

Boletín Fármacos:

Agencias Reguladoras

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



SALUD
Y FÁRMACOS

Volumen 26, número 1, febrero 2023



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

Editores

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

Asesor en Regulación

Ricardo Martínez, Argentina

Asesor en Políticas

Eduardo Espinoza, El Salvador
Federico Tobar, Panamá

Corresponsales

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

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

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

Editores Asociados

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

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@gmail.com). Para la revisión de libros enviar un ejemplar a Nuria Homedes, 632 Skydale Dr, El Paso, Texas 79912, EE.UU. Teléfono: (202) 9999076 ISSN 2833-0099 (formato: en línea) DOI: 10.5281/zenodo.7680817

Índice

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(1)

Entrevista

- Autonomía sanitaria: ¿qué viene para Colombia?
Más Colombia 1

Regulación Internacional

- ¿Cómo afectan las advertencias sobre la seguridad de los medicamentos a la prescripción?
Barbara Mintzes, Ellen Reynolds, Priya Bahri et al. 6
- Cómo lograr disminuir el riesgo del tratamiento experimental
Alison Bateman-House 7
- E19 un enfoque selectivo para recabar datos de seguridad en ensayos clínicos específicos de fase avanzada, previos o posteriores a la aprobación. Guía para la industria.
FDA 8
- Guía del Consejo Internacional de Armonización
Salud y Fármacos 9

América Latina

- La regulación del uso de medicamentos en condiciones especiales en Costa Rica
Freddy Arias Mora 9

Europa

- Opinión de los editores de Prescrire: La etifoxina “tal vez no carece de eficacia”: cuando las dudas benefician a las empresas y no a los pacientes
Rev Prescrire 10
- Opinión de los editores sobre la evaluación de nivolumab: Se debe insistir en esto
Rev Prescrire 10
- Reglamento europeo para implementar las actividades de farmacovigilancia
Rev Prescrire 11
- Nuevo plan de trabajo de la CE y las agencias reguladoras europeas para impulsar los ensayos clínicos
Pere Íñigo 11
- Documento con recomendaciones sobre los elementos descentralizados de los ensayos clínicos
EMA, HMA 13
- Grupos de salud lanzan la alarma ante el plan de la EMA de ocultar los protocolos de los ensayos clínicos
Till Bruckner 14
- La agencia reguladora francesa está siendo investigada por un medicamento para la tiroides
Salud y Fármacos 15
- La Agencia Reguladora del Reino Unido (MHRA) actualiza la guía sobre la intercambiabilidad de los biosimilares
Salud y Fármacos 15

EE UU y Canadá

- Información sobre los estudios confirmatorios de los medicamentos que han recibido la aprobación condicional de Health Canada: Un estudio transversal
J. Lexchin 16
- El Comisionado de la FDA habla sobre sus prioridades
Salud y Fármacos 17

Retrasos en los ensayos confirmatorios de productos autorizados por la FDA por la vía acelerada generan preocupación OIG	17
Lo que se pierde cuando se aprueban medicamentos de eficacia no demostrada Judith Garber	18
Cambios legislativos al proceso de aprobación acelerada de la FDA Salud y Fármacos	22
A pesar de los avances en la transparencia de datos, la FDA sigue manteniéndolos secretos Maryanne Demasi	22
Las partes interesadas piden que las normas de la FDA para la protección de los seres humanos sean más flexibles y estén mejor armonizadas Mary Ellen Schneider	25
Sobre la calidad de la revisión de los ensayos clínicos que hace la FDA Salud y Fármacos	26
Exinspectores de vacunas de la FDA exigen mejor preparación Katherine Ellen Foley, David Lim, Lauren Gardner	28
Defensores de la medicina imploran a la FDA ante la percepción de que van a aprobar el Lecanemab Public Citizen	29
Programa para avanzar el uso de la evidencia de la práctica clínica FDA	30
Un nuevo libro narra el "nacimiento indecoroso" de la FDA Erin Blakemore	31
Cómo mejorar el uso de los Comités Asesores de la FDA Salud y Fármacos	32
Evidencia disponible al recibir la aprobación regulatoria y coste de los nuevos antibióticos en 2016-19: estudio de cohortes de los medicamentos aprobados por la FDA M. Mitra-Majumdar, J.H. Powers, B.L. Brown, et al	32
Uso de ensayos clínicos de un solo brazo para que la FDA de EE UU permita la comercialización de oncológicos, 2002-2021 Sundeep Agrawal, Shaily Arora, Laleh Amiri-Kordestani et al	33
Uso de los programas acelerados de la FDA de EE UU para desarrollar y revisar los nuevos medicamentos huérfanos y no huérfanos aprobados entre 2008 y 2021 Andrea N. Monge, Daniel W. Sigelman, Robert J. Temple, et al	34
Puertas giratorias entre la FDA y Verily, y los ensayos descentralizados Salud y Fármacos	34
La FDA y la oficina de patentes y marcas Salud y Fármacos	35
Maloney y Pallone publican un informe sobre la revisión, aprobación y fijación de precios de Aduhelm, el medicamento de Biogen contra el Alzheimer Committee on Oversight and Accountability, Democrats	36
La FDA permite los ensayos clínicos en humanos sin pasar antes por experimentación animal Ana P Echevarría	38
A PhRMA, BIO y Bristol Myers no les gusta la guía de la FDA para prevenir el desabasto Salud y Fármacos	40
Solicitan cambios a la guía de la FDA para documentar el nivel de desarrollo en los ensayos clínicos pediátricos Salud y Fármacos	41
La FDA publica la guía de medicamentos homeopáticos Maria Sartain	41

Actualización de la guía de la FDA sobre acceso ampliado a un producto experimental Salud y Fármacos	42
Guía de la FDA sobre los ensayos clínicos con múltiples criterios de valoración Salud y Fármacos	43
La FDA termina una guía sobre el formato y el contenido de la estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS) Joanne S. Eglovitch	44
Presupuesto de la FDA: Hoja informativa Congressional Research Service,	45

Asia

Familias indonesias demandan al gobierno y al regulador de medicamentos por la muerte de sus hijos a causa de una enfermedad renal Reuters	45
---	----

Entrevista

Autonomía sanitaria: ¿qué viene para Colombia?

Más Colombia, 27 de octubre de 2022

<https://mascolombia.com/autonomia-sanitaria-que-viene-para-colombia/>

En el contexto del regreso de Colombia al South Centre y en singular momento geopolítico y de la vida nacional, Misión Salud presenta a la opinión pública los planteamientos de los Doctores Rossi y Velásquez sobre salud y acceso a medicamentos en el sur global.

El 14 de octubre de 2022, el director de Misión Salud, César Moreno-Romero, entrevistó a los doctores Germán Velásquez, Directivo del organismo intergubernamental South Centre, y Francisco Rossi, Director Encargado de Invima y asesor de la Ministra de Salud y Protección Social, con ocasión del regreso de Colombia al South Centre.

En su amplia trayectoria, el Dr. Rossi, cuenta con dos décadas como Director y Asesor Senior de la Fundación Ifarma. Por su parte, el Dr. Velásquez fue Director del Programa Mundial de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), entidad en la cual trabajó por más de 20 años. Actualmente, es Asesor Especial sobre Política y Salud del South Centre.

César Moreno-Romero (CMR): Doctor Germán Velásquez, qué comenta usted sobre la iniciativa de conformar una agencia regulatoria subregional, tal como se informó el 13 de octubre en el Ministerio de Salud y Protección Social, en evento dirigido por la Ministra Carolina Corcho y por usted.

Lo anunció la Ministra y yo diría que este es el momento preciso, está la situación madura para una iniciativa subregional de ese género y hay un país que está liderando cosas nuevas: Colombia. Yo creo que es una iniciativa perfectamente viable que se puede obtener a corto plazo. El país va a contactar a las agencias reguladoras de la región, sobre todo las de Brasil y de Argentina para empezar a ver cómo se pueden hacer las cosas.

Estamos hablando 25 años después de que se creó la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Yo creo que ahora nos toca a nosotros en la región y que esto sea una iniciativa de un país es mucho más importante y que no sea una propuesta de la Conferencia Internacional de Armonización. Esta va a ser una iniciativa pública de un gobierno que quiere liderar estos asuntos sanitarios en la región.

CMR: Dr. Velásquez, además de la disposición política desde el gobierno de Colombia, ¿qué otras condiciones ve favorables para que se avance hacia una agencia regulatoria subregional?

Germán Velásquez (GV): Estuvimos conversando, el Dr. Francisco Rossi y yo, con el anterior Director Ejecutivo de Unasur [Unión de Naciones de Suramérica], el expresidente Ernesto Samper, quien nos informó que Unasur está todavía viva jurídicamente. Entiendo que, aunque se dieron tentativas de retiro de Brasil y Argentina, estas no fueron ratificadas por los respectivos congresos. De tal manera que Colombia podría promover el reactivar una integración subregional a través de Unasur u otro mecanismo.

En Colombia se está definiendo una agenda de salud pública muy importante. Estamos hablando del momento en que todavía no se ha acabado la pandemia, de manera que hay una respuesta subregional a la pandemia diciendo “reforcemos las autoridades sanitarias en la región, integrándolas”.

CMR: ¿Qué agencias de países de la Región podrían asumir esta iniciativa?

GV: Anvisa del Brasil, agencia con mucha trayectoria y que funciona bastante bien; la agencia de Argentina [Anmat] también es una agencia grande y con experiencia, y evidentemente el Invima, son tres agencias importantes en Suramérica. Estas tres pueden perfectamente liderar y llegar a un acuerdo de crear una agencia subregional.

CMR: ¿Esta agencia internacional tendría alcance sólo suramericano o de Latinoamérica y el Caribe?

GV: Yo diría en términos de proceso, que primero se avanzaría con las tres agencias que ya mencioné y eventualmente con representantes de Chile y otras agencias de América del Sur y tratar de discutir si se integra México, y del Caribe sería Cuba evidentemente. Cuba tiene una agencia regulatoria bastante fuerte. Sería más indicado en términos de procesos ir paso a paso, pero esa es una propuesta totalmente abierta.

La naturaleza y la originalidad de una futura agencia latinoamericana regulatoria que se querría es que sea fundada estrictamente en el interés público y que no haya ningún interés comercial o industrial, sino que sea una agencia técnica de regulación, lo que no es evidente en el caso de la FDA. Esta organización tiene intereses económicos y comerciales muy fuertes.

CMR: Dr. Rossi: ¿Ese interés público iría en dirección de avanzar hacia la autonomía sanitaria de la región?

Francisco Rossi (FR): Yo diría que el énfasis está en recuperar la dimensión sanitaria y restarle un poco el peso que tiene la dimensión comercial. Al respecto hemos estado haciendo una reflexión en esa dirección sobre una reestructuración del Invima en mediano-corto plazo, porque nos parece que se ha hipertrofiado la dimensión económica, de regulación económica y se ha perdido mucho la dimensión sanitaria, que entre otras cosas, es un poco la tendencia incluso de la EMA y de la FDA. Yo sí creo que la agencia latinoamericana tendría este direccionamiento de ser una agencia sanitaria que más que controlar el mercado sea un apoyo para las industrias locales y que sea un apoyo para las transacciones comerciales de la región, pero que no sea lo comercial la dimensión fundamental. Eso es válido para la propuesta subregional y es válido para lo que queremos hacer con el Invima.

La soberanía sanitaria, que es otra propuesta que la Ministra resaltaba en nuestro diálogo del 13 de octubre, forma parte del

ideario y de la propuesta con la cual llegó el Presidente Gustavo Petro al poder, va en la línea de cambiar “el chip” que tenemos de hacer todo con lógica de mercado y que tenemos que ser productivos, competitivos y confiar estrictamente en el sector privado.

La propuesta en la que estamos trabajando desde Colombia es que rescatemos la lógica de la reindustrialización con una participación importante del sector público. En eso hay un cambio en lo que se había estado discutiendo, al menos en el Gobierno anterior, y en buena medida se había estado discutiendo en la lógica de preguntarnos qué vamos a hacer desde el punto de vista regional para tener la capacidad de producir vacunas, y los estudios de factibilidad que se han venido haciendo y que apuntan a que todos los países tengan una capacidad de producción basada en las capacidades públicas, por su puesto, con muchas alianzas con el sector privado.

Al final una cosa que hemos aprendido es que el gran comprador de vacunas y tecnologías de salud pública es el Estado y que entonces volvamos a darle el peso y liderazgo que debe tener la producción y el direccionamiento públicos para la región y país por país.

CMR: Dr. Rossi, el Invima vive un momento difícil. ¿Qué permitirá concretar la reestructuración del Instituto para que se fortalezca y contribuya a una futura agencia subregional?

FR: Vamos a hacer una reestructuración de Invima vía Plan Nacional de Desarrollo y con base en facultades extraordinarias de Gobierno. Por supuesto, creemos que va a tener respaldo general porque todos los sectores están de acuerdo en que ante la crisis que tiene hoy el Invima, debe fortalecerse.

Al respecto vamos a abrir un debate, porque el análisis que tenemos que hacer sobre lo que ha sido la experiencia del Invima y de otras agencias regulatorias, es un análisis en el que debemos tener puntos de vista sobre todo muy críticos.

En alguna ocasión Ifarma hizo un acuerdo con Public Citizen y una ONG de Estados Unidos que permitió enviar un grupo de profesionales en apoyo técnico a Sierra Leona y por Colombia fue Andrea Carolina Reyes Rojas. La intención fue apoyar al Ministerio de Salud de dicho país africano en Política Farmacéutica. Lo único que se pudo hacer fue ayudar al Gobierno de Sierra Leona a formular un proyecto para crear una agencia regulatoria que instaurara un modelo de registro sanitario.

En Sierra Leona, lo poco que llegaba de medicamentos era de contrabando, sin control, medicamentos falsificados por todos lados y ausencia de medicamentos en las zonas a más de 20 kilómetros de la capital. Ante eso lo primero que se hizo fue un sistema de registro sanitario que le garantizara un mínimo de condiciones para tener un espacio en el mercado farmacéutico a la industria, aunque eso no resuelve el problema de acceso a medicamentos.

