, una experiencia sexual satisfactoria adicional en dos meses, la FDA aprobó la flibanserina en 2015. La aprobación de la bremelanotida en 2019, que es aún menos efectiva y no produjo experiencias sexuales satisfactorias adicionales, se basó en el precedente normativo establecido por la flibanserina.

“En los ensayos de ambos medicamentos se cambiaron las medidas primarias de impacto y se cuestionó una de las indicaciones. Una campaña de cabildeo, politizada, patrocinada por la industria y el testimonio conflictivo de pacientes y expertos probablemente influyeron en la aprobación de la flibanserina en su tercer intento”, escriben los autores.’

"Bremelanotida, con una eficacia aún más débil, capitalizó el precedente regulatorio establecido por la aprobación de la flibanserina. Hay que reconsiderar las decisiones regulatorias que llevaron a aprobar estos medicamentos, así como hacer un análisis más amplio de cómo las futuras decisiones regulatorias pueden abordar mejor los conflictos de intereses y el beneficio clínicamente significativos".

Los críticos de las prácticas regulatorias de la FDA han señalado que este ente regulador recibe el **65% de su presupuesto** de la industria farmacéutica [2]. Esta compensación que recibe la FDA por parte de la industria que tiene que regular probablemente contribuya a la **corrupción que los denunciantes han destacado** [3]. También es frecuente que los reguladores de la FDA acepten trabajos lucrativos de las compañías que supuestamente están regulando, según algunas investigaciones el **27% de los reguladores de la FDA luego toman posiciones en las compañías farmacéuticas cuyos medicamentos han ayudado a aprobar** [4].

La industria suele presionar a la FDA para que apruebe medicamentos fallidos, como la flibanserina y la bremelanotida. Durante los últimos 40 años, **la FDA ha acelerado la tasa de aprobación de los medicamentos que regula mientras depende menos de la evidencia** de su eficacia [5]. La investigación ha relacionado la aprobación acelerada de la FDA con **mayores riesgos de seguridad y menor eficacia** [6].

El artículo [1] analiza la aprobación de dos medicamentos para tratar el bajo deseo sexual en las mujeres, la flibanserina (Addyi) y la bremelanotida (Vyleesi). Según los autores, la disfunción sexual femenina es un ejemplo de una industria que crea una

enfermedad para la que desea vender un tratamiento. Después del éxito que tuvieron los medicamentos para tratar la disfunción eréctil, como Viagra, la industria farmacéutica estaba ansiosa por ampliar el mercado para tratar la disfunción sexual a las mujeres.

La flibanserina se desarrolló inicialmente como un antidepresivo, pero no fue efectivo. La industria intentó obtener la aprobación del fármaco para su uso en mujeres con bajo deseo sexual en 2010 y 2013, y fracasó cada vez. Sin datos nuevos, la FDA aprobó el fármaco para tratar el bajo deseo sexual en las mujeres en 2015, a pesar de las objeciones de los revisores de la FDA de que el fármaco casi no tenía ningún efecto y presentaba riesgos clínicamente significativos.

Para obtener la aprobación de la flibanserina como tratamiento para el bajo deseo sexual en las mujeres, Sprout, el fabricante del fármaco aprovechó un cambio que la FDA hizo en los indicadores de resultados que les permitió considerar que el medicamento era efectivo si aumentaba el deseo de las mujeres, pero no su disfrute del sexo. Además de cambiar las medidas de resultado, Sprout también creó una campaña llamada "even the score", en la que señalaron que se habían aprobado medicamentos como Viagra para la disfunción sexual en los hombres e insistieron en que la misoginia era la única razón por la que su medicamento ineficaz no había sido aprobado como tratamiento para el bajo deseo sexual en las mujeres.

Al igual que la aprobación de la flibanserina, la FDA permitió que Palatin, el fabricante de la bremelanotida, alterara las medidas de resultado de las encuestas sexuales satisfactorias y las acercara a una medida de escala de Likert llamada Índice de función sexual femenina (FSFI). La flibanserina es un fármaco que las mujeres deben tomar a diario, y la bremelanotida es una inyección que las mujeres pueden administrarse hasta ocho veces al mes, según sea necesario. Si bien el medicamento permanece en el sistema de una persona y puede afectar su deseo sexual durante solo unas tres horas, la FDA permitió que Palatin midiera el FSFI en sus participantes durante un máximo de 4 semanas.

Según el estudio [1], al utilizar este prolongado periodo de tiempo no solo se midieron los resultados cuando ya no había fármaco en el cuerpo, sino que probablemente abrió el cegamiento del estudio, por los efectos secundarios de la bremelanotida. El 40% de las mujeres experimentó náuseas después de tomar el medicamento frente a solo el 1,3% de las que estaban en el grupo de placebo. Las náuseas fueron la única medida de resultado que coincidió con la presencia del medicamento en los sistemas de los participantes. La FDA aprobó el medicamento de todos modos.

La flibanserina puede causar hipotensión y desmayos, especialmente si se usa con alcohol. La bremelanotida puede causar presión arterial alta e hiperpigmentación, especialmente en mujeres de piel oscura. Hay poca o ninguna evidencia de que aumenten las experiencias sexualmente satisfactorias para las mujeres. Ambos medicamentos fueron aprobados por la FDA (en 2015 y 2019, respectivamente) para el tratamiento del TDSH en mujeres, diagnóstico que fue eliminado del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en 2013 y representa una forma obsoleta de entender la sexualidad de las mujeres.

Los autores resumen su trabajo de la siguiente manera:

“En los ensayos clínicos, la flibanserina produjo, en promedio, una sola experiencia sexual placentera adicional cada dos meses, y la bremelanotida ninguna. Es muy probable que el recuerdo del deseo y la molestia asociada durante un período de cuatro semanas se vea influenciado por el desmenoscaramiento. Ningún indicador primario de resultado de la bremelanotida evalúa específicamente los efectos de la exposición al fármaco. El resultado más consistente relacionado con el fármaco es la náusea, con un tamaño del efecto sustancial, una dosis-respuesta y un vínculo temporal claro. Más allá de la falta de efectividad, ambos medicamentos fueron aprobados para un diagnóstico descartado que es inconsistente con la comprensión actual de la sexualidad de las mujeres”.

#### Referencia

- Mintzes, B., Tiefer, L. y Cosgrove, L. (2021). Bremelanotida y flibanserina para el deseo sexual bajo en mujeres: la falacia del precedente regulatorio. *Boletín de Drogas y Terapéutica*, 59 (12), 185–188. <https://doi.org/10.1136/dtb.2021.000020> (Enlace)
- Seears R, How Pharma Pushes New, Less Effective Drugs on the Market. Researchers lay out the tactics pharma companies use to push "lemons" through regulators and onto the market. *Mad in America*, 15 de septiembre de 2021. <https://www.madinamerica.com/2021/09/pharma-pushes-new-less-effective-drugs-market/>
- Whitaker R. An FDA Whistleblower's Documents: Commerce, Corruption, and Death. *Mad in America*, 23 de agosto de 2020 <https://www.madinamerica.com/2020/08/fda-whistleblowers-documents-commerce-corruption-death/>
- Bien J, Prasad V. Future jobs of FDA's haematology-oncology reviewers *BMJ* 2016; 354 :i5055 doi:10.1136/bmj.i5055
- Mad in America. FDA Approves Drugs Faster Than Ever but Relies on Weaker Evidence, 20 de enero de 2020 <https://www.madinamerica.com/2020/01/around-web-fda-approves-drugs-faster-ever-relies-weaker-evidence/>
- Peters S. More Follow Up Needed for Drugs Granted Accelerated FDA Approval. Drugs to treat serious or life-threatening conditions can receive accelerated FDA approval, but may expose patients to increased safety risks and reduced efficacy. *Mad in America*, 21 de septiembre de 2017 <https://www.madinamerica.com/2017/09/follow-needed-drugs-granted-accelerated-fda-approval/>