Una reflexión que hemos venido haciendo sobre lo que pasa con el registro sanitario en Colombia es que tenía como función, sí, mejorar las capacidades locales y organizar el mercado farmacéutico, pero resultó creando las condiciones para las

cuales la industria global del medicamento y la industria nacional del medicamento se moviera en unas condiciones de mercado cada vez más maduro, cada vez más global y cada vez más internacional, no para responder a las necesidades de acceso a medicamentos, de salud o de garantía de salud, sino las de mercado y eso hizo que el Invima, y eso tiende a pasar en todas las agencias, le dieran peso al registro sanitario que al final si tiene peso documental, legal, de normas de mercado, pero por concentrarnos en esa función, no hicimos el resto de cosas que hay que hacer desde el punto de vista sanitario, pues en Colombia hemos avanzado en buenas prácticas de manufactura, pero no hacemos suficiente vigilancia.

En Invima se cobra por el trámite del registro sanitario. El Invima no cobra por acciones de la vigilancia sanitaria porque no son un trámite, es una función que se podría costear. Buena parte de los ingresos del Invima vienen del registro sanitario, cuyo trámite es complejo, es muy voluminoso, detallado y que permanentemente es motivo de muchos problemas porque le dimos demasiado peso al registro. El Invima es institución de inspección, vigilancia y control, que no inspecciona, no vigila y no controla lo suficiente, solamente marca las reglas del mercado. Aquí quién entra, cómo entra, cómo sale y cómo hace modificaciones. En eso [registro sanitario] la hipertrofia es brutal, pero en la vigilancia en la calle estamos cortos. No vamos a decir que no hacemos nada. Por supuesto que hacemos, pero en un 80% vs un 20% en el mejor de los escenarios y ese es un tema de reestructuración que tenemos que discutir.

CMR: Dr. Rossi, en los cambios que se prevén en Invima, ¿qué se proyecta en cuanto a generación de nuevo conocimiento y de datos abiertos?

FR: Una de las fallas, de los déficits que se encuentran en el Invima es que la entidad tiene una enorme cantidad de información que no utiliza el propio Instituto y que no está disponible para investigadores científicos. Es información que habría que empezar a mover. En eso la colaboración de Universidades colombianas y del South Centre será importante para generar conocimiento, generar publicaciones que tengan origen en el Invima y en la que sea posible colaboración con muchas otras instituciones.

CMR: Dr. Rossi, en el ámbito nacional el Colegio de Químicos Farmacéuticos de Colombia, está coordinando una iniciativa, un Proyecto de Ley cuyo ponente es el Senador Pedro Flórez y que se prevé tenga primer debate en el Senado antes de finalizar noviembre. El proyecto busca avanzar en política industrial farmacéutica para la autonomía sanitaria, y se ha construido en conjunto con la Asociación Colombiana de Programas [de Pregrado] de Farmacia y gremios industriales, ¿Cómo observa esta iniciativa?

FR: Los proyectos de ley sufren los procesos a que son sometidos en los Congresos de los países. Son muchos intereses los que en el legislativo están representados y causan presiones. No obstante, que estos temas lleguen a un debate en el Congreso de la República es una cosa histórica a la que tenemos que sacarle el máximo provecho en bien del país, haciendo mucho trabajo para evitar que el peso de los poderes económicos no termine desdibujando el enfoque de las iniciativas.

CMR: Dr. Rossi y a propósito de la reglamentación de Ley Estatutaria 1751 de 2015, por la cual se logró que en Colombia la salud sea un derecho fundamental, ¿usted qué prevé en la agenda nacional?

FR: Este es un asunto muy complejo. Va a ser una discusión en el Congreso el año entrante. La preocupación es que en el Congreso entra un Proyecto y a veces sale algo muy diferente. Hay que tener presente que el Congreso es susceptible a presiones y es demasiado susceptible al peso que tienen los intereses económicos. La preocupación es que, aunque está claro el enfoque como se va a presentar la reglamentación, no sabemos cómo va a terminar y no sabemos cómo va a ser el trámite, pero hay un impulso muy fuerte desde el Gobierno y está relacionado con varios de los temas de la reforma a la salud, que se prevé que tendrá mucho respaldo popular.

Recordemos que esta es una iniciativa de sociedad civil [la Ley Estatutaria 1751 de 2015 “Por medio de la cual se regula el derecho fundamental a la salud”], de la Comisión de Seguimiento a la Sentencia T-760 de 2008 de la Corte Constitucional, de instancias del movimiento popular por la salud. Vamos a ver eso cómo termina y vamos a trabajar mucho para que se haga lo que necesitamos.

En lo de la reforma a la salud creo que hay cosas fuertemente definidas, por ejemplo, el cambio de la naturaleza jurídica de los hospitales que yo creo que eso va a salir adelante.

CMR: Dr. Rossi y desde el Gobierno qué se prevé en cuanto a Política Farmacéutica Nacional y el Documento Conpes 155 de 2012.

FR: Esa es una discusión que está en el tapete y que no creo que sea este año porque este año hay urgencias, pero para el año entrante es una tarea de la agenda. Hay que revisar [en términos del Conpes 155] hasta dónde pudimos cumplir la política, que quedó pendiente y qué necesidad habría de una nueva.

CMR: Se observa en este Gobierno, armonía entre los Ministerios de Salud y Protección Social y de Comercio, Industria y Turismo, armonía que no se veía en otras épocas. ¿Esa armonía se traduciría en ajustes de la Superintendencia de Industria y Comercio en temas de patentabilidad o en temas de flexibilidades en derechos de propiedad intelectual?

FR: Tenemos esa esperanza porque hay cercanía de criterios entre los dos Ministerios. Esperamos en el tema de propiedad intelectual lograr una revisión en Colombia, entre otros temas, de los criterios de patentabilidad, porque si una patente ya se otorga a un medicamento, se tiene un derecho que la contraparte reivindicará a ultranza con el apoyo del gobierno del país del caso, de la embajada, etcétera... y como ha dicho Marcia Angell, cuando uno baila con un gorila de 400 kg se sabe quién marca el paso.

GV: En la colaboración entre los Ministerios de Comercio y de Salud, el 13 de octubre hubo un ejemplo muy lindo: Colombia hizo una declaración en la OMC que fue elaborada conjuntamente por los dos Ministerios, de manera que ya Colombia empezó a hablar con una sola voz. De esto no había mucho precedente, sino que se notaban contradicciones entre el

decir del Ministerio de Salud en la OMS [Organización Mundial de la Salud] y el decir del Ministerio de Comercio en la OMC [Organización Mundial del Comercio].

Esta coordinación entre Ministerios es determinante. En Argentina, por ejemplo, está muy avanzada la coordinación entre entidades de gobierno. La definición de los criterios de patentabilidad fue acordada entre los Ministerios de Salud, de Finanzas y de Comercio.

Esta coordinación al interior de cada gobierno haría posible estructurar una futura agencia sanitaria subregional armonizando algunas prácticas generales que pueden ser asumidas por todos los países en conjunto, aunque siga tramitándose el registro sanitario en cada país como pasa hoy en día en Europa: cada país tiene su “Invima”, aunque también cuentan con la EMA.

CMR: Dr. Velásquez, el Dr. Rossi comentó de un caso de cooperación sur-sur entre Colombia y Sierra Leona, ¿qué otros casos conoce usted de cooperación sur-sur desde el South Centre que sirvan de referencia para hacer ambiente en la región a una agencia regulatoria subregional?

GV: Desde el South Centre estamos haciendo bastante. Un ejemplo de cooperación sur-sur se está dando con oficinas de patentes de países de Asia, África y América Latina. Estamos realizando programas de formación de examinadores de patentes de productos farmacéuticos. Por ejemplo, Argentina ya está aplicando desde hace seis o siete años criterios de patentabilidad para productos farmacéuticos mucho más rigurosos con una perspectiva sanitaria, con una perspectiva de salud pública y entonces, por ejemplo, se da intercambio de examinadores de patentes con África del Sur, y también van examinadores de la India, que es un país pionero y es el país más estricto en cuestiones de patentamiento de productos farmacéuticos.

Clásicamente la orientación de examinadores de patentes está en manos de la OMPI [Organización Mundial de la Propiedad Intelectual] y la OMPI a su vez está en manos de la Industria. Los criterios de salud pública son muy pobres, la misma cosa sucede porque hay una cooperación muy fuerte entre la Unión Europea y el Japón y los Estados Unidos, entrenando examinadores de patentes con criterios mucho más bajos y dejan entrar muchos productos que desde el punto de vista estrictamente sanitario, no tendría sentido dejarlos entrar.

Entonces para darle un ejemplo, en Argentina desde hace de siete u ocho años se patentan 20 a 25 productos farmacéuticos por año, en un país como México son dos mil, en Colombia alrededor de mil, de manera que entre mil productos al año y 25 hay una diferencia enorme, y hay una diferencia en términos de costo para el país y en términos de salud pública también, porque quiere decir que los que están entrando patentados normalmente entran con precios más altos. No están frenando el acceso de muchos otros productos que no necesitarían una patente y que pueden ser útiles también.

CMR: Dr. Velásquez, esto nos lleva a hablar en general de propiedad intelectual y acceso a medicamentos. Desde el South Centre, ¿qué se analiza de la actualidad respecto a la OMS y a la transparencia en el comercio internacional farmacéutico?

GV: Ese es un camino largo y últimamente he estado analizando que hemos perdido un poco de terreno con la pandemia. Yo pensé que en la pandemia iba a haber como una reacción de las autoridades tanto sanitarias como comerciales e íbamos a decir todos “la salud es fundamental y pongamos prioridad a esto, en invertir en salud etcétera, etcétera”.

El discurso por ejemplo de que el medicamento era un bien público había avanzado bastante, e incluso el de la unión del discurso y el debate de acceso a la salud y derechos humanos había avanzado. También las resoluciones que normalmente se expedían en la OMS, de las que se hicieron varias en la Comisión de Derechos Humanos de Ginebra, pero ¿qué pasó con la pandemia? Todo se enfocó en la comercialización, la producción de las vacunas, de los tratamientos y de los diagnósticos. Todo estuvo movido por intereses comerciales y políticos.

La pandemia fue manejada, no por los Ministerios de Salud, fue manejada a nivel de las Presidencias y del sector financiero. Yo creo que la gente en este momento quiere ver una evaluación de lo que no funcionó en la pandemia para que veamos, si llega una crisis de esta dimensión, poder poner remedio porque hay un peligro muy grande en este momento que se admite en la literatura científica y en muchos círculos incluido el de la OMS y en órganos de Gobierno.

De la OMS se reconoce que el famoso Covax, fundado entre abril y mayo del 2020, fue un fracaso, tuvo problemas muy graves, no sirvió absolutamente para los fines que se había creado y hoy en día están diciendo que puede haber alguna crisis semejante. Entonces vamos a ver qué va a pasar en próximos meses de invierno en el norte. Yo creo que habría que sentarse a ver qué fue lo que no funcionó y poner remedio a eso que no funcionó. A mi juicio una de las cosas básicas que no funcionaron es el hecho de que la OMS, y en general para la salud, no hay instrumentos de carácter vinculante que permitan tomar acciones oportunas atendiendo certezas científicas, volúmenes claros de evidencia que indiquen qué hay que hacer en salud pública.

Se empezó este año con una resolución de la Asamblea Mundial de la Salud que permite una discusión de un tratado vinculante para la prevención o para afrontar pandemias. En estas negociaciones que están en curso para mí hay problemas de partida. Ha sido una propuesta de los países industrializados y no fueron los países del sur los que estuvieron en el origen de esta iniciativa. Esto ya me crea a mí un pequeño malestar en la medida que esos mismos países fueron los que en los últimos veinte meses se negaron a aceptar una excepción de la propiedad intelectual de las patentes en vacunas, medicamentos y tratamientos.

A veces parece que el mundo industrializado tiene mucha urgencia de un tratado vinculante para lo que es el compartir información científica de los virus o agentes causantes en el momento que aparece una nueva epidemia o pandemia. A propósito, eso es de las únicas cosas que funcionó perfecto durante esta pandemia.

China en cuestión de dos semanas a inicios de enero, ya había entregado el genoma del virus y eso permitió un desarrollo rápido de las vacunas. Se suele reconocer a Pfizer y a Moderna y

otras compañías que desarrollaron nuevas vacunas, aunque no se reconoce que se contó con información científica completa y oportuna sobre el virus.

Esta pandemia, la primera lección que nos legó, es la importancia de la comunicación rápida a nivel mundial de información sobre la causa biológica de la pandemia para que la comunidad internacional se encargue de desarrollar las vacunas. Lo que ha pasado es que aun cuando se desarrollaron en diez meses nuevas vacunas, estos desarrollos se realizaron paralelamente y en secreto. Nadie quería compartir absolutamente nada del desarrollo de plataformas científicas para salir al mercado, porque la visión era comercial, financiera y de quién llega primero para ganar más.

Si desde el inicio hubiera una autoridad pública que pusiera todo en común, quizás hubiéramos podido llegar a vacunas más rápido o con la misma rapidez, pero más seguras, porque había muchos más elementos que hubiéramos podido conocer y entonces ya no eran treinta mil ensayos clínicos para la de Pfizer, treinta mil para la de Moderna, etc. Mejor hubiera sido contar con más ensayos clínicos que generaran información compartida. Si la investigación se comparte y está en el dominio público podemos avanzar en una forma mucho más segura en términos sanitarios.

CMR: Dr. Velásquez y en cuanto a ese tipo de apertura para innovación farmacéutica, ¿Cómo observa usted disposición a cooperación científica por parte de instancias que cuentan con las capacidades?

GV: Muy poca disposición. Se dieron pocos avances. Se vio transferencia tecnológica de China a Brasil para producción de vacunas. Voluntad de compartir la tecnología por parte de Pfizer o de Moderna muy poca. Más bien una insistencia en que no se tocan las patentes y a no compartir la tecnología.

CMR: ¿Qué apreciaciones tiene sobre la dinámica de la OMC en este tiempo de emergencia?

GV: Para ser diplomático y amable, ha sido bastante cínico el comportamiento de la OMC. Eso no es ninguna novedad. Han pasado veinte años desde la famosa declaración de DOHA sobre salud pública y propiedad intelectual que resultó en una cosa cosmética que hoy en día no se concretó en nada significativo, de tal manera que la excepción que solicitaron los países en desarrollo liderados por la India y por África del sur copatrocinados por 64 países, apoyados por cien países, llegó a una decisión (tuvieron la honestidad de no llamarlo excepción) que no implicó ningún progreso, ni hay algo sustancialmente nuevo.

Tenemos que decir que en la OMC no hubo una voluntad clara de actuar y de actuar rápidamente.