### Consecuencias no deseadas de aprobar medicamentos sin evidencia de su eficacia: el caso de la edaravona Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(1)*

**Tags:** ELA, esclerosis lateral amiotrófica, estudios confirmatorios, aprobación regulatoria enfermedades graves, falta de opciones terapéuticas, nivel de incertidumbre, estudio observacional, malgasto, esperanzas falsas

Los pacientes, las familias y los médicos están desesperados por encontrar tratamientos eficaces para las enfermedades neurodegenerativas, y las empresas farmacéuticas responden gastando miles de millones de dólares en ensayos clínicos de nuevos fármacos que se espera que ralenticen, detengan o incluso

inviertan la progresión de la enfermedad. Además, los grupos de defensa de los pacientes, estos ponen presión para que se aprueben medicamentos nuevos, aunque solo muestren un indicio de beneficio potencial.

Un artículo reciente discute las consecuencias de aprobar medicamentos para enfermedades neurodegenerativas sin tener evidencia fuerte de su eficacia [1], y para ello utiliza el caso de la edaravona para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). A continuación resumimos la información más relevante.

La FDA sorprendió a la comunidad científica aprobando la edaravona para tratar la ELA en 2017, abriendo una ventana de esperanza para los pacientes. Este fármaco solo había sido aprobado previamente en Japón en base a los resultados de dos ensayos clínicos conflictivos. En el primer ensayo participaron 206 pacientes con ELA y se documentó que la edaravona no había mejorado la capacidad funcional de los participantes – según la Escala de Calificación Funcional de la ELA Revisada (ALSFRS-R). Sin embargo, un análisis post hoc identificó un subgrupo de 67 participantes en el estudio que parecía responder positivamente al producto. Estos 67 pacientes estaban en estadios más tempranos de la enfermedad.

Posteriormente, el patrocinador hizo un estudio con 137 participantes minuciosamente seleccionados, y encontró que a las 24 semanas, el deterioro funcional medido por la ALSFRS-R fue menor en el grupo tratado con edaravona. La diferencia era estadísticamente significativa pero la significancia clínica de la diferencia era incierta. Un análisis posterior planteó dudas sobre el diseño del estudio y también sugirió que los modestos beneficios de la edaravona podrían no compensar los riesgos y complicaciones de la administración intravenosa crónica, sugiriendo un efecto perjudicial neto de la edaravona intravenosa.

Ahora, se acaba de publicar un estudio observacional prospectivo en el que se comparan los pacientes que recibieron edaravona con un grupo de control de pacientes con ELA que recibieron atención estándar (n=328). En un subanálisis particularmente creativo e importante, los autores identificaron un grupo de 64 pacientes tratados que habrían sido elegibles para la población selectiva de pacientes de inicio temprano y alto funcionamiento que se habían inscrito en el ensayo japonés "positivo". Estos posibles participantes en el ensayo fueron emparejados 1:1 con

un grupo de pacientes concurrentes que estaban recibiendo tratamiento estándar. El tratamiento de casi 13 meses con edaravona no aportó beneficios ni a los 194 pacientes que en total recibieron tratamiento con edaravona, ni al subgrupo de 64 pacientes en etapas más tempranas de la enfermedad.

Aunque los resultados de un ensayo observacional pueden criticarse por ser menos fiables que los de un ensayo prospectivo controlado con placebo, este ensayo utilizó un diseño muy riguroso. El número total de pacientes tratados con edaravona era tres veces superior al número incluido en el ensayo japonés, y el número de pacientes en el subgrupo y en los controles fue igual al del estudio original positivo.

La aprobación de edaravone por la FDA plantea cuestiones difíciles sobre la calidad y la cantidad de los datos necesarios para el registro y la comercialización de nuevos fármacos para la ELA. La comercialización de fármacos de escasa o nula eficacia demostrada no mejora en absoluto la atención a los pacientes. El caso de la edaravona es especialmente preocupante. Este fármaco, que requiere continuas inyecciones intravenosas y cuesta más de 150.000 dólares al año, nunca se sometió a un ensayo en EE UU, a pesar de las dudas expresadas por personal de la FDA cuando se aprobó en el 2017 y de que la EMA sí ha exigido un ensayo más amplio y prolongado para su aprobación.

Los autores concluyen [1] que la comercialización de medicamentos que no generan datos que muestren un efecto clínico consistente e incontrovertible (y no sólo  $P \leq .05$ ) puede hacer más daño que bien. Los fármacos no probados para las enfermedades neurodegenerativas suelen ser costosos y gravosos para los pacientes y pueden tener efectos tóxicos que superen cualquier efecto clínico positivo. Además, podría tener un efecto negativo en la capacidad para reclutar pacientes en ensayos clínicos más prometedores.

#### Fuente Original

1. Glass JD, Fournier CN. Unintended Consequences of Approving Unproven Treatments—Hope, Hype, or Harm? *JAMA Neurol*. Published online January 10, 2022. doi:10.1001/jamaneurol.2021.4193 <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2787474>
2. Witzel S, Maier A, Steinbach R, et al. Safety and Effectiveness of Long-term Intravenous Administration of Edaravone for Treatment of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2022;79(2):121–130. doi:10.1001/jamaneurol.2021.4893

### Cómo Biogen metió la pata con Adulhelm: su prometedor fármaco contra el Alzheimer

(How Biogen Fumbled Aduhelm, Its Once-Promising Alzheimer's Drug)

Joseph Walker, Susan Pulliam, WSJ Jan. 4, 2022

<https://www.wsj.com/amp/articles/biogen-fda-aduhelm-alzheimers-drug-approval-11641327408>

Traducido y Resumido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(1)*

**Tags: Dunn, conflictos de interés, colusión, revisión regulatoria, fracaso de la FDA, informes de ensayos clínicos, gasto inútil, eventos adversos, Medicare, Operación Onyx, comité asesor de la FDA, Kesselheim, ICER**

Durante más de una década, Biogen Inc. trabajó en un nuevo fármaco para la enfermedad de Alzheimer que parecía tener un gran potencial.

#### Grandes esperanzas

Aduhelm es un anticuerpo monoclonal, un fármaco fabricado a partir de células vivas que se une a las placas pegajosas de una proteína (sticky protein) llamada amiloide, que algunos científicos creen que es la causa del Alzheimer. El fármaco atrae a otras células para que eliminen el amiloide del cerebro. Se basa en los anticuerpos que descubrieron los investigadores de la empresa suiza de biotecnología, Neurimmune AG, en las muestras de sangre de personas mayores que no habían

desarrollado Alzheimer o que presentaban un deterioro cognitivo muy lento. Se administra por vía intravenosa.

Biogen obtuvo la licencia de Aduhelm en 2007 y tenía grandes esperanzas, a pesar de que los medicamentos contra el Alzheimer de muchos rivales habían fracasado. Para los ejecutivos e inversores de Biogen, Aduhelm era la clave del crecimiento: Las ventas de la empresa se habían concentrado en los medicamentos para la esclerosis múltiple, donde la competencia se estaba intensificando. Los resultados alentadores de un pequeño ensayo en fase inicial se conocieron el 20 de marzo de 2015, e hicieron que las acciones de Biogen subieran un 10% ese día, hasta alcanzar un precio que sigue siendo su récord de cierre.

Geoffrey Porges, analista del banco de inversión SVB Leerink, dijo que entre los ejecutivos de Biogen la fe en que Aduhelm era efectivo contra el Alzheimer se convirtió en una "religión".

Los primeros resultados dejaron a los funcionarios de Biogen tan confiados en el éxito del fármaco que se saltaron los ensayos de fase 2, y procedieron directamente en agosto y septiembre de 2015 a iniciar dos ensayos de fase 3. Los ensayos de fase 3 inscriben a un número elevado de participantes, prueban la seguridad y eficacia de un fármaco, y son los que suele usar la FDA para decidir si otorga el permiso de comercialización a un fármaco.

Pero surgió un obstáculo: cuando Biogen analizó los datos del ensayo sobre la función cognitiva de los pacientes a principios de 2019, indicó que no era probable que el fármaco fuera eficaz.

Cuando se evalúan los datos de los ensayos que se hacen para solicitar los permisos de comercialización (ensayos pivotaes) a mitad de camino, las empresas pueden tratar de predecir si un medicamento tendrá éxito si se concluye el ensayo. Detener los ensayos antes de tiempo por "inutilidad", en la jerga de la industria, puede ahorrar millones de dólares y evitar que los pacientes inviertan esperanzas en un medicamento ineficaz. Algunos investigadores dicen que al hacerlo se pueden quedar preguntas cruciales sobre las clases de medicamentos y de biología básica sin respuesta.

En una reunión de marzo de 2019, los ejecutivos de Biogen constituidos en un pequeño "equipo de decisión senior", como lo llamó la compañía, concluyeron que los ensayos fracasarían. Biogen decidió interrumpir los ensayos y pidió a los investigadores de todo el mundo que cerraran los ensayos. Comunicó a más de 3.000 pacientes de Alzheimer que se habían presentado voluntarios que ya no recibirían el tratamiento. El día del anuncio las acciones de Biogen cayeron casi un 30%.

Los ejecutivos de Biogen cometieron errores al cerrar los ensayos. El plan del ensayo preveía el análisis de los datos después de que la mitad de los pacientes completara el tratamiento del estudio a finales de diciembre de 2018. Cuando Biogen completó el análisis en marzo de 2019, había tres meses más de datos adicionales disponibles, pero el equipo de decisión no examinó los datos adicionales antes de que la compañía detuviera los ensayos, ha dicho Biogen.

En verano de 2018, un consultor de Biogen recomendó a los estadísticos senior de la empresa que consideraran todos los

datos disponibles de los ensayos, según una persona involucrada en el proceso. El consultor les advirtió que el plan de excluir los datos adicionales del ensayo después de la fecha de corte -y de omitir ciertos datos de los participantes en el ensayo antes del corte- generaría sospechas y abriría a Biogen a la crítica y el escrutinio. Los estadísticos no siguieron el consejo del consultor, y no está claro si el equipo de decisión o la dirección consideraron la recomendación, dijo la persona.

Biogen se negó a hacer comentarios sobre las discusiones que ha tenido con sus consultores, pero dijo que siguió su plan de análisis estadístico preestablecido.

La decisión de no tener en cuenta los tres meses de datos adicionales fue un paso en falso, dijeron algunos expertos en ensayos clínicos y estadísticos. "Los datos adicionales después de que un estudio se detenga se denominan "sobrecarga" (overrunning). Los incluimos en nuestro plan", dijo Scott Emerson, profesor emérito de bioestadística en la Universidad de Washington, que formó parte en un comité asesor de la FDA que recomendó no aprobar Aduhelm en noviembre de 2020. "En este caso, la sobrecarga de datos era grande".

La portavoz de Biogen dijo: "Nuestra decisión de detener los ensayos, aunque en retrospectiva fue claramente incorrecta, se basó en priorizar a los pacientes, como siempre debe ser. El coste no se tuvo en cuenta a la hora de determinar la inutilidad".

Sólo en las semanas posteriores a la interrupción de los ensayos, los científicos de Biogen completaron un análisis preliminar de los datos de la sobrecarga y reconocieron su error, dijo la portavoz de Biogen. Los datos parecían mostrar que uno de los ensayos habría producido resultados positivos, a pesar de la probabilidad de obtener un resultado negativo en el segundo ensayo. Inicialmente, Biogen había analizado los datos combinados de ambos ensayos.

A mediados de abril, Biogen puso en marcha un esfuerzo para resucitar el fármaco ante la FDA.

Las empresas rara vez buscan la aprobación de un producto en base al resultado de ensayos interrumpidos por inutilidad. Normalmente, la empresa abandona el fármaco o, en ocasiones, lo prueba en otros pacientes o enfermedades.

Los funcionarios de Biogen se prepararon para las preguntas de la FDA sobre por qué no se analizaron los datos de sobrecarga antes de poner fin a los ensayos y por qué ahora se centraban en el único ensayo positivo, dijo la persona involucrada en el proceso.

Los ejecutivos de la compañía se reunieron con funcionarios de la FDA, incluyendo al director de la Oficina de Neurociencia Billy Dunn, el 14 de junio de 2019, según muestran las actas de la FDA. Los funcionarios de la FDA que participaron en la reunión crearon un grupo de trabajo de empleados de Biogen y de la FDA para ordenar los datos de los ensayos clínicos y determinar si podrían utilizarse para apoyar una posible solicitud de comercialización de Biogen. Establecer un grupo mixto es inusual: la FDA suele mantener una relación de independencia con los fabricantes de medicamentos. (Nota de Salud y Fármacos: Ver Caja sobre proyecto Onyx)

La portavoz de la FDA dijo que la agencia "a menudo trabaja estrechamente con la industria para ayudar a fomentar el desarrollo de medicamentos... especialmente en áreas donde hay una necesidad significativa de tratamientos para enfermedades devastadoras". Un ejecutivo de Biogen dijo que se creó un grupo de trabajo con la FDA porque los datos de Aduhelm debían ser analizados sistemáticamente, lo que requería reuniones frecuentes para entender los resultados de datos contradictorios.

Los ejecutivos de Biogen veían al Dr. Dunn como un aliado, que había apoyado a Biogen en el desarrollo temprano de Aduhelm y otros posibles medicamentos para el Alzheimer, dijo una persona familiarizada con la empresa.

Según las actas de las reuniones de la FDA, Biogen y los funcionarios de la FDA -incluyendo al Dr. Dunn, los clínicos de la agencia y Tristan Massie, el estadístico de la FDA que encabezó la revisión estadística de la FDA- comenzaron a reunirse regularmente después de la reunión de junio.

En una reunión de verano de 2019, el grupo de trabajo discutió si Biogen podría sacar conclusiones firmes sobre la eficacia de Aduhelm dada la dificultad en interpretar los datos incompletos de un ensayo detenido prematuramente, según la persona involucrada en el proceso.

#### "Sin fundamento científico"

El Sr. Massie, estadístico de la FDA, rebatió el análisis de los científicos de Biogen, argumentando que había incoherencias en los datos que hacían que los resultados positivos del ensayo no fueran fiables. También cuestionó el argumento de la empresa de que el ensayo fallido era una casualidad estadística, dijo la persona involucrada en el proceso, y argumentó que los datos no podían interpretarse después de que los ensayos se hubieran detenido por inutilidad.