Cómo puede pasar que en una situación de pandemia hay veinte meses de negociación. Esto tendría que haber sido cosa de semanas. El director del South Centre, Carlos Correa, envió en mayo del 2020 una carta al director de la OMC, al director del OMS y al director de la OMPI diciéndoles que el artículo 73b del acuerdo sobre los ADPIC [Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio] permite dar una excepción al ámbito de propiedad intelectual, (no solo

patentes sino de todo lo que es propiedad intelectual) por los términos de la situación de urgencia. Eso había que utilizarlo. No respondieron. Si esa decisión la toman los miembros de la OMC en dos años, la situación hubiera sido muy distinta, porque las patentes para vacunas no hubieran existido y se hubiera podido compartir el desarrollo de la tecnología de las vacunas.

CMR: Dr. Velásquez ¿En qué tipo de iniciativas de transferencia tecnológica está trabajando el South Centre?

GV: Estamos asesorando al Gobierno de África del Sur desde el inicio en una iniciativa hacia un “Hub” de transferencia tecnológica tratando de definir las reglas del juego, cómo se va concretando y a instancias de la OMS se ha avanzado, se ha logrado buen intercambio de información y se observan buenas posibilidades, aunque va demasiado lento el proceso. Llevamos dos años de pandemia y esto todavía está en muchas discusiones. La OMS está promoviendo esta iniciativa del “Hub”, y al mismo tiempo está promoviendo, y de una forma muy fuerte, alianzas público-privadas y las licencias voluntarias.

Creo que un énfasis demasiado fuerte de la OMS en este momento es promover soluciones vía licencias voluntarias. Al respecto han sido insistentes los llamados para que se activen licencias voluntarias. El presidente de Costa Rica ha insistido al respecto. Finalmente nos damos cuenta que lo que se ha llevado al Medicines Patent Pool [1] relacionado con la pandemia es casi nada. Ahí está faltando un pilar muy importante: si la OMS u otros organismos (hoy en día nosotros en el South Centre creemos que somos uno de esos organismos), están insistiendo en el uso de las flexibilidades del acuerdo de los ADPIC incluidas las licencias obligatorias (que están legalmente aceptadas), de modo que, si no hay voluntad, haya gobiernos que estén dispuestos a proceder con una licencia obligatoria o a proceder con un uso gubernamental.

La OMS tiene que promover las dos vías. Yo no estoy en contra de lo voluntario, pero es que pedirle de regalo a una industria que está haciendo millones y billones de dólares con un monopolio que le otorga la patente no es un camino tan claro. Yo sé que todos los años el Medicines Patent Pool manda una carta a las grandes empresas pidiéndole que les “regalen” patentes, pero ellos no las van a regalar porque dicen, “yo estoy haciendo dinero y mi intención y la intención de mis accionistas es que haga más dinero. No voy a regalar el negocio”.

CMR: Dr. Velásquez, ¿Qué destaca de ese acumulado de experiencia de países de las Américas y de Asia durante diez años implementando flexibilidades en propiedad intelectual?

GV: Creo que con quienes hemos promovido desde el inicio (y me implico yo porque estuve en la OMS abogando por eso), tuvimos un error dándole demasiada visibilidad a la licencia obligatoria, porque es una figura que asusta a la industria y algunos llegan a deformar, a mentir y a decir “bestialidades”: que es una expropiación, cuando no es una expropiación para nada. Entonces el error que hemos cometido es que hay unas flexibilidades que para mí son mucho más fuertes y, por otra parte, creo que hubiéramos podido lograr mejores resultados dándole prioridad al rigor en los criterios de patentabilidad, porque si el examen de patentes es mucho más riguroso habrá menos patentes.

Sucedió ya un caso en Tailandia que procedió con una licencia obligatoria ante lo cual recibió presión por parte de la Unión Europea respecto a un medicamento que no debía tener nunca una patente porque no era una innovación auténtica. Es decir, no se está en contra del sistema de patentes, sino que se está en pro de mejorar el sistema con unos criterios para el servicio de la salud pública, de modo que se otorguen patentes verdaderas y genuinas. Si desde el inicio hubiéramos hecho bastante énfasis en eso, habría menos trauma, menos contradicción, menos polémica y menos susto a las licencias obligatorias, flexibilidad cuyos resultados en último término han sido ínfimos. Es decir, en todo este tiempo sólo hay alrededor de 15 países que han expedido licencias obligatorias y el que más ha expedido ha llegado a sólo cinco o seis licencias.

CMR: Dr. Velásquez, en qué otros temas se prevé que el South Centre apoye a Colombia.

GV: El South Centre desde hace mucho tiempo acompaña a los representantes de los países miembros en las diversas negociaciones que se llevan a cabo en Ginebra en distintas entidades multilaterales. En cambio climático estuvimos presentes en la COP [Conferencia de las Naciones Unidas sobre Cambio Climático] y desde mucho antes de la COP.

En este momento la agenda del presidente de Colombia, Gustavo Petro, acelera más los avances internacionales frente al cambio climático. Entiendo que él va a ir a la próxima COP en Egipto [del 7 al 18 de noviembre de 2022]. Imagino que él allí va a lanzar una especie de desafío porque lo que se necesita es un llamado político para sacudir esta burocracia multilateral.

En el South Centre hay un grupo también que está trabajando el tema de resistencia a los antibióticos. El anterior director del South Centre solía decir que la resistencia a los antibióticos es mucho más grave que el cambio climático, en la medida que el cambio climático tendrá impactos más notorios en 10, 15, 20 o 50 años, en cambio la resistencia a los antibióticos puede darse mañana y eso nos devolvería a la edad media, cuando daba una infección en un dedo y el individuo se moría en unos días.

El mundo se puede quedar sin antibióticos efectivos por la irresponsabilidad de su uso indiscriminado en población humana o sobre todo en los países industrializados para profilaxia y engorde de ganado, las aves, etcétera.

CMR: Dr. Velásquez qué destaca usted de la dinámica de trabajo del South Centre con organizaciones de la sociedad civil.

GV: Se realiza cooperación con auténticas organizaciones de sociedad civil que realmente estén enfocadas en el interés público y que de manera seria, objetiva, académica y rigurosa, generan planteamientos y conocimientos sobre temas de interés global. El South Centre gracias a su prestigio puede divulgar entre los gobiernos, información relevante que aporte la sociedad civil.

En algunos países el Estado es mucho más hermético a recibir cualquier input, cualquier contribución de la sociedad civil, en otros hay bastante armonía. Yo creo que aquí en Colombia a pesar de muchos problemas que tuvieron los gobiernos

anteriores, vieron de forma seria a Misión Salud y a Ifarma y hubo siempre un diálogo. Esto no es así en otros países entre gobiernos y organizaciones de sociedad civil.

En la creación de la agencia sanitaria subregional empezaremos a consultar a la sociedad civil para que tengan la posibilidad de opinar y dar, desde su perspectiva, los criterios que hay que tener en cuenta.

CMR: Volviendo a Colombia, doctor Velásquez y doctor Rossi, a instancias de Joan Rovira (1947-2022) se cumplieron dos décadas de trabajo académico, de nuevo conocimiento para dimensionar impacto de cambios en derechos de propiedad intelectual en acceso a medicamentos. Dicho conocimiento da fundamento a una caja de herramientas que Ifarma y Misión Salud han establecido para investigadores en esa área. Dentro de

esa caja de herramientas se cuenta con el libro “Impacto sobre el acceso a medicamentos/Manual para estimar el impacto de cambios en los derechos de propiedad intelectual” de Joan Rovira y Miguel Cortés-Gamba. Ponemos a disposición del South Centre esta novedad editorial, que además incluye un aplicativo informático útil para los investigadores en este campo.

GV: Pues eso es una noticia excelente y tendríamos que ver la posibilidad de traducirlo al inglés y al francés. Nosotros conocemos y tenemos un gran aprecio por toda la obra de Joan Rovira que trabajó con el South Centre también en algunas oportunidades en consultorías. Esta sería la manera, yo creo, de honrar la memoria de Joan Rovira continuando ese trabajo que es fundamental para hacer hoy en día evaluación del impacto de la propiedad intelectual en los países en desarrollo.

Regulación Internacional

¿Cómo afectan las advertencias sobre la seguridad de los medicamentos a la prescripción?

(How do safety warnings on medicines affect prescribing?)

Barbara Mintzes, Ellen Reynolds, Priya Bahri, Lucy T Perry, Alice L Bhasale, Richard L Morrow & Colin R Dormuth
Expert Opinion on Drug Safety, 2022; 21:10, 1269-1273, DOI: 10.1080/14740338.2022.2134342

<https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2134342>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

Tags: advertencias de seguridad, prescripción de medicamentos inseguros, agencias reguladoras

Resumen

Introducción. Muchos efectos adversos de los medicamentos solo se conocen después de su aprobación, por lo que las agencias reguladoras emiten advertencias de seguridad posteriores a la comercialización para que la atención sea más segura. Nuestro equipo evaluó los avisos emitidos por los organismos reguladores nacionales de Australia, Canadá, Dinamarca, Reino Unido y EE UU desde 2007 hasta 2016 inclusive, comparando las decisiones de los reguladores de advertir, sus efectos sobre la prescripción, el conocimiento y las respuestas de los médicos a las advertencias, las políticas reguladoras pertinentes y los estudios de caso específicos.

Temas cubiertos. Basándonos principalmente en nuestro programa de investigación y en una revisión narrativa, este comentario describe la frecuencia con la que los reguladores emiten advertencias de seguridad y sus efectos en la práctica clínica. Encontramos grandes diferencias en las decisiones de advertir, el momento y el contenido de las advertencias. Las recomendaciones de supervisión suelen ser inadecuadas. La estimación más sistemática sugiere una reducción media en la prescripción de alrededor del 6% en comparación con los entornos en los que no se hace la advertencia. Las entrevistas con médicos sugieren que su conocimiento, aceptación y, en ocasiones, su confianza en estas advertencias es limitada.

Opinión de los expertos. Los avisos de seguridad poscomercialización son una intervención importante para mejorar la prescripción y el uso de los medicamentos. Sin embargo, como las advertencias son diferentes, algunos pacientes pueden estar expuestos a una prescripción más arriesgada que

otros. Hay que integrar mejor la información sobre seguridad en la práctica clínica, así como mejorar la transparencia, independencia y participación pública en la toma de decisiones reguladoras.

Puntos importantes del artículo

Las advertencias de seguridad que hacen las agencias reguladoras son una intervención de uso frecuente cuyo objetivo es informar a los médicos y al público de la evidencia que surge durante el periodo de postcomercialización sobre los efectos nocivos graves de los medicamentos y mejorar la seguridad de la prescripción, así como de la atención clínica asociada.

La investigación sobre los avisos emitidos en Australia, Canadá, Reino Unido y EE UU entre 2007 y 2016 pone de relieve que hay grandes diferencias en la decisión de advertir: de 573 preocupaciones de seguridad identificadas para medicamentos disponibles en los cuatro países, 40 (7%) resultaron en advertencias en todos los países incluidos.

Las diferencias en la gobernanza regulatoria en referencia a la comunicación de riesgos posterior a la comercialización, incluyendo la asignación de recursos, la transparencia y la rendición de cuentas para la toma de decisiones, pueden explicar muchas diferencias.

Una evaluación sistemática basada en la población sobre los efectos de las advertencias en el uso de medicamentos encontró una modesta reducción en su uso durante 11 meses (6%), con una gran variación en torno a este efecto medio.

Los estudios de entrevistas sugieren que los médicos podrían considerar que los organismos reguladores no están entre los que

les suelen proveer información clínica, lo que provoca una infrutilización de los consejos clave de seguridad.

Se requiere una mejor integración de la nueva información sobre seguridad en la práctica clínica, así como una mayor transparencia, independencia y participación pública en la toma de decisiones reguladoras.

Cómo lograr disminuir el riesgo del tratamiento experimental (*How to make experimental treatment less of a gamble*)

Alison Bateman-House

The New York Times, 14 de Octubre de 2022

<https://www.nytimes.com/2022/10/14/opinion/experimental-treatment.html>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

Tags: participación en ensayos clínicos, ECA, esclerosis lateral amiotrófica, ELA, tratamiento experimental, FDA, permisos de comercialización, medicamentos inseguros, retirar del mercado productos inseguros, Makena, medicina basada en la evidencia

Ante una enfermedad incurable, muchos están dispuestas a probar cualquier cosa que pueda ayudar. Esto es especialmente cierto cuando una enfermedad cambia profundamente su estilo de vida, como ocurre con la parálisis o la pérdida de memoria, o si puede producir una muerte prematura.

Las personas con estos pronósticos pueden estar más dispuestas que otras a probar tratamientos experimentales, aun sin tener datos sólidos que demuestren que son seguros o que pueden funcionar. En los últimos años, los pacientes y los grupos de defensa de sus derechos han presionado para que el acceso a los ensayos clínicos sea más rápido. En respuesta, la FDA ha establecido programas que aceleran el acceso a nuevos productos médicos para enfermedades graves que carecen de tratamientos eficaces.

La FDA aprobó recientemente un tratamiento para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), un trastorno neurológico mortal, a pesar de las dudas sobre si el fármaco, llamado Relyvrio, prolongará la vida de los pacientes o ralentizará la progresión de su enfermedad. Dado que el fármaco parece seguro, la agencia razonó que "en este caso, dada la naturaleza grave y potencialmente mortal de la ELA y que hay una gran necesidad no cubierta, este nivel de incertidumbre es aceptable". Si los ensayos confirmatorios en curso arrojaran malos resultados, la FDA podría retirar la aprobación del fármaco.

Esto recuerda la controvertida aprobación, por parte de la FDA, del fármaco contra el Alzheimer Aduhelm en 2021, a través de uno de sus programas para acelerar el acceso a nuevos tratamientos, denominado aprobación acelerada. Un comité asesor de la agencia determinó que no había pruebas sólidas de que el fármaco funcionara, pero la FDA le dio luz verde de todos modos, para regocijo de algunos pacientes y de los grupos que los defienden.

Como bioeticista (no remunerada) que asesora a grupos de defensa de los pacientes y a empresas farmacéuticas -incluyendo Amylyx y Biogen, fabricantes de los dos fármacos mencionados- sobre temas relacionados con el acceso a tratamientos experimentales fuera de los ensayos clínicos, entiendo la presión a la que están sometidas las empresas y los organismos reguladores como la FDA, así como la angustia que sienten los pacientes que necesitan tratamiento. Aun así, me preocupa

profundamente lo que observo como tendencia: dar prioridad al acceso a productos médicos no probados frente a la recopilación de evidencia de que funcionan de forma segura.

Si esta tendencia continúa, la gente podría utilizar y pagar cada vez más por productos médicos ineficaces y posiblemente inseguros. En el peor de los casos, podría representar el regreso a una era en la que se producían daños relacionados con los medicamentos por una regulación insuficiente.

Determinar si un producto médico es seguro y eficaz implica hacer un juicio científico y un juicio de valor. Los datos recogidos durante los ensayos clínicos permiten conocer el impacto de un producto en el cuerpo humano y la afección que debe tratar, pero se necesita juicio y discernimiento para decidir si el medicamento es lo bastante seguro o eficaz como para que merezca la pena, habida cuenta de sus posibles efectos secundarios.

No existe un indicador único de que un nuevo producto médico merezca la aprobación de la FDA. Las partes interesadas tienen opiniones diferentes sobre qué pruebas son suficientes. Algunos consideran que los resultados estadísticamente significativos en ensayos clínicos aleatorizados son fundamentales, mientras que otros dan más valor a los testimonios de los pacientes. La FDA tiene el reto de tomar una decisión para todo el país, en medio de estas opiniones divergentes.

Las aprobaciones de la FDA para Relyvrio y Aduhelm se basaron en factores específicos de esos medicamentos y sus usos. Pero ambos casos revelaron que la falta de datos claros sobre su eficacia no disuadió a algunos pacientes de querer tener la oportunidad de probar los fármacos.

Puedo entender el argumento, a nivel emocional, de que cuando se trata de su cuerpo y su vida, debería poder asumir el riesgo que quiera. También existe el convincente argumento de que, en determinadas situaciones, ya se trate de una pandemia que afecta a millones de personas o de una enfermedad rara y devastadora, debería haber un listón más bajo para la presentación de evidencia y una mayor disposición a permitir que la gente asuma riesgos. La idea de que no siempre hay que tener certeza absoluta sobre la seguridad o eficacia de un producto se puso de manifiesto cuando la FDA otorgó la autorización para uso en emergencia a las vacunas y terapias covid-19 (que ya contaban con pruebas sólidas de que funcionaban bien y eran seguras). Esta flexibilidad reguladora puede aliviar una crisis, pero su uso debe ser excepcional.

La medicina basada en la evidencia requiere un sistema riguroso para evaluar los productos médicos. Incluso en momentos de crisis como la pandemia, cuando se acelera el acceso, hay que hacer todo lo posible para garantizar que se siguen estudiando los productos que se introducen rápidamente en el mercado.

Cuando un medicamento recibe la aprobación acelerada de la FDA, el fabricante debe seguir recopilando datos sobre su seguridad y eficacia. Si los datos confirmatorios no son convincentes, el producto puede perder su aprobación. Pero esto no siempre ocurre. Un informe de 2022 de la Oficina del Inspector General del Departamento de Salud y Servicios Humanos descubrió que las aprobaciones aceleradas, que se empezaron a otorgar en 1992, han aumentado significativamente en los últimos años, y más de un tercio de estas solicitudes de fármacos siguen con ensayos confirmatorios incompletos.

Aunque los datos demuestren que un producto no es seguro ni eficaz, la FDA no puede retirarlo rápidamente del mercado. Por ejemplo, el producto para la prevención del parto prematuro Makena recibió la aprobación acelerada en 2011. En octubre de 2020, la FDA propuso retirarlo porque el estudio de seguimiento no pudo verificar su eficacia. No obstante, el fármaco se sigue vendiendo en EE UU, y la agencia se reunirá próximamente para debatirlo.

Está claro que se necesita un mejor proceso.

E19 un enfoque selectivo para recabar datos de seguridad en ensayos clínicos específicos de fase avanzada, previos o posteriores a la aprobación. Guía para la industria. (E19 a selective approach to safety data collection in specific late-stage preapproval or post-approval clinical trials. Guidance for Industry)

FDA, 2022

<https://www.fda.gov/media/163670/download> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(1)*

Tags: ICH, armonización reglamentaria, armonización regulatoria, seguridad de los medicamentos, ensayos clínicos, informar sobre ensayos clínicos, estandarizar solicitudes de comercialización, informar sobre efectos adversos, farmacovigilancia

La misión del Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano (en inglés International Council for Harmonization ICH) es lograr que haya más armonización reglamentaria en todo el mundo para garantizar que se desarrollen y registren medicamentos de gran calidad, seguros y eficaces, y se mantengan de la manera más eficiente posible, en lo que respecta al uso de recursos. Al armonizar las expectativas regulatorias en todo el mundo, las guías de la ICH han reducido sustancialmente la duplicación de estudios clínicos, evitado estudios innecesarios con animales, estandarizando los informes de seguridad y las presentaciones de solicitudes de comercialización, y han contribuido a muchas otras mejoras a la calidad en el desarrollo y fabricación de medicamentos en todas partes del mundo, así como de otros productos que están disponibles para los pacientes.

Para lograr la armonización detallada de carácter técnico y científico con la que se elaboran las guías, la ICH utiliza un proceso basado en el consenso, en el que participan expertos técnicos de las autoridades reguladoras y las partes interesadas de

Un proyecto de ley presentado en marzo en la Cámara de Representantes, la Ley de Integridad de la Aprobación Acelerada, constituye un paso firme para subsanar estas deficiencias y preservar al mismo tiempo las ventajas de la aprobación acelerada. El proyecto de ley exigiría a las empresas farmacéuticas llegar a un acuerdo con la FDA sobre cómo se llevarán a cabo los estudios de seguimiento antes de conceder la aprobación acelerada. Exigiría actualizaciones más frecuentes de los estudios de seguimiento, caducaría automáticamente la aprobación acelerada un año después del plazo acordado para realizar más estudios y agilizaría el proceso de retirada del mercado de los productos ineficaces.

Puede que se requieran más reformas, pero añadir este tipo de rigor contribuirá en gran medida a que médicos, pacientes y aseguradoras confíen más en el sistema y en los tratamientos que aprueban.

Es poco probable que disminuya el deseo de los pacientes de recurrir a tratamientos médicos no probados cuando padecen enfermedades angustiosas. Sin embargo, el acceso a expensas de la recopilación de datos esenciales no es una victoria para los pacientes. La aprobación acelerada es un modelo razonable, pero hasta ahora las salvaguardas han sido en gran medida teóricas. Sólo con cambios podrá cumplirse realmente la promesa de este programa.

la industria. Para los pacientes y para la industria es importante que las agencias reguladoras de todo el mundo se comprometan a adoptar estas guías consensuadas, para poder obtener los beneficios de tener medicamentos seguros, eficaces y de gran calidad. La FDA, como agencia reguladora y fundadora de la ICH, desempeña un papel fundamental en el desarrollo de cada una de las guías ICH, que la FDA adopta y publica como guía para la industria.

El objetivo de esta guía es proveer una orientación armonizada a nivel internacional sobre la práctica de hacer una recopilación selectiva de datos de seguridad que se pueda aplicar a ensayos clínicos específicos de fase avanzada, previos o posteriores a la aprobación. La recopilación selectiva de datos de seguridad se refiere a la recopilación de menos tipos de datos de un ensayo clínico, tras haber considerado exhaustivamente los factores que justificarían dicha estrategia. Al adaptar el método y racionalizar la recogida de datos de seguridad, se podrían hacer ensayos clínicos con mayor eficiencia. Esto puede facilitar la realización de ensayos clínicos de eficacia y seguridad a gran escala con un gran número de participantes y un seguimiento a largo plazo. En todas las circunstancias en que se considere el uso de la recogida selectiva de datos de seguridad, es importante proteger el bienestar de todos los participantes en el ensayo.

En general, las guías de la FDA no establecen responsabilidades

legalmente exigibles. Las guías describen el pensamiento actual de la Agencia sobre un tema y sólo son recomendaciones, a menos que se citen requisitos reglamentarios o legales

específicos. El uso de la palabra "debería" en las guías de la Agencia significa que se sugiere o recomienda algo, pero no se exige.

Guía del Consejo Internacional de Armonización

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (1)

Tags; ICH, infomar sobre protocolos de ensayos clínicos, informar resultados de ensayos clínicos, investigación clínica, protocolo armonizado

El Consejo Internacional de Armonización (ICH) ha publicado un borrador de guía que incluye una plantilla para que los patrocinadores provean información sobre los ensayos clínicos de forma parecida.

Según informa *Regulatory News*, el borrador de guía fue aprobado por la Asamblea de la ICH el 27 de septiembre y sometido a consulta pública el 21 de octubre [1]. La ICH tiene varias guías, pero hasta ahora no se había emitido ninguna para informar sobre los protocolos de ensayos clínicos que fuera "completa, sin ambigüedades, estuviera bien organizada y en consonancia con los principios de calidad en el diseño que se han establecido para las otras guías de la ICH".

Tener una guía es importante porque ahora hay mucha variabilidad en el formato y contenido de los informes de ensayos clínicos, lo que dificulta su evaluación, y la realización de búsquedas. Esta planilla ofrece un formato para el intercambio de datos que sería aceptable para todas las autoridades reguladoras.

Tanto la plantilla como las especificaciones se aplican a los ensayos clínicos que se realicen en todas las áreas de investigación clínica, incluyendo estudios en humanos, exploratorios, confirmatorios y post comercialización.

La plantilla cuenta con un conjunto básico de información para ensayos clínicos denominado "Protocolo electrónico clínico estructurado armonizado (CeSHarP)". Abarca los tipos de letra que se deben utilizar en los protocolos, la numeración de tablas y figuras, así como las abreviaturas aceptables. También incluye un borrador de protocolo.

Las especificaciones técnicas describen los componentes del contenido estructurado, como los campos específicos para la recopilación de datos.

El borrador de guía se encuentra disponible en inglés en este enlace

https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M11_draft_Guide_line_Step2_2022_0904.pdf

Fuente Original

1. Egllovitch JS. ICH releases M11 guideline proposing harmonized template for trial protocols. *Regulatory News*, 25 October 2022 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/10/ich-releases-m11-guideline-proposing-harmonized-te>

América Latina

La regulación del uso de medicamentos en condiciones especiales en Costa Rica

Freddy Arias Mora

Tesis de Doctorado en la Universidad de Murcia (España), 2022

<https://digitum.um.es/digitum/bitstream/10201/124784/1/Tesis%20doctoral%2021-7-22%20%281%29.pdf>

Resumen

El suministro de medicamentos para tratar, prevenir o aliviar una enfermedad es un acto de riesgo. Todos los medicamentos tienen efectos secundarios que varían de acuerdo con muchos factores. Cada prescripción requiere de un adecuado análisis del balance entre el posible riesgo y el beneficio que se espera. Este balance se realiza de forma específica para cada paciente en concreto, sin embargo, es posible realizar valoraciones generales respecto a la seguridad y eficacia de los productos a partir de investigaciones científicas.

Cada país cuenta con organismos reguladores que analizan de manera general para la población el riesgo y otorgan permisos para comercializar los medicamentos. La autorización se brinda sobre la base de estudios clínicos para establecer la seguridad y eficacia de los medicamentos y por medio de pruebas de laboratorio, la calidad del producto.

La autorización, registro sanitario o permiso de comercialización detalla la forma de uso de un medicamento, que incluye indicaciones, patologías para las cuales se puede utilizar, dosis, contraindicaciones, efectos adversos, vía de administración, entre otros. Una vez que se otorga el permiso de comercialización para un tratamiento determinado, este no debería ser empleado para tratar otra enfermedad distinta para la cual fue aprobada, pues representa un riesgo para la salud y vida de los pacientes, ya que no existe evidencia suficiente para garantizar que no afectará negativamente al paciente al darle un uso diferente para el que sí fue investigado y aprobado.

No obstante, para muchas enfermedades o para pacientes específicos, no existe un tratamiento aprobado. Estos pacientes ven comprometida su salud y su vida al no contar con un tratamiento que les ayude a mejorar su calidad de vida.

La utilización de medicamentos ya conocidos, pero en indicaciones para los que no fue aprobado o usar tratamientos en etapa de investigación, suele ser la última esperanza de muchas personas en la actualidad. Conforme este fenómeno se hizo más común, se le denominó suministro de medicamentos en condiciones especiales, que incluye el uso de medicamentos sin registro sanitario, el uso en indicaciones no aprobadas y el uso compasivo.

Esta investigación tiene el objetivo de analizar el régimen jurídico del uso de medicamentos en condiciones especiales en Costa Rica. Además, estudia el papel de cada uno de los actores involucrados y establece la responsabilidad profesional asociada al uso de medicamentos en estas condiciones.

La investigación se basa principalmente en el análisis de documentación emitida por organismos relacionados con la temática, con un enfoque jurídico y especial detalle en aspectos técnicos farmacéuticos. Los términos de uso sin registro, uso off label y uso compasivo de medicamentos se analizan a partir del

planteamiento del concepto aceptado por la doctrina, ejemplos de la práctica clínica y casos judiciales. Lo cual permite contrastar la forma como se utilizan los medicamentos y cómo se regula en los diferentes países.

Se realiza una mención especial al caso de COVID-19 en vista que la falta de tratamientos para tratar el virus generó una gran presión por utilizar medicamentos experimentales, off label, sin registro o por uso compasivo para tratar a las personas enfermas.

Se determinó que, en Costa Rica, existe normativa que regula algunos aspectos relativos a los medicamentos, sin embargo, no son explícitas respecto a los usos especiales, no clarifican terminología y se limitan en mayor medida al uso de medicamentos sin registro sanitario. Este panorama ha generado incongruencias, inconsistencias y confusiones dentro de las instituciones y los profesionales de la salud. Es decir, aún existe un vacío legal que imposibilita una adecuada gestión del uso de medicamentos en condiciones especiales.

Europa

Opinión de los editores de Prescrire: La etifoxina “tal vez no carece de eficacia”: cuando las dudas benefician a las empresas y no a los pacientes

Rev Prescrire 2022; 31 (242): 277

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

Tags: seguridad de los medicamentos, permisos de comercialización, autoridades reguladoras

Los pacientes y los profesionales de la salud esperan que los permisos de comercialización garanticen que el medicamento que ha sido autorizado tenga una eficacia probada frente a un comparador relevante o, al menos, frente a un placebo. También tienen el derecho a esperar que ese permiso garantice que el perfil de efectos adversos del medicamento sea aceptable.