En una reunión, el Dr. Dunn le interrumpió diciendo que se estaba desviando de la "cuestión central" de entender los datos, dijo la persona.

El Dr. Dunn y el Sr. Massie no respondieron a las solicitudes de comentarios, y la FDA se negó a facilitar que estuvieran disponibles para entrevistas.

El desacuerdo del Sr. Massie con el análisis de Biogen se quedó como asunto pendiente durante los meses siguientes, y él dejó de asistir a las reuniones del grupo de trabajo con Biogen a mitad del proceso. Las actas de las reuniones que la FDA publicó posteriormente sugieren que las cuestiones que el Sr. Massie había planteado sobre el análisis de Biogen se habían abordado en febrero de 2020, según los documentos de la FDA.

Las objeciones del Sr. Massie se hicieron públicas cuando un comité asesor externo de la FDA convocó una audiencia el 6 de noviembre de 2020 para asesorar sobre la aprobación de Aduhelm. El Sr. Massie, en una presentación grabada que se mostró durante la audiencia, calificó el análisis de datos de Biogen como "no científico, estadísticamente inapropiado y engañoso", y recomendó no aprobarlo.

Su colega de la FDA, el Dr. Dunn, por el contrario, señaló que los datos de los ensayos eran "sólidos" y "excepcionalmente

persuasivos" y apoyaban la aprobación de Aduhelm. Durante la audiencia, los asesores externos se pusieron del lado del Sr. Massie, rechazando por unanimidad la aprobación del fármaco.

El Dr. Wang, entonces director de la División de Farmacometría de la FDA, dijo que investigó los datos y las preguntas planteadas por el comité asesor que no fueron respondidas. Entre ellas, por qué la FDA no había considerado el ensayo fallido de Biogen como un veredicto sobre la eficacia del fármaco.

El Dr. Wang, que dejó la FDA en septiembre, dijo que encontró que en el análisis del Sr. Massie había errores de entrada de datos y errores metodológicos, lo que llevó a las conclusiones incorrectas en la presentación que el Sr. Massie en su presentación grabada.

Dijo que el análisis del Sr. Massie no hizo hincapié en los cambios promedio en los pacientes que participaron en todos los ensayos de Biogen que muestran que la desaceleración en el deterioro cognitivo de los sujetos se correlacionó con niveles más bajos de amiloide en sus cerebros.

El Dr. Wang dijo que le comunicó al Sr. Massie que había encontrado lo que creía que eran errores en su análisis y se ofreció a preparar conjuntamente un nuevo análisis estadístico, pero que nunca recibió respuesta. En la primavera de 2021, se preguntó a un consejo de altos funcionarios de la FDA si pensaban que se podía aprobar, dijo. El Dr. Wang dijo que él y otros hicieron presentaciones.

Casi todos los miembros del consejo de la FDA votaron en contra de la aprobación el 7 de abril de 2021, al igual que los asesores externos.

#### Aprobación por la vía rápida

El 26 de abril, siete dirigentes de la FDA -algunos de ellos formaban parte del consejo anterior- se reunieron para considerar la aprobación acelerada de Aduhelm, un programa de vía rápida que permite que la FDA autorice fármacos para enfermedades graves antes de que sus beneficios médicos estén totalmente probados. Cinco de los funcionarios de la FDA apoyaron la aprobación del fármaco con la condición de que Biogen realizara otro ensayo, según muestran los documentos de la FDA. El jefe de la oficina de bioestadística del Sr. Massie votó en contra de la aprobación, del tipo que fuera, mientras que un séptimo funcionario se abstuvo.

El 7 de junio de 2021, la FDA aprobó Aduhelm. Las acciones de Biogen cerraron a US\$395,85 ese día, un 38% más que el precio de cierre anterior, y el 10 de junio alcanzaron el máximo de cierre en 52 semanas US\$414,71 dólares.

El profesor de medicina de Harvard Aaron Kesselheim, que formaba parte del comité de asesores externos y dimitió para protestar por la aprobación, la calificó en su carta de dimisión como "probablemente la peor decisión de aprobación de un medicamento en la historia reciente de EE UU". El Dr. Kesselheim, en un correo electrónico, dijo que se oponía a la aprobación porque Aduhelm "no tiene pruebas claras de eficacia, además del riesgo muy real de daños potencialmente graves" y porque el "proceso de la FDA fue problemático por el cambio de última hora a la aprobación acelerada".

La FDA dijo en una declaración escrita que "dadas las necesidades insatisfechas de los pacientes con enfermedad de Alzheimer -una enfermedad grave, progresiva y, en última instancia, mortal- la Agencia optó por utilizar la vía de aprobación acelerada para permitir un acceso más temprano a los pacientes". Biogen y la FDA afirman que el efecto secundario potencial más grave de Aduhelm -inflamación o pequeñas hemorragias en el cerebro- no suele causar síntomas en los pacientes y puede gestionarse de forma segura a través del control periódico de los pacientes con resonancias magnéticas.

En octubre, según Biogen, sólo unos 120 centros médicos estadounidenses, habían administrado Aduhelm a los pacientes de los más de 900 que según la empresa, en junio estaban preparados para administrar el fármaco, lo que supuso unos ingresos de US\$300.000 en el tercer trimestre, muy por debajo de los US\$12 millones previstos por los analistas.

Algunos hospitales han dicho que no administrarán Aduhelm a los pacientes debido a la incertidumbre sobre la eficacia del fármaco y la preocupación por sus posibles efectos secundarios.

El analista de Raymond James Financial Inc. Steven Seedhouse, en una nota de investigación del 20 de octubre dirigida a los clientes, calificó a Aduhelm de "potencialmente el peor lanzamiento de un fármaco de todos los tiempos" en términos de ventas.

La portavoz de Biogen dijo: "Seguimos viendo un alto nivel de interés por parte de los pacientes y estamos avanzando constantemente en el lanzamiento de Aduhelm". En octubre, el director financiero Michael McDonnell dijo a los analistas que "a largo plazo seguimos creyendo que es una oportunidad multimillonaria muy significativa".

El precio de lanzamiento de Biogen, de US\$56.000, anunciado el 7 de junio, era hasta 19 veces superior a lo que se consideraría un precio justo, según un análisis publicado en agosto por el Institute for Clinical and Economic Review, un grupo de investigación y asesoramiento sin ánimo de lucro que realiza análisis de rentabilidad, que luego utilizan las aseguradoras y las compañías farmacéuticas.

Biogen dijo que el análisis subestimaba la gravedad del Alzheimer y el valor de los tratamientos para los pacientes.

'La Asociación de Alzheimer, un grupo de defensa sin ánimo de lucro que había hecho campaña a favor de su aprobación, en un comunicado de prensa del 12 de junio calificó el precio de "simplemente inaceptable".

En diciembre, Biogen dijo que rebajaba el precio de Aduhelm tras escuchar "los comentarios de nuestras partes interesadas" en los últimos meses. El 20 de diciembre, la Asociación de Alzheimer dijo que la reducción de precio de Biogen era un primer paso importante para garantizar el acceso al medicamento, pero que había que hacer más, y solicitando que Biogen proporcionara apoyo financiero a los pacientes para los que el tratamiento seguía siendo inasequible.

Las críticas al precio de Aduhelm y las dudas sobre su eficacia hicieron bajar las acciones de Biogen en los meses posteriores a

la aprobación. Hasta el 4 de enero, las acciones habían caído un 42% desde su máximo de cierre en 2021, el 10 de junio.