Después de notar las falencias en la evaluación de la *etifoxina* durante muchas décadas, y habiendo reconocido la falta de certeza sobre su eficacia, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) opinó que la empresa no tenía que demostrar que su medicamento fuera eficaz para permanecer en el mercado. Todo lo que necesitaba era que el CHMP no tuviera la certeza de que el medicamento no es eficaz, un principio que beneficia a las empresas y perjudica a los pacientes.

El riesgo conocido de daño hepático y de reacciones de hipersensibilidad graves —que el CMHP reconoció— no importa [1]. Las autoridades europeas de medicamentos han solicitado que la empresa realice otro ensayo clínico “bien diseñado y con potencia suficiente”: los resultados se presentarán en marzo de 2027 [1]. Después de eso, el CHMP volverá a dar su opinión, que podría no favorecer la permanencia en el mercado de la *etifoxina*. Por mucho tiempo, los profesionales de la salud se han guiado por el principio: “Lo primero es no hacer daño” (a los pacientes). Para 2022, parece que las autoridades europeas de medicamentos preferirían “primero no hacer daño” a las farmacéuticas.

Referencias

1. European Commission “Commission implementing decision (...) concerning medicinal products for human use which contain the active substance “etifoxine” + “annexes” 24 March 2022: 17 pages.

Opinión de los editores sobre la evaluación de nivolumab: Se debe insistir en esto

Rev Prescrire 2022; 31 (243): 291

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(1)

Tags: EMA, nivolumab, desempeño de la EMA, resultados de los ensayos clínicos

La EMA publicó su informe de evaluación del *nivolumab* (Opdivo) como tratamiento adyuvante para algunos cánceres de esófago, sin proveer los datos comparativos de mortalidad del ensayo clínico principal que envió la farmacéutica. Se informó la mortalidad para todos los pacientes, pero sin especificar la

mortalidad en cada grupo, es decir, las muertes en el grupo tratado con *nivolumab* frente a las muertes en el grupo placebo. La EMA alegó que los resultados no estaban disponibles en el momento en el que hizo su evaluación, con el pretexto de que los datos eran “inmaduros”, es decir, estaban incompletos, porque el seguimiento fue insuficiente.

Los datos “inmaduros” sobre la mortalidad que estuvieron disponibles para los primeros análisis se basaron en menos muertes que el número especificado en el protocolo para el análisis “definitivo” y, por tanto, son precarios y están plagados de incertidumbre. Los resultados obtenidos después de un seguimiento más largo son más sólidos. A pesar de estas limitaciones, ¿por qué no exige la EMA ver todos los datos disponibles sobre la mortalidad cuando evalúa un antineoplásico? Después habría tenido la opción de publicar estos datos y resaltar la incertidumbre que los rodea.

La mortalidad no es el único criterio de valoración importante en los ensayos clínicos oncológicos, pero es un criterio fundamental, sobre todo para los pacientes. Y los profesionales de la salud y los pacientes pueden tomar decisiones más informadas sobre el tratamiento cuando conocen los datos sobre la mortalidad que se obtienen en los ensayos clínicos comparativos y las limitaciones de esos datos. Cuando las farmacéuticas no envían datos importantes espontáneamente por la razón que sea, la EMA debería insistir en que los envíen, obtenerlos y publicarlos junto con su opinión, para el beneficio de los pacientes.

Reglamento europeo para implementar las actividades de farmacovigilancia

Rev Prescrire 2022; 31 (240): 223

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

Tags: EMA, regulación europea, independencia de la industria farmacéutica, datos de farmacovigilancia

- Una medida para obtener mayor independencia de las empresas farmacéuticas y controlar mejor la calidad y la divulgación de los datos, aunque se requieren más mejoras.

En su respuesta a la consulta pública organizada por la Comisión Europea para la revisión del reglamento de 2012 sobre la implementación de actividades de farmacovigilancia, *Prescrire* consideró que las enmiendas propuestas constituyen una medida para obtener mayor independencia de las empresas farmacéuticas y controlar mejor la calidad y la divulgación de los datos de farmacovigilancia [1]. A manera de recordatorio, en 2011 la ISDB (Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos) y *Prescrire* señalaron las deficiencias de la legislación que regula la farmacovigilancia, sobre todo por los peligros inherentes a delegar un paso tan importante como la detección de señales a las empresas farmacéuticas [2]. Por tanto, *Prescrire* valora que la Comisión Europea haya aprendido de la experiencia adquirida por la EMA y el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee PRAC) experiencia que se refleja en las enmiendas propuestas.

Sin embargo, se necesitan más mejoras. Los organismos reguladores —y no las empresas titulares del permiso de comercialización— deberían controlar a los subcontratistas que realizan actividades de farmacovigilancia. El reglamento propuesto no incluye un marco bien definido que asigne claramente las funciones y responsabilidades, y no hay un control público sólido que cuente con sanciones para los titulares de permisos de comercialización y los subcontratistas en caso de incumplimiento [1].

La participación de las empresas farmacéuticas en la detección de señales es útil. Sin embargo, la Comisión Europea ya no pretende incluirlos en la validación de las señales —un avance bien recibido—, tarea que le corresponderá exclusivamente a las autoridades y agencias de salud. Por lo tanto, es crucial que la EMA y las agencias nacionales cuenten con los recursos humanos y financieros necesarios para monitorear y evaluar los datos [1].

Los estudios posteriores a la autorización —un nuevo requisito que la Comisión solicitó— son una mejora del monitoreo que es bien recibida y se vuelve mucho más importante ahora que la evaluación previa a la autorización es cada vez menos rigurosa. Sin embargo, los resultados de estos estudios deberán aportar datos sobre la eficacia y también sobre los efectos adversos. La información disponible al público debería incluir, por lo menos, los plazos del estudio, la naturaleza de los datos que se recabarán y los protocolos del estudio [1].

Los informes del PRAC, que son mucho más informativos que las escuetas actas de sus reuniones, deberían estar disponibles en línea. Además de este nivel básico de transparencia, se debería permitir que las agencias nacionales publiquen estos informes del PRAC en sus propias páginas web [1].

Referencias

1. “*Prescrire*’s contribution to the European Commission Targeted Stakeholder Consultation on the Amendments to Commission Implementing Regulation (EU) 520/2012 on Pharmacovigilance Activities (TSC/2021/24)” 14 October 2021: 5 pages
2. International Society of Drug Bulletins (ISDB) “Signal detection left to pharmaceutical companies: danger!” 2 November 2011: 8 pages.

Nuevo plan de trabajo de la CE y las agencias reguladoras europeas para impulsar los ensayos clínicos

Pere Íñigo

Diario Médico, 30 de agosto de 2022

<https://www.diariomedico.com/farmacia/industria/empresas/nuevo-plan-de-trabajo-de-la-ce-y-las-agencias-reguladoras-europeas-para-impulsar-los-ensayos-clinicos.html>

Participan la EMA y las agencias de los estados miembros, que buscan fortalecer el entorno de los ensayos manteniendo los estándares actuales.

La iniciativa pretende desarrollar aún más a la UE como centro neurálgico para la coordinación de la investigación clínica.

La Comisión Europea (CE), los Directores de Agencias de Medicamentos (HMA) de los estados miembros y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han publicado el plan de trabajo 2022-2026 [1] de la iniciativa Accelerating Clinical Trials en la UE (ACT EU), cuyo objetivo es impulsar los ensayos clínicos en la UE.

En concreto, la ACT EU, creada en enero de 2022, busca transformar la forma en que se inician, diseñan y ejecutan los ensayos clínicos. Para ello se pretende seguir desarrollando a la UE como centro neurálgico para la coordinación de la investigación clínica, promover el desarrollo de medicamentos de alta calidad, seguros y eficaces, y mejorar la integración de la investigación clínica en los sistemas de salud europeos. La iniciativa fortalecerá el entorno europeo para la realización de ensayos clínicos, manteniendo al mismo tiempo el alto nivel de protección de los participantes en los ensayos, la solidez de los datos y la transparencia que esperan los ciudadanos de la UE.

El plan de trabajo plurianual de la ACT EU se basa en el Reglamento de Ensayos Clínicos [2], que entró en vigor en enero de 2022, y en las actividades de la red regulatoria europea para apoyar los ensayos clínicos. El plan destaca áreas claves como la innovación en ensayos clínicos, las metodologías sólidas y la colaboración entre las partes interesadas. Está estructurado para lograr el cumplimiento de diez acciones prioritarias y se ha preparado a partir de las recomendaciones de la Estrategia de la Red de Agencias Europeas de Medicamentos para 2025 [3] y la Estrategia Farmacéutica para Europa de la Comisión Europea [4].

Para 2023, se marcan varios objetivos y plazos en distintos ámbitos:

- Grandes ensayos clínicos multinacionales. Se busca establecer un proceso de apoyo específicamente dirigido a promotores académicos para hacer de la UE una región más atractiva para realizar investigación clínica.
- Implementación del Reglamento de Ensayos Clínicos, con un enfoque especial en el Sistema de Información de Ensayos Clínicos (en inglés Clinical Trials Information System), las actividades de capacitación del Reglamento y la resolución de problemas que encuentren los promotores de ensayos clínicos.
- Plataforma multisectorial para todas las partes interesadas, que se establecerá en 2023 para facilitar la evolución de los entornos para la realización de ensayos clínicos a través de un diálogo regular entre las citadas partes, incluidos pacientes, profesionales sanitarios y académicos, para encontrar soluciones prácticas que permitan e impulsen el cambio.
- Modernización de las buenas prácticas clínicas. La ACT EU apoyará no solo la adopción sino también la implementación de las directrices revisadas de la UE en tecnologías y diseños de ensayos clínicos.
- Facilitación de métodos innovadores en ensayos clínicos. La iniciativa emitirá una guía sobre ensayos clínicos descentralizados para finales de 2022 y publicará una hoja de ruta metodológica para identificar y priorizar avances claves en los métodos de ensayos clínicos.

Referencias

1. Health Medicines Agencies, European Commission, EMA. ACT EU Multiannual Workplan 2022-2026. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/act-eu-multi-annual-workplan-2022-2026_en.pdf
2. EMA. Clinical Trials Regulation. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-regulation>
3. Heads of Medicines Agencies. European medicines agencies network strategy to 2025. Protecting public health at a time of rapid change. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-union-medicines-agencies-network-strategy-2025-protecting-public-health-time-rapid-change_en.pdf
4. European Commission. Pharmaceutical Strategy for Europe 2020. https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-02/pharma-strategy_report_en_0.pdf

Nota de Salud y Fármacos: Una nota publicada en Regulatory News [1] añade lo siguiente: En el plan de trabajo se incluye mapear los ensayos clínicos y fortalecer la gobernanza, modernizar las buenas prácticas clínicas (BPC), mejorar el análisis de los datos de los ensayos clínicos e introducir reformas para mejorar la seguridad de los ensayos clínicos.

La primera área prioritaria es trazar un mapa del panorama normativo de los ensayos clínicos con los grupos de expertos que trabajan en las diferentes áreas, como el Grupo de Coordinación y Asesoramiento sobre Ensayos Clínicos (CTAG), el Grupo de Coordinación de Ensayos Clínicos (CTCG) y el Grupo de Trabajo de Inspectores de Buenas Prácticas Clínicas (GCP IWG). El objetivo del ejercicio de mapeo es desarrollar una estrategia de gobernanza para coordinar el trabajo realizado por los diferentes expertos y grupos de trabajo sobre los ensayos clínicos.

El plan también se basa en la puesta en marcha del Sistema de Información de Ensayos Clínicos (en inglés Clinical Trials Information System CTIS) para garantizar la "aplicación satisfactoria" del Reglamento de Ensayos Clínicos (CTR). Para ello, hay que utilizar indicadores de rendimiento mensual que den seguimiento al número de patrocinadores que se inscriben en el Sistema de Información de Ensayos Clínicos. La EMA lleva publicando estos indicadores de rendimiento desde enero, y el último informe se publicó el 23 de agosto de 2022.

Los reguladores también piden que en 2023 se desarrolle una plataforma para las múltiples partes interesadas, incluyendo a los pacientes, los profesionales de la salud y los académicos, para evaluar el contexto en que se realizan los ensayos clínicos. Con esto se espera generar un debate más holístico sobre el panorama de la investigación clínica. Este diálogo facilitará la evolución del entorno de los ensayos clínicos ayudando a identificar los principales avances en los métodos, la tecnología y la ciencia de los ensayos clínicos, y encontrando soluciones prácticas que permitan e impulsen el cambio.

Además, el plan de trabajo aborda la necesidad de modernizar las buenas prácticas clínicas para alinearlas con la directriz E6(R2) del Consejo Internacional de Armonización (en inglés International Council of Harmonization ICH). El plan pide que se convoque un evento con las múltiples partes interesadas para elaborar una "directriz receptiva que tenga en cuenta las perspectivas de las partes interesadas y los avances en la tecnología y el diseño de los ensayos clínicos".

El plan también destaca el valor del análisis de los datos de los ensayos clínicos que recoge la Red Europea de Regulación de Medicamentos (REM), aunque admite que "estos datos... son actualmente difíciles de acceder, procesar e interpretar debido a la existencia de múltiples fuentes de datos". Añade que se creará una plataforma de acceso público para los ensayos clínicos de la UE, cuyo desarrollo está previsto para el primer trimestre de 2023.

Para apoyar el plan, los reguladores dijeron que pondrán en marcha una estrategia de comunicación dirigida a diversas partes interesadas, como los expertos en protección de datos, el mundo académico, las pequeñas y medianas empresas, y la evaluación de tecnologías para la salud (en inglés Health Technology Assessment HTA), por ejemplo aparatos, pruebas, medicinas, procedimientos programa, para "recordar a los patrocinadores

que hay que proveer educación para apoyar la aplicación del Reglamento de los Ensayos Clínicos y el uso obligatorio del Sistema de Información sobre los Ensayos Clínicos".

Otros aspectos del plan de trabajo incluyen: consolidar el proceso de gestión de la asesoría científica, facilitar la elaboración y publicación de guías sobre diseños de ensayos complejos, formar a evaluadores de seguridad y definir programas de entrenamiento para apoyar el desarrollo de medicamentos de alta calidad.

Fuente original

1. Eglóbitch JS. EU adopts 10-part workplan to guide the acceleration of clinical trials. Regulatory News| 30 August 2022
<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/8/eu-adopts-10-part-workplan-to-guide-the-accelerati>

Documento con recomendaciones sobre los elementos descentralizados de los ensayos clínicos

(Recommendation paper on decentralised elements in clinical trials)

EMA, HMA, diciembre de 2022

https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-12/mp_decentralised-elements_clinical-trials_rec_en.pdf (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

Tags: ensayos clínicos descentralizados, protección de los participantes, EMA, confidencialidad de la información clínica, integridad de los datos, integridad de la ciencia, EMA, agencias reguladoras

Introducción, ámbito de aplicación y consideraciones generales

Hay una tendencia creciente a que los ensayos clínicos con medicamentos en investigación incluyan cada vez más procedimientos que se realizan fuera del "centro de ensayos clínicos" tradicional, un concepto que se suele denominar descentralización. Además, en los ensayos clínicos también se utilizan cada vez más las herramientas digitales. La pandemia por covid-19 puso de manifiesto la importancia y la utilidad de las herramientas digitales y de los procedimientos descentralizados en la atención médica y en los ensayos clínicos. La guía sobre la gestión de ensayos clínicos durante la pandemia covid-19 incluyó una serie de recomendaciones, entre las cuales figuraban ajustes al proceso de consentimiento informado, la distribución de los ensayos clínicos con productos en experimentación y el monitoreo en circunstancias específicas. Esta guía es específica para la crisis sanitaria por covid-19 en la Unión Europea (UE)/Espacio Económico Europeo (EEE) y será revocada cuando haya consenso en que el brote de covid-19 en la UE/EEE ha concluido.

Ese contexto y las tendencias actuales ponen de manifiesto la necesidad de hacer nuevas recomendaciones que aborden la introducción de elementos descentralizados al realizar los ensayos clínicos en la UE/EEE, independientemente de cualquier crisis sanitaria, y teniendo en cuenta que las guías nacionales existentes son limitadas. El objetivo de este documento de recomendaciones es abordar este requisito. La intención es facilitar el uso de elementos descentralizados en los ensayos clínicos en la UE/EEE. No obstante, se debe garantizar el nivel necesario de seguridad para los participantes en los ensayos, así como la protección de sus derechos y su dignidad. Además, se

debe garantizar la confiabilidad de los datos para su publicación y presentación para la toma de decisiones regulatorias.

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

El documento con las recomendaciones abordará las funciones y responsabilidades del patrocinador y del investigador, el consentimiento informado electrónico, la entrega de los medicamentos en experimentación, los procedimientos que haya que hacer en el domicilio que se relacionen con el ensayo, la gestión de los datos y la supervisión en el entorno de ensayo clínico descentralizado. En el apéndice se ofrece una visión general de las disposiciones nacionales vigentes en cada Estado miembro en relación con estos temas. Cabe señalar que el apéndice de disposiciones nacionales es meramente orientativo, ya que no es factible ofrecer una visión completa de todos los escenarios en que se pueden aplicar elementos descentralizados en un ensayo clínico. Queda a discreción del estado miembro implicado en la evaluación de un ensayo clínico decidir si el uso de determinados elementos descentralizados es aceptable para un ensayo clínico específico. Se anima a los patrocinadores a solicitar asesoramiento científico a través de la Agencia Europea

de Medicamentos [EMA, Grupo de Trabajo de Asesoramiento Científico (SAWP)], o a través de las autoridades nacionales competentes [Asesoramiento Científico Nacional o Nacional simultáneo (SNSA)] en relación con el uso de elementos descentralizados específicos, especialmente sobre elementos descentralizados para los que la experiencia y la evidencia de su impacto pueden ser limitadas. Los promotores también pueden solicitar un dictamen consolidado para cuestiones normativas de impacto general no relacionadas con un ensayo específico a través del Grupo de Coordinación de Ensayos Clínicos (CTCG).

Este documento de recomendaciones se generó como parte de la acción prioritaria 8 "Orientaciones metodológicas" de la

iniciativa ACT EU de la Comisión Europea (CE), los Directores de las Agencias de Medicamentos (Heads of Medical Agencies HMA) y la EMA. Se redactó en colaboración con el Grupo de Coordinación de Ensayos Clínicos (Clinical Trials Coordination Group CTCG) de los directores de medicamentos, el Grupo de Expertos en Ensayos Clínicos (CTEG) de la Unión Europea y el Grupo de Trabajo de Inspectores de Buenas Prácticas Clínicas de la EMA (GCPIWG). Incluye amplias perspectivas de la Red Europea de Regulación de Medicamentos (REM), así como perspectivas de representantes de pacientes y profesionales de la salud. Dado el rápido avance en el campo de los ensayos clínicos descentralizados, se espera que el documento evolucione a medida que se adquieran nuevos conocimientos y experiencias.

Grupos de salud lanzan la alarma ante el plan de la EMA de ocultar los protocolos de los ensayos clínicos

(Health groups sound alarm over EMA plan to hide clinical trial protocols)

Till Bruckner

Transparimed, Octubre 16, 2022

<https://www.transparimed.org/single-post/ema-ctis-clinical-trial-protocols>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Regulatoras 2023; 26(1)*

Tags: EMA, regulación de ensayos clínicos, transparencia, protocolos de ensayos clínicos, acceso a la información, coherencia institucional, Unión Europea, transparencia en los ensayos clínicos

Once grupos dedicados a la salud advirtieron en octubre (2022) que el plan de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) de impedir el acceso a los protocolos de los ensayos clínicos hasta cinco años después de su finalización "es inaceptable y no redundante en interés de la ciencia, los pacientes o el fomento de la innovación médica".

Un documento de consulta de la EMA publicado en 2022 reveló los planes [de la Agencia] para permitir que las empresas farmacéuticas aplacen la publicación de los protocolos de los ensayos clínicos de fase II y fase III hasta cinco años después de su finalización. A modo de contraste, las empresas tendrían que hacer públicos los resultados resumidos de dichos ensayos en el registro europeo de ensayos en el plazo de tan sólo un año.

La carta [de los grupos dedicados a la salud] advierte que:

"Si la EMA persiste en este planteamiento, los investigadores médicos, los que hacen revisiones sistemáticas y los organismos de salud pública de todo el mundo se encontrarán en una situación profundamente absurda. Podrán acceder rápidamente a un resumen de los resultados de los ensayos europeos de medicamentos, pero no podrán analizar con precisión cómo se generaron esos resultados."

"No se trata de una cuestión trivial. Los investigadores necesitan acceder a información detallada sobre el diseño de los ensayos, incluyendo las medidas adoptadas para minimizar los sesgos, los métodos estadísticos y los regímenes de dosificación, a fin de interpretar plenamente sus resultados."

"[El Reglamento sobre ensayos clínicos de la UE] no contiene ninguna disposición que pueda servir de base para retrasar la publicación de protocolos."

"Al contrario, éste establece claramente que 'la información de la base de datos de la UE debe ser pública, a menos que razones específicas requieran que una parte de la información no se deba publicar'".

La carta insta al Consejo de Administración de la EMA (*EMA Management Board*) a "ordenar a la agencia que divulgue en el Sistema de Información de Ensayos Clínicos [*Clinical Trials Information System* o CTIS] los protocolos, sin censurar, de los ensayos clínicos de fase II y fase III cuando publiquen los resultados resumidos de los ensayos relacionados en el sistema (CTIS)".

Tilly Metz, miembro del Parlamento Europeo, dijo: "La transparencia de los protocolos de ensayos clínicos es clave para fomentar la investigación en Europa. ¡Este retraso es perjudicial!; pido a la EMA que revise su decisión".

La carta firmada se puede leer aquí:

<https://www.transparimed.org/single-post/ema-ctis-clinical-trial-protocols>

Se puede comentar que en los últimos años, la EMA se ha esforzado por mejorar la información sobre los ensayos clínicos y ha conseguido que se haga pública una cantidad sin precedentes de resultados de ensayos. En este contexto tan positivo, la idea de ocultar los protocolos de investigación subyacentes es sencillamente extraña. Esperamos que la agencia reconsidere este paso en falso, y publique los protocolos de los ensayos de acuerdo con la letra y el espíritu de la Regulación de Ensayos Clínicos.

La agencia reguladora francesa está siendo investigada por un medicamento para la tiroides

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (1)

Tags: Merck, Levothyrox, cambio de formulación eventos adversos, hipotiroidismo, informar sobre cambios de formulación, ANSM

Statnews y Reuters [1,2] han informado que la agencia reguladora francesa (ANSM) está siendo investigada por no haber informado adecuadamente sobre el tratamiento para la tiroides de Merck (Levothyrox). El conflicto se inició hace cinco años, cuando la nueva formulación del producto empezó a generar efectos adversos (pérdida de memoria, aumento de peso y palpitaciones) entre los hipotiroideos que lo consumieron. La nueva formulación había eliminado la lactosa. Unos meses antes Merck había tenido que retirar otra formulación del mismo producto.

Merck dijo que su producto era bioequivalente al original, afirmó que contenía los mismos ingredientes activos, y que había hecho los cambios a solicitud de la agencia reguladora francesa.

Unas 300.000 personas firmaron una petición dirigida a Merck para que volviera a comercializar la versión original, y el gobierno francés los apoyó.

En 2018, la agencia reguladora dijo que el medicamento era de buena calidad, pero no divulgó los datos de bioequivalencia y tampoco lo hizo Merck. Merck fue acusada en juicios civiles de no facilitar información suficiente sobre el cambio de formulación.

A principios de 2022, el más alto tribunal francés confirmó una sentencia que condenaba a Merck a pagar US\$982 a cada una de las más de 3.300 personas con problemas de tiroides. En octubre 2022, un juez dictaminó que también se debía abrir una investigación a la empresa por la forma en que informó sobre el medicamento. En aquel momento, un abogado de Merck dijo a Reuters que cooperaría con las autoridades, pero que la investigación no se refería a la nueva fórmula.

Los pacientes hipotiroideos acusan a la ANSM de no haber comunicado que tenían que modificar la dosis de la nueva formulación, con lo que se hubieran evitado los eventos adversos.

En un comunicado, la ANSM insistió en que "nunca ha negado las dificultades que han experimentado algunos pacientes durante el cambio a la nueva fórmula de Levothyrox, y trabaja cada día por la seguridad y la salud de los pacientes... La ANSM contribuirá plenamente a establecer la verdad, pero refuta enérgicamente las acusaciones vertidas contra ella porque no se ha cometido ningún delito penal".

Fuente Original

1. Silverman, Ed. France's drug regulator is under investigation for its handling of a thyroid drug. Statnews, 6 de diciembre de 2022.
2. Reuters. French drug agency says under investigation over thyroid drug, 6 de diciembre de 2022
<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/french-drug-agency-says-under-investigation-over-thyroid-drug-2022-12-06/>

La Agencia Reguladora del Reino Unido (MHRA) actualiza la guía sobre la intercambiabilidad de los biosimilares

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (1)

Tags: biosimilares, biosimilares intercambiables, intercambiar con el producto de referencia, MHRA

Regulatory News informa que la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency MHRA) ha actualizado su guía 2021 sobre biosimilares para permitir la intercambiabilidad entre biosimilares del mismo producto de referencia [1].

Según la guía: "Una vez autorizado, un producto biosimilar se considera intercambiable con su producto de referencia, lo que significa que un prescriptor puede elegir el medicamento biosimilar en lugar del producto de referencia (o viceversa) y esperar obtener el mismo efecto terapéutico. Del mismo modo, un biosimilar se considera intercambiable con otro biosimilar del mismo producto de referencia".

Consecuentemente, los prescriptores, tras llegar a un acuerdo con los pacientes, pueden pasar de un producto biosimilar a otro. Tanto el prescriptor como el paciente deben conocer la marca del producto recibido.

La MHRA también subraya que todos los medicamentos biológicos, incluyendo los biosimilares, deben prescribirse por su nombre comercial.

Las empresas de biosimilares deben tener en cuenta que el producto de referencia tiene que estar autorizado en el Reino Unido o en la UE a través de los procedimientos centralizados, descentralizados o de reconocimiento mutuo entre la UE y el Reino Unido.

"Para utilizar un producto de referencia no británico en estudios clínicos, se deben aportar pruebas de que el producto de referencia no británico es representativo del producto de referencia británico, con información adecuada... o datos analíticos puente", escribió la MHRA. Los productos de referencia no británicos deben estar autorizados y proceder de un país con normas científicas y reglamentarias similares (ejemplos serían: UE / EEA, Suiza, EE UU, Canadá, Australia, Japón)".

La guía profundiza en cuestiones como qué se debe incluir en una solicitud de comercialización de un biosimilar, hace algunas consideraciones sobre ensayos clínicos y no clínicos, describe los requisitos para el etiquetado /ficha técnica del producto, y discute

la gestión de riesgos y la trazabilidad del producto cuando llegue al mercado.

La nueva guía está disponible en este enlace

<https://www.gov.uk/government/publications/guidance-on-the-licensing-of-biosimilar-products/guidance-on-the-licensing-of-biosimilar-products>

Fuente Original

1. Al-Faruque. MHRA updates biosimilar guidance to allow interchangeability between products. Regulatory News, 7 de noviembre de 2022. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/11/mhra-updates-biosimilar-guidance-to-allow-intercha>

EE UU y Canadá

Información sobre los estudios confirmatorios de los medicamentos que han recibido la aprobación condicional de Health Canada: Un estudio transversal

(Information about confirmatory studies required for new drugs conditionally approved by Health Canada: A cross-sectional study)

J. Lexchin

PLoS ONE 2022; 17(10): e0276672.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276672> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(1)

Tags: aprobación acelerada, Health Canada, aprobación condicionada, NOC, estudios confirmatorios, retrasos en los estudios confirmatorios, incluir diseño de ensayos en la Notificación, mejorar la información en la Notificación

Antecedentes. Health Canada aprueba condicionalmente los medicamentos a través de su política de Notificación de Cumplimiento con Condiciones (NOC/c) (*Notice of Compliance with conditions*). Según esta política, las Notificaciones que califican enumeran los estudios confirmatorios que se deben realizar para confirmar la eficacia del fármaco. Este estudio analiza la información que se influye en las Notificaciones sobre la metodología los estudios confirmatorios y la distribución demográfica de los participantes. También compara el tipo de resultados (indirectos o clínicos) que se utilizaron para aprobar los fármacos con los criterios de valoración propuestos para los estudios confirmatorios.

Métodos. Se obtuvo una lista de medicamentos aprobados a través de la política NOC/c y las respectivas Notificaciones de dos publicaciones anteriores, así como del sitio web NOC/c de Health Canada. Se registraron y contabilizaron los datos demográficos de los pacientes y la metodología de los estudios confirmatorios descritos en las Notificaciones. El resultado primario utilizado para aprobar los nuevos fármacos se obtuvo a partir de los resúmenes en los que se basó la decisión (*Summary Basis of Decision*) del sitio web de Health Canada y se comparó con los criterios de valoración mencionados en las Notificaciones.