El precio de lanzamiento de Aduhelm hizo que los médicos y los hospitales fueran aún más reacios a recetarlos, dijo Ronald C. Petersen, consultor de Biogen y director del Centro de Investigación de la Enfermedad de Alzheimer de la Clínica Mayo. El Dr. Petersen dijo que la reducción del precio podría hacer que Aduhelm fuera más asequible para algunos pacientes, pero eso no crearía por sí solo una oleada de demanda. La próxima decisión de Medicare sobre si cubrirá el medicamento será probablemente el factor más importante para que más médicos y pacientes lo adopten, dijo. (Nota de Salud y Fármacos: Medicare ha indicado que solo cubrirá el costo del fármaco para los pacientes que participen en ensayos clínicos, que se calcula que serán unos 2.000. Esto podría cambiar porque Biogen ha hecho una contrapropuesta)

"Si todavía no hay un beneficio clínico real documentado", dijo el Dr. Petersen, "¿realmente vale la pena?".

### Proyecto Onyx

Hace dos años, cuando las perspectivas de Aduhelm parecían muertas, la empresa organizó una campaña secreta, con el nombre en clave de "Proyecto Onyx", para dar nueva vida al medicamento y convencer a la FDA de que le diera luz verde. Los ejecutivos de Biogen eligieron inicialmente el nombre en clave "Proyecto Fénix", en referencia al ave mitológica que resurge de las cenizas. Pero los abogados de la empresa se opusieron y se decidieron por "Proyecto Onyx".

Para ello necesitaban un aliado interno: Billy Dunn, el principal regulador de medicamentos para el Alzheimer de la FDA. Para que el plan tuviera éxito, Biogen necesitaba que Dunn se convirtiera en un apoyo, más que en un regulador independiente y potencialmente adverso. Y funcionó. La FDA desempeñó un papel extraordinariamente proactivo, e incluso redactó un plan para que Biogen pudiera conseguir la aprobación. Varios expertos afirmaron que esa relación no era típica y planteaba serias preocupaciones.

Ya se sabía que Biogen y la FDA habían trabajado juntos en Aduhelm. Pero STAT documentó que la relación comenzó antes de lo que se había revelado, en la primavera de 2019, cuando un alto ejecutivo de Biogen se reunió secretamente con Dunn - aparentemente en violación de los protocolos de la FDA - para obtener su apoyo para obtener la aprobación de Aduhelm a pesar del aparente fracaso de dos ensayos clínicos. Y un mes más tarde, los funcionarios de la FDA propusieron utilizar un atajo reglamentario para conseguir la aprobación del fármaco, aunque la agencia ha afirmado que no planteó esa opción hasta el pasado mes de marzo.

Cuando, después de haber interrumpido los ensayos, la empresa se dio cuenta que si analizaban todos los datos que tenían disponibles (incluyendo la sobrecarga de datos) era posible que Aduhelm fuera eficaz contra el Alzheimer, el jefe científico de Biogen Al Sandrock se puso en contacto con Dunn, director de la Oficina de Neurociencia de la FDA. Los dos hombres ya tenían una larga relación profesional y ambos asistían a un congreso de neurología en Filadelfia. Sandrock

se sentó con Dunn en una reunión extraoficial de la que no se había informado. La conversación tuvo que llevarse a cabo con delicadeza, ya que los fabricantes de fármacos suelen compartir los datos clínicos con los organismos reguladores sólo en entornos programados y documentados, normas establecidas por la política de la FDA.

Aunque no se trataba de una reunión formal, Sandrock quería que Dunn supiera que el Aduhelm -declarado públicamente ineficaz- podría estar frenando la progresión del Alzheimer. Y Sandrock quería saber si Dunn estaría abierto a ayudar a encontrar una manera de conseguir la aprobación del medicamento.

Parece que la cosa fue muy bien. Esa reunión, en los primeros días de mayo de 2019, puso en marcha el Proyecto Onyx. "Estaba claro que Billy Dunn era un aliado, así que el trabajo de Biogen consistió en averiguar cómo apoyar sus esfuerzos dentro de la FDA", dijo un antiguo empleado de Biogen. El apoyo de la FDA creció rápidamente. En junio de 2019, solo un mes después de la crucial reunión con Dunn, los funcionarios de la agencia estaban tan dispuestos a avanzar en Aduhelm que propusieron un atajo regulatorio llamado "aprobación acelerada". El movimiento sorprendió incluso a los altos ejecutivos de Biogen, que lo consideraban imposible por una serie de razones, incluido el hecho de que la FDA nunca había utilizado esta vía para un tratamiento contra el Alzheimer.

Esta revelación contradice lo que la FDA ha dicho públicamente sobre cómo llegó a considerar el uso de la aprobación acelerada para Aduhelm. Un documento interno que la FDA hizo público afirmaba que los funcionarios de la agencia plantearon por primera vez la posibilidad de una aprobación acelerada de Aduhelm durante una reunión celebrada el pasado 31 de marzo. De hecho, la Oficina de Neurociencia de Dunn propuso su uso hace dos años.

La decisión de la FDA, además de detonar muchas críticas, ha cambiado el panorama de los medicamentos contra el Alzheimer, despejando el camino para que Eli Lilly solicite la aprobación de un medicamento similar. Y también ha provocado la incredulidad de algunos ejecutivos farmacéuticos. "Esto es un desastre a muchos niveles", dijo uno de ellos, que pidió el anonimato para hablar con franqueza sobre otro fabricante de medicamentos. "Francamente, no puedo entender cómo la FDA decidió aprobar un medicamento que parece tener más pruebas de que causa daño que de que es bueno".

**Fuente original:** Adam Feuerstein, Matthew Herper, and Damian Garde. Inside 'Project Onyx': How Biogen used an FDA back channel to win approval of its polarizing Alzheimer's drug. The Boston Globe, Jun 29, 2021 <https://www.msn.com/en-us/news/us/inside-e2-80-98project-onyx-e2-80-99-how-biogen-used-an-fda-back-channel-to-win-approval-of-its-polarizing-alzheimer-e2-80-99s-drug/ar-AALzzpL>. Resumido y traducido por Salud y Fármacos

## El control de la contaminación con nitrosaminas

Salud y Fármacos

Traducido por salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(1)*

**Tags:** PhRMA, AAM, CHPA, FDA, Chantix, análisis de contaminantes, inhibidores de la bomba de protones, metformina

Las nitrosaminas, que se encuentran en todas partes en la naturaleza, pueden aumentar el riesgo de cáncer si una persona se expone a niveles altos durante un tiempo prolongado. Últimamente se han tenido que retirar medicamentos del mercado por estar contaminados con nitrosamina, y hay algunos grupos comerciales que se resisten a implementar los controles que exige la FDA porque dicen que ocasionaría escasez de medicamentos.

En una reunión reciente con la FDA, la cámara de empresas farmacéuticas innovadoras Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA), la Association for Accessible Medicines (AAM) y la Asociación de Productos para el Cuidado de la Salud del Consumidor (Consumer Healthcare Products Association o CHPA) dijeron que las pruebas de nitrosamina que requiere la FDA son caras, a menudo pueden dar falsos positivos, y los plazos para que las empresas evalúen el riesgo y completen las pruebas son "demasiado breves".