Resultados. Desde el momento en que se aprobó el primer fármaco bajo el programa NOC/c en julio de 1998 hasta el 18 de mayo de 2022, se han aprobado 78 fármacos utilizando una NOC/c. No se pudo encontrar la Notificación para tres de los fármacos o incluían muchas tachaduras, las 75 Notificaciones restantes describieron 154 estudios (mediana de 2 estudios por notificación, rango intercuartílico 1,3). El resultado, la

aleatorización y el cegamiento no se pudieron determinar para ninguno de los estudios en 43 (57,3%) de las Notificaciones, 36 (48,0%) y 42 (56,0%) respectivamente.

Ningún estudio informó sobre la distribución de hombres y mujeres, y el número de participantes se informó en 23 (14,9%) estudios. El tiempo previsto de finalización de los estudios estaba disponible en 36 (23,4%) de 154 y la información para identificar los estudios estaba presente en 77 (50,0%), ausente en 23 (14,9%) y poco clara en 26 (16,9%). Se utilizaron resultados indirectos para aprobar 54 (84,4%) de los 64 fármacos. Ocho (14,8%) estudios confirmatorios para estos 54 fármacos utilizaron resultados clínicos, 15 (27,8%) utilizaron resultados indirectos y para 31 (57,4%) eran desconocidos. En el caso concreto de los fármacos oncológicos, 44 se aprobaron en base a criterios de valoración indirectos y uno con un resultado clínico. Ocho (18,2%) de los 44 fármacos oncológicos aprobados con resultados indirectos contaban con estudios confirmatorios que utilizaron resultados clínicos, 14 (31,8%) utilizaron criterios indirectos y para 22 (50,0%) no se pudo determinar el criterio de valoración. El ensayo confirmatorio del único fármaco oncológico aprobado en base a un resultado clínico utilizó un resultado indirecto.

Discusión. Las Notificaciones contienen poca información sobre la metodología y sobre los datos demográficos de los pacientes que deberán participar en los estudios confirmatorios. Los estudios confirmatorios para validar la eficacia de fármacos aprobados inicialmente utilizando resultados indirectos, siguieron utilizando criterios de valoración indirectos una tercera parte de las veces. Health Canada debería desarrollar una plantilla que incluya la información que se debe incluir en las Notificaciones sobre los estudios confirmatorios, y replantearse el uso de estudios confirmatorios que utilizan resultados indirectos. Todos los datos fueron recopilados por una sola persona, lo que podría haber introducido sesgos involuntarios.

El Comisionado de la FDA habla sobre sus prioridades

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)

Tags: Califf, desinformación vacunas covid, aprobación acelerada, ensayos clínicos fuera de EE UU, reclutar participantes en EE UU, ensayos clínicos oncológicos

A principios de enero tuvo lugar la reunión de JP Morgan en San Francisco, California. Endpoints [1] informa que el Comisionado de la FDA, Robert Califf se dirigió a la audiencia y describió sus prioridades: profundizar sobre la desinformación en torno a las vacunas, reformas a la aprobación acelerada y la globalización de los ensayos clínicos

En cuanto a la desinformación sobre las vacunas, Califf dijo que del 10% de la población estadounidense cree erróneamente que estas vacunas llevan chips para monitorearlos.

Según Califf, la nueva ley de gastos permitirá que la FDA pueda ayudar más a los patrocinadores de medicamentos nuevos para que verifiquen o refuten los beneficios de las aprobaciones aceleradas. Su mensaje a las empresas biofarmacéuticas fue que cuanto antes consideren iniciar ensayos de confirmación para sus aprobaciones aceleradas, "mejor les irá".

Las nuevas tarifas para los usuarios, permitirán contratar a más personal y el centro responsable de los productos biológicos podrá abordar las terapias celulares y génicas mejor que nunca. Se espera que este centro pueda trabajar con las empresas durante las primeras etapas del desarrollo de estos productos.

Advirtió a las empresas que no ocultaran información; y que, si bien está a favor de la globalización de los ensayos clínicos, en la unidad de oncología hay mucho malestar porque para ahorrar dinero las empresas solo reclutan en los países de bajos ingresos, y los resultados de esos ensayos podrían no ser aplicables a la

población estadounidense. "No es bueno ni para nuestra economía ni para nuestra seguridad nacional", afirmó Califf.

Endpoints [1] también informa que en noviembre de 2022, Califf y Pazdur, responsable de la unidad de oncología de la FDA, debatieron el tema en otro acto celebrado en Washington, DC, y Pazdur señaló que a veces las empresas hacen los ensayos fuera de EE UU por cuestión de costo, lo que "puede ser razonable", pero "uno de mis problemas" surge cuando las empresas utilizan ensayos realizados en un solo país, donde pueden probar el producto en investigación frente a una terapia inferior, algo que no sería ético en EE UU ... "y debemos asegurarnos de que los pacientes no sean considerados mercancías", añadió Pazdur.

El comisionado se lamentó de la publicidad dirigida al consumidor, pero admitió que no podría cambiar eso.

En cuanto a la relación entre la FDA y Biogen y su impacto en la aprobación de lecanemab, Califf dijo durante una entrevista con Stat sobre la que informa Zachary Brennan [1], que sigue apoyando a Billy Dunn, jefe de la oficina de neurociencia de la FDA, y a otras personas que estuvieron en el centro de la controversia con Biogen. Aunque no comentó por qué el lecanemab no se sometió a revisión por un comité asesor antes de su aprobación acelerada, también dijo que permanecieran atentos porque lecanemab podría recibir la aprobación regular a finales de este año.

Fuente Original

1. Brennan, Zachary. FDA commissioner calls for more onshoring of clinical trials Endpoints, 10 de enero de 2023 <https://endpts.com/fda-commissioner-calls-for-more-onshoring-of-clinical-trials/>

Retrasos en los ensayos confirmatorios de productos autorizados por la FDA por la vía acelerada generan preocupación*(Delays in confirmatory trials for drug applications granted FDA's accelerated approval raise concerns)*

OIG, septiembre de 2022 OEI-01-21-00401

<https://oig.hhs.gov/oei/reports/OEI-01-21-00401.pdf>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(1)*

Tags: FDA, EE UU, aprobación acelerada de medicamentos, ensayos clínicos confirmatorios, incumplimiento de patrocinadores de ensayos clínicos, falta de eficacia de agencias reguladoras, medicamentos con eficacia no comprobada, gasto en medicamentos con beneficio clínico no verificado.

Por qué hicimos este estudio

La aprobación de aducanumab (Aduhelm), un fármaco para tratar la enfermedad de Alzheimer, por parte de la FDA en 2021 suscitó inquietud acerca de la vía de aprobación acelerada de la agencia. Posteriormente, la Oficina del Inspector General del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE UU (HHS-OIG) anunció que evaluaría dicha vía de aprobación acelerada. En este documento ofrecemos un panorama general de los ensayos confirmatorios, dada la preocupación existente por (1) el hecho de que los patrocinadores de las solicitudes de comercialización que reciben la aprobación acelerada no

completan los ensayos confirmatorios que exige la ley en los plazos previstos, y (2) por la laxitud de la FDA en la supervisión de los ensayos.

La vía de aprobación acelerada permite que la FDA autorice, antes de que se hayan completado los ensayos confirmatorios, la comercialización de algunos medicamentos para tratar enfermedades graves o potencialmente mortales que, comparados con los tratamientos existentes, ofrecen un beneficio terapéutico significativo a los pacientes. Para obtener la aprobación por esta vía, los patrocinadores deben demostrar que los productos cumplen las mismas normas de seguridad y eficacia que exige la FDA a los medicamentos que se aprueban por la vía tradicional. Sin embargo, se pueden basar en criterios de valoración sustitutivos o indirectos, es decir no necesitan demostrar que aportan beneficio clínico antes de recibir la aprobación, sino únicamente que es razonablemente probable que aporten un

beneficio clínico. La legislación federal autoriza a la FDA a exigir que los patrocinadores realicen ensayos confirmatorios para verificar que los medicamentos aportan el beneficio clínico previsto. Normalmente, los patrocinadores hacen estos ensayos cuando los medicamentos ya están comercializados y los deben concluir dentro de un plazo acordado entre la FDA y el patrocinador. En determinadas circunstancias, la FDA puede retirar la aprobación acelerada de un producto, por ejemplo, si el ensayo confirmatorio no verifica el beneficio clínico previsto; o los patrocinadores pueden retirar voluntariamente el medicamento del mercado.

Cómo realizamos este estudio

- Analizamos los datos incluidos en las solicitudes de aprobación acelerada de los medicamentos que fueron aprobados por el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (*Center for Drug Evaluation and Research* o CDER) de la FDA, desde que se inició el uso de esta vía en 1992 hasta diciembre de 2021.
- En mayo de 2022, recopilamos los datos más recientes que estaban disponibles en la base de datos públicos de la FDA: “Compromisos Posteriores a la Comercialización” (*FDA's Postmarketing Commitments Database*).
- También realizamos entrevistas estructuradas con personal de la FDA.
- Usamos datos de facturas para calcular cuánto gastaron las Partes B, C y D de Medicare entre 2018 a 2021 en los medicamentos que habían recibido la aprobación acelerada pero cuyos ensayos confirmatorios no se completaron dentro del plazo establecido originalmente, limitamos nuestro análisis a todos los Códigos Nacionales de Medicamentos y los códigos de diagnóstico ICD-10 correspondientes que estaban asociados con las indicaciones del medicamento que recibieron la aprobación acelerada.
- Realizamos un análisis paralelo utilizando datos del Sistema de Información Estadística de Medicaid Transformado (*Transformed Medicaid Statistical Information System - TMSIS*).

Lo que encontramos

Desde que se empezó a utilizar la vía de aprobación acelerada en 1992, el número de solicitudes que el CDER de la FDA ha procesado a través de la vía acelerada ha estado aumentando constantemente. Se aprobaron 278 entre 1992 y el 31 de diciembre de 2021. De las 278 solicitudes de aprobación acelerada aprobadas, 104 cuentan con ensayos confirmatorios incompletos. De esas 104, el 34% (35 de 104) están pendientes de presentar resultados de al menos un ensayo, no han cumplido con los plazos establecidos. Y los patrocinadores de cuatro solicitudes de aprobación acelerada de medicamentos están muy atrasados en la presentación de los ensayos confirmatorios: desde más de 5 años hasta casi 12 años después de sus fechas de conclusión originales, la FDA ya está abordando este problema. Además, desde que se empezó a utilizar esta vía, el 13% de los productos que recibieron la aprobación acelerada de medicamentos han sido retirados del mercado, la mitad de ellos desde enero de 2021.

Finalmente, estimamos que Medicare y Medicaid gastaron más de US\$18.000 millones entre 2018 y 2021 en los 18 medicamentos que corresponden a las 35 solicitudes de comercialización de medicamentos que recibieron la aprobación acelerada sin haber completado los ensayos confirmatorios y cuyo plazo para terminarlos era previo al 5 de mayo de 2022.

Conclusión

La vía de aprobación acelerada es esperanzadora para los pacientes que enfrentan enfermedades graves para las que no existen tratamientos adecuados. En el mejor de los casos, los patrocinadores completan los ensayos confirmatorios con prontitud y aportan evidencia que confirma los beneficios clínicos de los medicamentos. En esos casos, la FDA permite que los pacientes accedan a medicamentos que pueden ayudarles y Medicare y Medicaid pagan por ellos. Sin embargo, por diversas razones, los patrocinadores no siempre completan los ensayos confirmatorios con prontitud. Esto puede provocar que los medicamentos permanezcan en el mercado -y se administren a los pacientes- durante años sin que se haya verificado el beneficio clínico previsto. Las aseguradoras -incluyendo Medicare y Medicaid- pagan miles de millones por tratamientos cuyo beneficio clínico no se ha verificado. Garantizar que la FDA tenga las herramientas para administrar eficazmente la vía de aprobación acelerada es crucial para que la FDA pueda cumplir su misión de proteger la salud pública garantizando la seguridad y la eficacia de los medicamentos y de los productos biológicos para humanos.

Lo que se pierde cuando se aprueban medicamentos de eficacia no demostrada (*What we lose when we approve unproven drugs*)

Judith Garber

Lown Institute, 6 de noviembre de 2022

<https://lowninstitute.org/what-we-lose-when-we-approve-unproven-drugs/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (1)*

Tags: Makena, parto prematuro, estudios confirmatorios, gasto en medicamentos inútiles, malversación en medicamentos, ELA, aprobación acelerada, tratamiento oncológico, comenzar ensayos confirmatorios antes de aprobación acelerada, Covis, retirar medicamentos del mercado, agentes inmuno-oncológicos PD-1/L1, Pepaxto, Copiktra, inhibidores PI3K

El mes pasado, un comité de expertos de la FDA votó 14 a 1 a favor de recomendar a la FDA que retirara del mercado a Makena (Caproato de 17-hidroxiprogesterona, una hormona sintética que previene los partos prematuros), ya que no demostró beneficios en el ensayo posterior a su comercialización.

En EE UU, el parto prematuro (definido como aquel que se produce antes de las 37 semanas) afecta a uno de cada diez embarazos y fue responsable del 16% de las muertes infantiles en 2020. Sin embargo, hay grandes disparidades raciales. Según los CDC, la tasa de nacimientos prematuros entre las mujeres negras fue del 14,8% en 2021, mucho más alta que la tasa entre las mujeres blancas (9,5%) o hispanas (10,2%).

Dadas las devastadoras consecuencias del nacimiento prematuro, existe la tentación de querer adoptar cualquier medida posible para solucionarlo. Si existe la posibilidad de que un medicamento pueda reducir los nacimientos prematuros y las disparidades raciales en la mortalidad y discapacidad infantil, ¿no deberíamos aprovechar la oportunidad? Quienes aprueban fármacos para enfermedades graves no son inmunes al deseo de estar esperanzados en encontrar un tratamiento para estas enfermedades; es lo que impulsó la aprobación del reciente fármaco contra la ELA (Esclerosis Lateral Amiotrófica), por ejemplo.

Pero el caso del Makena muestra cómo la lógica de "¿Qué tenemos que perder?" se desmorona al analizar la evidencia. Desde su aprobación hasta su retirada, la historia de Makena muestra algunos de los principales problemas del proceso de aprobación de medicamentos de la FDA.