Muchas de las quejas se deben a que la estrategia de la FDA no está alineada con los estándares internacionales establecidos en la guía de la industria conocida como ICH M7, y solicitaron mayor coordinación con los otros reguladores globales. También consideran que la FDA podría limitar el requisito de pruebas a medicamentos que tienen mayor riesgo de contaminación, aquellos sobre lo que se tiene poca información de toxicidad, y/o que el paciente tenga que tomar durante periodos más prolongados.

Uno de los productos que en este momento escasea en EE UU es Chantix, el medicamento para dejar de fumar, de Pfizer. Este producto fue retirado recientemente porque las pruebas de Pfizer señalaron niveles inaceptables de la nitrosamina N-nitroso-vareniclina. Como solución, la FDA está permitiendo que Apotex envíe dosis de su genérico Chantix desde Canadá.

**Fuente original**

Kansteiner F. Trade group trio raises drug shortage alarm as FDA ups its carcinogen testing efforts. Fierce Pharma. 22 de julio de 2021. <https://www.fiercepharma.com/manufacturing/trade-group-trio-raises-drug-shortage-alarm-as-fda-ups-its-carcinogen-testing-efforts>

**La FDA iniciará las revisiones KASA de forma gradual** (*FDA taking incremental approach to launching KASA reviews*)

Joanne S. Eglavitch

*Regulatory Affairs Professionals Society, 5 de noviembre, 2021*<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2021/11/fda-taking-incremental-approach-to-launching-kasa>Traducido por salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(1)***Tags: consistencia en la revisión regulatoria, ANDA, NDA, CDER, programas informáticos, rastrear proyectos, reforma de revisión regulatoria, One Quality Voice**

La FDA irá implementando su programa de revisión de medicamentos con ayuda de la aplicación Knowledge-Aided Assessment and Structured Application o KASA de forma gradual. El programa de revisión ya se ha puesto en marcha para las solicitudes abreviadas de nuevos fármacos (ANDA), específicamente para las formas farmacéuticas sólidas de administración por vía oral, eventualmente, en el año fiscal 2023, se extenderá a las solicitudes de nuevos fármacos (NDA) y a las formas farmacéuticas líquidas ANDA. KASA se empezará a utilizar en las solicitudes para iniciar proyectos de investigación con nuevos medicamentos (IND) y para los cambios posteriores a la comercialización en el año fiscal 2024, y en el año fiscal 2025 se seguirá con los módulos de solicitudes de licencias de productos biológicos (BLA).

Los funcionarios describieron sus planes en un Simposio sobre Calidad Farmacéutica celebrado el 26 de octubre y patrocinado por el programa de Asistencia a la Pequeña Empresa e Industria (SBIA) del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (Center for Drug Evaluation and Research o CDER) de la FDA. También se habló de este modelo de revisión como base para que la revisión de las solicitudes sea más objetiva y eficiente.

Joanne Chia, directora de la División de Nuevos Productos Farmacéuticos III de la Oficina de Nuevos Productos Farmacéuticos del CDER, en la Oficina de Calidad Farmacéutica de la FDA (OPQ), explicó que "el sistema KASA permite que la FDA pueda recibir la información de las solicitudes de forma estructurada y capturar información crítica para la evaluación en un formato estructurado". El sistema de tecnología de la información que utiliza KASA permite organizar los datos estructurados de las solicitudes de forma que se facilite el proceso de revisión reglamentaria de la agencia.

Joel Welch, director asociado de ciencia y estrategia de biosimilares en la Oficina de Productos Biotecnológicos de la OPQ, caracterizó el sistema de revisión existente como "mal diseñado para la gestión del conocimiento". Las revisiones actuales se basan en la entrega de "evaluaciones narradas de estilo libre con texto desestructurado, tablas de datos que se copian y pegan, un engorroso intercambio y gestión de conocimientos y una evaluación subjetiva basada en la experiencia y los conocimientos del evaluador que le corresponda", dijo Welch. Además, los evaluadores suelen tener que clasificar estas solicitudes para extraer la información pertinente.

Welch dijo que "una serie de desafíos externos e internos impulsaron la necesidad de KASA", incluyendo "el número aplastante de nuevas solicitudes" junto con las expectativas que generan las tarifas que pagan los usuarios para que se revisen las

solicitudes de manera oportuna, y la necesidad de tomar "decisiones de evaluación ágiles".

La FDA anunció el nuevo sistema KASA en 2019, como parte del esfuerzo más amplio del CDER de modernizar las evaluaciones regulatorias.

Estos cambios fueron impulsados por primera vez por el excomisionado de la FDA Scott Gottlieb en 2018.

**El desarrollo de productos biológicos muestra el enfoque gradual de OPQ**

Chia señaló que KASA facilita el uso de un acercamiento integrado a la evaluación de la calidad, utilizando diferentes elementos de las solicitudes de medicamentos, incluyendo la evaluación del producto farmacéutico, los biofármacos, la fabricación y la sustancia del medicamento. La iniciativa apoya el enfoque de la OPQ "Una sola voz de calidad (One Quality Voice)", que pretende crear "un programa uniforme para asegurar la calidad de los medicamentos en todos los centros de fabricación -nacionales o extranjeros- y en todas las áreas de los medicamentos humanos, incluyendo los nuevos fármacos y los biológicos, los genéricos, los biosimilares y también los medicamentos de venta libre y las fórmulas magistrales", según la página web de la OPQ.

Los productos biológicos difieren de los medicamentos en muchos aspectos, dijo Welch. Sin embargo, los cuatro objetivos clave de KASA siguen siendo aplicables a los productos biológicos, a pesar de las diferencias en el proceso, la función molecular y el contexto, y la naturaleza de los datos presentados.

Welch utilizó el desarrollo de un módulo de KASA para los productos biológicos como ejemplo del acercamiento gradual de la OPQ para implementar KASA. La oficina está desarrollando un módulo prototipo de evaluación basada en el riesgo para la parte relacionada con la fabricación de un BLA para un anticuerpo monoclonal (mAb). Estos productos, dijo Welch, constituyen "la mayoría de las presentaciones de BLA". Los módulos de KASA aún no abordan la microbiología de los mAb ni los problemas de las instalaciones.

El módulo básico del algoritmo consta de cinco partes: una evaluación inicial del riesgo basada en la información presentada en el formato estructurado, la caracterización del MAb, los parámetros de validación, si cumplen los rangos críticos de los parámetros del proceso, y una clasificación del riesgo y recomendación final.

Welch dijo que el módulo "permitirá al evaluador tomar una buena decisión basada en el riesgo, en la que los datos presentados por el solicitante impulsen la clasificación del riesgo hacia arriba o hacia abajo" y permitirán determinar si se aprueba la solicitud.

Con el tiempo, KASA se extenderá a otros tipos de productos BLA y abordará otros aspectos de la producción de biológicos.

## La FDA emite una guía sobre los diseños de los estudios utilizando datos de la práctica clínica

### Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(1)*

**Tags:** Bid Data, historias clínicas electrónicas, diseños de estudios clínicos, Real World Data, datos de la práctica clínica

Mary Ellen Schneider informa [1] que la FDA ha publicado un borrador de guía para la industria sobre cómo se podría utilizar la información que proviene de la práctica clínica (Real World Data) en los ensayos clínicos, y sobre cómo estos datos se podrían incorporar al diseño de estudios no intervencionales. Este documento forma parte de una serie que ha ido publicando la FDA para el uso de este tipo de datos. Esta guía: Draft guidance on RWD está disponible en este enlace <https://www.fda.gov/media/154714/download> Resumimos los puntos más importantes.

El borrador de la guía explica cómo se deberían aplicar las normas de la FDA para solicitar la realización de ensayos clínicos con nuevos fármacos en desarrollo (investigational drug new drug IND) a los diseños de los estudios que utilizan datos de la práctica clínica; y aclara las expectativas de la agencia sobre las solicitudes de permisos de comercialización, tanto de fármacos químicos (new drug application NDA) como biológicos (biologics license application BLA) que utilizan datos de la práctica clínica para documentar su seguridad o eficacia.

### Aplicación a los IND

Se discute la aplicabilidad de las regulaciones IND (parte 312) a los estudios que utilizan datos de la práctica clínica, incluyendo su posible utilización en estudios intervencionales (identificación de los participantes, establecimiento de medidas de impacto), incluyendo los que utilizan controles históricos.

### Diseños de estudios no intervencionales

La FDA recomienda que los patrocinadores se pongan en contacto con la FDA en las primeras etapas del diseño de un estudio no intervencional que se pretenda utilizar para apoyar una solicitud de comercialización. La FDA recomienda que los patrocinadores proporcionen versiones preliminares del protocolo de estudio propuesto y del plan de análisis estadístico

(statistical analysis plan SAP) para que la agencia los revise antes de que finalicen los documentos.

Los planes de análisis deben finalizarse antes de empezar a hacerlos, y todas las revisiones al protocolo deben llevar un sello con la fecha de la enmienda y una justificación.

El protocolo debe incluir una descripción de todas las fuentes de datos a las que se ha accedido para diseñar el estudio y explicar por qué se han seleccionado ciertas fuentes y desechado otras. También debe describir las características de las poblaciones en donde se seleccionará a los participantes y de los participantes en el estudio, y anotar cualquier diferencia entre ellas que pueda afectar a los resultados finales del estudio. Se aconseja establecer mecanismos para poder rastrear los análisis estadísticos.

Al igual que cuando se trata de ensayos clínicos, la agencia recomendó publicar los protocolos en un sitio web de acceso público, como [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), para fomentar la transparencia.

Los estudios no intervencionales que solo utilicen bases de datos tendrán que vigilar la confiabilidad de los datos de la práctica clínica y la integridad de la información. En el caso de que se realicen otras actividades complementarias, tendrán que asegurar la protección de los derechos de los participantes.

La FDA anima a los patrocinadores a utilizar un plan de gestión de la calidad para la supervisión de estos estudios basado en riesgo. En caso de que detecten eventos adversos, deberán notificarlos a la FDA.

### Fuente original

1. Schneider ME. FDA issues draft guidance on study designs using real-world data. *RAPS*. 9 December 2021 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2021/12/fda-issues-draft-guidance-on-study-designs-using-r>

[FDA: Draft guidance on RWD](https://www.fda.gov/media/154714/download) disponible en este enlace <https://www.fda.gov/media/154714/download>

## La FDA emite borrador de guía sobre el uso de los datos de la práctica clínica para apoyar decisiones regulatorias sobre medicamentos y productos biológicos

*(FDA Issues Draft Guidance on Use of Real-World Information to Support FDA Regulatory Decision-Making for Drugs, Biologics)*

Robert P. Charrow, James C. Fraser, Nancy E. Taylor

*National Law Review*, 1 de octubre de 2021

<https://www.natlawreview.com/article/fda-issues-draft-guidance-use-real-world-information-to-support-fda-regulatory>

Traducido y Editado por Salud y Fármacos, publicado *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas* 2021; 24(4)

**Tags:** guía regulatoria, datos de la práctica clínica, datos del mundo real, Leu de curas del Siglo XXI, PDUFA, criterios de inclusión y exclusión, definición de variables, mejorar calidad de datos

El 30 de septiembre de 2021, la FDA emitió el borrador de guía para la industria sobre el uso de datos y evidencia de la práctica

clínica (mal llamada “del mundo real”) para respaldar las decisiones regulatorias que toma la FDA que se relacionan con la efectividad y seguridad de los medicamentos y productos biológicos. La guía está disponible en este enlace <https://www.fda.gov/media/152503/download>

La ley Prescription Drug User Fee 2028-2022 (PDUFA VI) y la Ley de Curas del Siglo XXI (“la Ley de Curas”) requieren que la FDA avance en construir un programa de evidencia y datos de la práctica clínica. La Ley de Curas exige que la FDA establezca si se pueden utilizar datos de la práctica clínica para (a) respaldar la aprobación por parte de la FDA de una nueva indicación para un medicamento ya aprobado por la FDA; y (b) respaldar o satisfacer los requisitos de estudios post-comercialización.

El Congreso dejó claro que los datos de la práctica clínica no pueden remplazar los estándares de la FDA para la aprobación de medicamentos y productos biológicos. En particular, la guía recomienda que:

- Los patrocinadores envíen sus protocolos y planes de análisis estadístico a la FDA antes de realizar el estudio no intervencionista;
- Se debe evaluar cada una de las fuentes de datos que se utilicen para determinar si estos y la información disponible son apropiados para evaluar la hipótesis del estudio;
- El protocolo y el plan de análisis del patrocinador deben tener en cuenta y mitigar el efecto que podría tener la falta de datos importantes en la base de datos, en los resultados de sus análisis;

- Cuando corresponda, los patrocinadores deben validar los datos que se extraen y utilizan, y determinar si son apropiados para evaluar los criterios de valoración de interés;
- Los protocolos y planes del estudio deben (a) definir claramente las fases del diseño del estudio, (b) incluir una descripción detallada de los métodos para determinar cómo se implementarán los criterios de inclusión y exclusión de la población, (c) demostrar que los datos se puede utilizar para identificar los productos específicos de interés y la duración de la exposición a esos productos, (d) considerar cuidadosamente y validar cuando sea apropiado, la disponibilidad, precisión e integridad de los datos sobre el criterio de valoración de interés, y (e) considerar adecuadamente las covariables clave (incluyendo los factores de confusión y los modificadores de efectos); y
- El protocolo de estudio y el plan de análisis deben especificar la procedencia de los datos para garantizar su integridad.

La FDA ha reconocido que a medida que los métodos y tecnologías de investigación continúan evolucionando, y la calidad de los datos de la práctica clínica mejora, así como los métodos analíticos, los datos y la evidencia de la práctica clínica podrían ir desempeñando un papel cada vez más importante en las decisiones regulatorias de la FDA.

### **La FDA convierte en definitivamente el cambio temporal que hizo para dispensar la mifepristona** Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(1)*

**Tags: mifepristona, REMS, aborto, píldoras abortivas, condición de dispensación, covid-19, efectos adversos, farmacovigilancia**

Una nota de Endpoints [1] informa cambios en la dispensación de medicamentos abortivos. Desde que empezó la pandemia, la FDA permitía que las mujeres soliciten el abortivo mifepristona mediante correo electrónico, facilitando su acceso y evitando que tengan que dirigirse a una clínica para recibirlo. Desde este jueves el cambio temporal pasó a ser permanente, la agencia anunció que las REMS (Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgo, por sus siglas en inglés) para mifepristona se modificarían, eliminando el requerimiento de dispensación personalizada.

Este cambio permanente es una victoria de los grupos que promueven el derecho al aborto. Grupos anti-aborto cuestionaron la seguridad del cambio. La FDA ha recibido reportes de eventos adversos graves en mujeres que tomaron mifepristona. Desde su aprobación en septiembre del 2000 al 30 de junio del 2021, hubo 26 reportes de muertes asociadas aunque no necesariamente causadas por la mifepristona.

La comisionada interina de la FDA Janet Woodcock, señaló en abril que no hubo “incrementos de problemas serios de seguridad (como hemorragias, embarazos ectópicos, o intervenciones quirúrgicas) durante abortos inducidos, a pesar de la modificación de la condición de dispensación durante la pandemia”. También mencionó que el resto de los requerimientos del programa REMS para mifepristona siguen siendo obligatorios. Las nuevas y actualizadas REMS dejan en claro que

la mifepristona debe ser prescrita por y bajo supervisión de un médico certificado que reúna determinadas calificaciones. La prescripción se debe realizar después de haber aconsejado y consensuado su uso con la paciente, y obteniendo un consentimiento informado firmado. Las farmacias que dispensan mifepristona también deben estar certificadas.

El anuncio se hizo al tiempo que el tribunal superior del país reflexiona sobre una decisión en torno a un caso en Mississippi que podría determinar si el caso *Roe v. Wade*, el fallo histórico de 1973 que consagró las protecciones constitucionales del aborto, y un fallo afirmativo en otro caso se anulan, así como el precedente establecido en un caso distinto, *Planned Parenthood v. Casey*, que prohíbe a los estados poner una “carga indebida” sobre el acceso al aborto.

La revocación de fallos en los casos *Roe* y *Casey* prohibiría inmediata o rápidamente todos los abortos en más de 20 estados, obligando a las mujeres que puedan costearlo a viajar cientos de millas para acceder al procedimiento de forma segura.

No está claro si los seis jueces conservadores de la corte defenderán la ley de Mississippi o irán más allá y socavarán el caso *Roe* completamente, permitiendo que los estados impongan sus propias prohibiciones en distintas etapas del embarazo. Se espera que se emita un fallo en junio de 2022.

Según el Instituto Guttmacher y los CDC, alrededor del 40% de los abortos que se realizan en EE UU son con mifepristona. Además, en 2017, 339.640 tratamientos para el aborto fueron

provistos a través de servicios no hospitalarios, un incremento del 25% respecto al 2014. Mifepristona está aprobada por la FDA para interrupción del embarazo, en combinación con misoprostol, hasta la semana 10 o 70 días de gestación.

**Fuente original:**

1. FDA permanently lifts in-person requirements for dispensing abortion pills. Endpoints, 17 de diciembre de 2021.

<https://endpts.com/fda-permanently-lifts-in-person-requirements-for-dispensing-abortion-pills/>

**Nota de Salud y Fármacos:** La Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos (REMS, por sus siglas en inglés) es un programa de seguridad de medicamentos que la FDA exige para ciertos fármacos con problemas de seguridad, para garantizar que los beneficios superen los riesgos.

## África

### **Entra en vigor el tratado para la creación de la Agencia Africana de Medicamentos (AMA)**

*(Treaty for the establishment of the African Medicines Agency (AMA) enters into force )*

*Union Africaine, 9 de noviembre de 2021*

<https://au.int/fr/node/41138>

Traducido por salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(1)*

**Tags:** agencia regulatoria regional, Unión Africana, Camerún, OMS

El Tratado para el Establecimiento de la Agencia Africana de Medicamentos (AMA) entró en vigor el 5 de noviembre de 2021, treinta (30) días después del depósito del 15º instrumento de ratificación, el 5 de octubre de 2021, por parte de la República de Camerún en la Comisión de la Unión Africana (Artículo 38, Tratado AMA).

"La Comisión de la Unión Africana celebra y da la bienvenida a este gran hito que abre un nuevo capítulo para la armonización y la regulación farmacéutica en África, en todo el continente y agradece los esfuerzos para mejorar los débiles sistemas de regulación", dijo S.E. Amira Elfadil Mohammed, Comisionada de Salud, Asuntos Humanitarios y Desarrollo Social, que ha estado liderando los esfuerzos de promoción para el establecimiento de AMA. "La Comisión reconoce con agradecimiento el apoyo del Enviado Especial de la Unión Africana para la Agencia Africana de Medicamentos (AMA), el Honorable Michel Sidibé, y la misión de promoción de alto nivel que contribuyó a la realización de las 15 ratificaciones que se necesitaban para que el tratado entrara en vigor. La Comisión agradece además el apoyo de la Agencia de Desarrollo de la Unión Africana (AUDA-NEPAD) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de todas las partes interesadas cuyos esfuerzos contribuyeron a la consecución de este importante hito", añadió el Comisario.

Hasta la fecha, diecisiete (17) Estados miembros de la Unión Africana (Argelia, Benín, Burkina Faso, Camerún, Chad, Gabón, Ghana, Guinea, Malí, Mauricio, Namibia, Níger, Ruanda, Seychelles, Sierra Leona, Túnez y Zimbabue) han ratificado el Tratado para la Creación de la Agencia Africana de Medicamentos y han depositado el instrumento legal de ratificación ante la Comisión. Un (1) Estado miembro, a saber, Marruecos, ha ratificado el tratado, pero aún no ha depositado el instrumento de ratificación ante la Comisión.

En total, veintiséis (26) Estados miembros (Argelia, Benín, Burundi, Camerún, Chad, Costa de Marfil, Egipto, Gabón, Gana, Guinea, Madagascar, Malí, Marruecos, Mauricio, Níger, Ruanda,

República del Congo, República Árabe Saharaui Democrática, Senegal, Seychelles, Sierra Leona, Tanzania, Togo, Túnez, Uganda y Zimbabue) han firmado el tratado.

La Comisión de la Unión Africana sigue animando a todos sus Estados miembros a que firmen y ratifiquen el Tratado para el establecimiento de la Agencia Africana de Medicamentos en interés de la salud pública, la seguridad y la protección.

La Comisión procederá a la creación y operacionalización de la AMA lo antes posible. Cabe recordar que el 4 de agosto de 2021 la Comisión invitó a los Estados miembros a presentar su expresión de interés para albergar la sede de la Agencia Africana de Medicamentos. A este respecto, la Comisión ha recibido expresiones de interés de trece (13) Estados miembros y actualmente se están llevando a cabo los preparativos para iniciar las misiones de evaluación para determinar la sede de la Agencia.

### **Acerca de la Agencia Africana de Medicamentos (AMA)**

El Tratado de la AMA fue adoptado por los Jefes de Estado y de Gobierno durante su 32ª Sesión Ordinaria de la Asamblea el 11 de febrero de 2019 en Addis Abeba, Etiopía. La Agencia Africana de Medicamentos aspira a mejorar la capacidad de los Estados Miembro y las Comunidades Económicas Regionales (CER) reconocidas por la UA para regular los productos para la salud con el fin de mejorar el acceso a productos médicos de calidad, seguros y eficaces en el continente. La AMA se basará en los esfuerzos de la iniciativa de Armonización de la Regulación de los Medicamentos en África (AMRH) (2009), dirigida por la Agencia de Desarrollo de la Unión Africana - Nueva Alianza para el Desarrollo de África (AUDA-NEPAD). La iniciativa AMRH aporta orientación a las Comunidades Económicas Regionales (CER) y a las Organizaciones Regionales de Salud (ORS) reconocidas por la UA, para facilitar la armonización de los requisitos reglamentarios y la práctica entre las autoridades nacionales de medicamentos (NMRA) de los Estados miembros de la UA. La AMA será la segunda agencia de salud especializada de la Unión Africana después de los Centros Africanos de Control y Prevención de Enfermedades (CDC de África).