¿Qué es Makena?

Makena está compuesta de una hormona sintética llamada caproato de hidroxiprogesterona que se desarrolló por primera vez en los años 50. Durante décadas, los médicos pensaron que el fármaco podría reducir los nacimientos prematuros, pero no había evidencia de que funcionara. Bristol-Myers Squibb (BMS) comercializó el fármaco bajo la marca Delalutin hasta que la FDA publicó una advertencia en los años 70 sobre su falta de eficacia y fiabilidad, y BMS lo retiró del mercado.

Un ensayo clínico realizado en 2003 volvió a exponer a la hormona al escrutinio del público. El Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano realizó un ensayo clínico aleatorizado con caproato de hidroxiprogesterona en mujeres con antecedentes de parto prematuro espontáneo. Encontraron una diferencia significativa en los índices de partos prematuros y de bajo peso al nacer, aunque no hubo diferencias en la mortalidad o morbilidad infantil.

Esto parece prometedor, pero los investigadores observaron algunas cuestiones metodológicas preocupantes. Por un lado, el grupo placebo tenía un mayor índice de partos prematuros antes del ensayo, lo que indica que la aleatorización no se hizo correctamente. Otro problema fue que una gran parte de los participantes en el ensayo procedían del mismo centro de investigación, por lo que los resultados del estudio podrían haberse visto afectados por factores de confusión (es decir, que algo particular de esa zona estuviera determinando los resultados, y no el efecto del medicamento). La revisión estadística de la FDA notó estas limitaciones y concluyó que la evidencia no eran lo suficientemente sólida como para aprobar Makena en base a un solo estudio.

Aprobación acelerada

A pesar de estas preocupaciones, K-V Pharmaceuticals (propietaria de Makena en ese tiempo) consiguió que el compuesto se aprobara en 2011 a través del proceso de aprobación acelerada de la FDA. La aprobación acelerada permite dar luz verde a medicamentos sin evidencias de que puedan mejorar los resultados clínicos de forma significativa, siempre y cuando demuestren su efectividad en un "criterio de valoración indirecto" (una medida que tiene "una probabilidad razonable de predecir el beneficio clínico").

En el caso de Makena, el medicamento se aprobó en base a una disminución del número de partos que se produjeron antes de las 37 semanas, un criterio de valoración indirecto de la mortalidad infantil asociada al nacimiento prematuro. La empresa tuvo que realizar un ensayo clínico "confirmatorio" para asegurarse de que el medicamento era realmente efectivo.

Llegamos a 2019, cuando se publicaron los resultados del nuevo ensayo. El ensayo de PROLONG no mostró diferencias significativas en la frecuencia de partos prematuros ni en la mortalidad infantil entre quienes utilizaron Makena. En 2020, un panel asesor de la FDA votó a favor de retirar Makena del mercado, pero Covis Pharma, el nuevo propietario del medicamento respaldado por capital privado, exigió una audiencia con la FDA antes de retirarlo. Esa audiencia no tuvo lugar hasta octubre de 2022.

¿Qué está en juego?

Entre el tiempo que tomó llevar a cabo el ensayo de seguimiento y la demora en realizar la audiencia, Makena estuvo en el mercado durante 11 años. Eso es más de una década de tratar a las embarazadas con un medicamento con beneficios poco claros.

También supone un gran costo para el sistema. Aunque el caproato de hidroxiprogesterona se desarrolló por primera vez hace 80 años, después de que la FDA lo aprobara, K-V pharmaceuticals aumentó el precio de Makena 75 veces por encima del precio genérico. Desde 2018, Medicaid, que cubre aproximadamente la mitad de todos los nacimientos en EE UU, gastó US\$700 millones en el medicamento. Los defensores de los consumidores han señalado que estos US\$700 millones podrían haberse utilizado en otras intervenciones para mejorar los resultados del parto, como en la financiación de centros de nacimiento y la capacitación de los profesionales médicos en competencia cultural.

Makena es solo un ejemplo del despilfarro que generan los fármacos que no han mostrado evidencia de tener un impacto clínico y que se autorizan mediante la vía de aprobación acelerada. Según un informe reciente de la Oficina del Inspector General, Medicare y Medicaid gastaron más de US\$18.000 millones entre 2018 y 2021 en medicamentos aprobados por la vía acelerada con ensayos de seguimiento incompletos que han sobrepasado el plazo establecido.

¿Y ahora qué?

El intento desesperado de Covis de pedir una audiencia no funcionó, pero eso no significa que Makena vaya a salir del mercado inmediatamente. La FDA deliberará durante unos meses

antes de decidir si retira el fármaco. La historia del Makena ofrece una importante lección para la FDA y el proceso de aprobación de medicamentos:

Podríamos ahorrar mucho tiempo y dinero asegurándonos de que la evidencia respalda la aprobación de los medicamentos antes de dejar que se comercialicen, en lugar de aprobarlos y esperar a tener la evidencia. El caso de Makena no es una excepción entre los medicamentos aprobados a través de la vía acelerada que más tarde resultan ineficaces. Un estudio de 2019 descubrió que de 93 indicaciones de medicamentos contra el cáncer que obtuvieron la aprobación acelerada, solo 19 (20%) habían completado los ensayos clínicos confirmatorios que demostraron un beneficio en la supervivencia general. El caso del Makena debería instar a la FDA a elevar los estándares de la evidencia que se debe presentar para obtener la aprobación acelerada.

Puede leer más sobre el caso de Makena en Boletín Fármacos: Políticas 2023; 26 (1). Arnold Ventures ha publicado un documento que incluye recomendaciones para mejorar el programa de aprobación acelerada de la FDA. Está disponible en inglés en <https://craftmediabucket.s3.amazonaws.com/uploads/AV-AcceleratedApprovalIssueBrief-v4.pdf>

Nota de Salud y Fármacos. A continuación resumimos tres artículos, uno de ellos discute otros productos oncológicos que recibieron la aprobación acelerada y han sido retirados voluntariamente del mercado o están en la mira de la FDA; el segundo presenta el caso de un medicamento contra el cáncer que fracasó en los estudios confirmatorios, pero que la FDA quiere que permanezca en el mercado (lo que contrasta con el caso de Makena); y el tercero se refiere a la aprobación de un medicamento para la esclerosis lateral amiotrófica (Relyvrio de Amylyx) después de que la empresa se comprometiera a retirar el medicamento si fracasaba en los ensayos confirmatorios.

Angus Liu [1] afirma que el departamento de oncología de la FDA ha endurecido sus medidas en torno a las aprobaciones aceleradas y ha insistido en que las empresas presenten datos de supervivencia global para que sus productos permanezcan en el mercado. La presión de la FDA ha logrado que algunas empresas retiren voluntariamente las indicaciones problemáticas, por ejemplo, Merck, BMS, AstraZeneca y Roche retiraron varias indicaciones de sus agentes inmuno-oncológicos PD-1/L1, como las del cáncer de mama triple negativo, el cáncer de pulmón microcítico y el cáncer de vejiga, entre otras.

Ahora hay dos inhibidores de la PI3K que están en la mira de la FDA. Copiktra de Secura Bio y Pepaxto, la primera terapia de Oncopeptidos contra el cáncer hematológico. Copiktra se utiliza en el tratamiento de tercera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) y del linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL), y Pepaxto se utiliza junto con la dexametasona en el tratamiento de quinta línea del mieloma múltiple. Los ensayos confirmatorios de ambos fármacos han aportado datos preocupantes sobre su efecto en los pacientes.

Oncopeptidos había decidido retirar voluntariamente Pepaxto del mercado estadounidense en octubre de 2021, pero cambió de opinión en enero 2022, tras volver a analizar los datos de supervivencia del estudio de Fase 3 OCEAN. En el análisis

original de los datos de OCEAN, la combinación de Pepaxto con dexametasona se asoció a un aumento del 10% del riesgo de muerte en comparación con Pomalyst y dexametasona, en un grupo de pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que previamente habían recibido de dos a cuatro líneas de tratamiento. Pepaxto obtuvo originalmente su aprobación acelerada el pasado mes de febrero en base a los datos del ensayo de Fase 2 HORIZON, donde la tasa de respuesta fue del 23,7% en un pequeño grupo de pacientes que habían recibido previamente al menos cuatro líneas de tratamiento.

La FDA ya había observado señales de seguridad para los inhibidores de PI3K, y Secura había retirado voluntariamente la indicación de Copiktra en el linfoma folicular de tercera línea. Sin embargo, Secura es renuente a retirar las aprobaciones completas como tratamiento de tercera línea para LLC y SLL que obtuvo en 2018 gracias al ensayo DUO de Fase 3 donde, comparado con Arzerra de Novartis, logró detener la progresión de la enfermedad o la muerte en pacientes que habían recibido al menos dos líneas previas de terapia.

Sin embargo, los resultados finales de supervivencia a cinco años de DUO mostraron lo que la FDA cree que es un “posible aumento del riesgo de muerte” entre los tratados con Copiktra. Los pacientes que tomaron Copiktra vivieron una media de 52,3 meses, frente a los 63,3 meses del grupo tratado con Arzerra. Esta diferencia se debe a los efectos secundarios de Copiktra.

Además de Copiktra, Gilead Sciences retiró a principios de año dos indicaciones de su inhibidor de la PI3K Zydelig -linfoma folicular y SLL- tras no alcanzar el umbral de resultados deseados en los ensayos confirmatorios. En enero, Incyte anuló una solicitud de autorización acelerada para su inhibidor de la PI3K pascalisib para el tratamiento del linfoma folicular, el linfoma de la zona marginal y el linfoma de células del manto recidivantes o resistentes al tratamiento, después de que la FDA dejara claro que quería ver primero los datos de un ensayo de Fase 3. Más tarde, la FDA hizo lo mismo con la solicitud de MEI Pharma para zandelisib, de Kyowa Kirin. Bayer también retiró la solicitud de Aliqopa para el linfoma no Hodgkin indolente.

Por otra parte, mientras la FDA quiere que Makena salga del mercado y cuestiona la permanencia de los inhibidores de la PI3K (pendientes de audiencia), no quiere retirarle la aprobación acelerada a un tratamiento de segunda línea para el cáncer de pulmón de células pequeñas metastásico (CPCPM) de Jazz Pharmaceuticals (lurbinedina o Zepzelca) que también ha fracasado en los ensayos clínicos confirmatorios. La lurbinectina logró mejorar la tasa de respuesta global, por lo que la FDA le otorgó la aprobación acelerada en junio de 2020, pero el ensayo confirmatorio de Fase 3 no mostró beneficios para la supervivencia global.

Según informa Endpoints [2], un bufete de abogados Foley Hoag solicitó a la FDA que retirara a la lurbinectina del mercado, pero la FDA no estuvo de acuerdo y explicó que, aunque los resultados del ensayo ATLANTIS no eran adecuados para verificar el beneficio clínico de Zepzelca en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas metastásico, eso no significa que el medicamento no sea efectivo. Esta explicación contradice los argumentos que la FDA utilizó en el caso de Makena, y la FDA lo explica diciendo que "el ensayo ATLANTIS utilizó un

régimen de dosificación diferente al régimen aprobado", con una dosis más baja de Zepzelca en combinación con doxorubicina, y esa combinación "puede haber provocado mayor toxicidad en relación con lurbinectedina como agente único, lo que llevó a que más sujetos interrumpieran la terapia de estudio".

Aaron Kesselheim, profesor de la Facultad de Medicina de Harvard, declaró a Endpoints News: "hay un gran problema cuando los llamados ensayos confirmatorios de fármacos que han recibido la aprobación acelerada no se diseñan para abordar las cuestiones clave que quedaban pendientes en el momento de otorgar la aprobación acelerada, sino que se diseñan para estudiar otras cosas. Los ensayos post comercialización de un fármaco que prueban diferentes dosis o combinaciones son potencialmente útiles, pero no se deberían utilizar para cumplir los requisitos de la aprobación acelerada, ya que no abordan la pregunta fundamental que deberían plantearse los pacientes o los médicos que utilizan el fármaco".

Jazz Pharmaceuticals ha consensuado con la FDA el diseño de los ensayos confirmatorios con lurbinectedina, que ya han comenzado.

Uno de los ensayos confirmatorios es un ensayo aleatorizado de tres brazos en el que se pretende inscribir a 705 pacientes con CPCPM en el que se utilizara la lurbinectedina como tratamiento de segunda línea. Este estudio conocido como Estudio C-008 (LAGOON), evaluará la lurbinectedina como agente único y en combinación con irinotecán, comparando cada brazo con un control a elección del investigador: topotecán o irinotecán (tratamiento estándar). El criterio de valoración principal será la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión será un criterio de valoración secundario.

El segundo ensayo confirmatorio, IMforte estudiará el uso de lurbinectedina como tratamiento de primera línea en pacientes con CPCPM. Los criterios de valoración serán los mismos que los utilizados en el estudio LAGOON.

PharmaMar, que tiene una licencia de Jazz Pharmaceuticals, inició en diciembre de 2021 un ensayo para confirmar el beneficio de la lurbinectedina como tratamiento de segunda línea para el CPCPM. Se trata de un ensayo de tres brazos en el que se compara Zepzelca como monoterapia o en combinación con irinotecán o topotecán, a elección del investigador. Los datos de este ensayo podrían confirmar el beneficio de Zepzelca en el tratamiento del CPCPM en pacientes que han recibido un tratamiento de primera línea con un régimen basado en platino.

Algunos observadores afirman que la FDA está utilizando un doble estándar, sobre todo cuando dice que un medicamento que fracasa en los ensayos confirmatorios no es lo mismo que decir que no es efectivo para la indicación para la que recibió la aprobación acelerada.

No hay duda de que, al aprobar los medicamentos, la FDA tiene que balancear la calidad de la evidencia sobre la seguridad y eficacia del medicamento con la rapidez de su comercialización. Durante las últimas décadas, a instancias del Congreso, la industria regulada y los pacientes, la FDA ha dado cada vez más prioridad a la rapidez, pero a medida que se han ido documentando los problemas de la agencia para retirar los

medicamentos con ensayos confirmatorios negativos, ha crecido la inquietud por utilizar criterios más estrictos, tanto para la aprobación como para la retirada de los medicamentos aprobados por vías aceleradas. La reciente aprobación de Relyvrio de Amylyx (fenilbutirato sódico y taurursodiol) para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) indica que la agencia está dispuesta a confiar en la promesa de las empresas de retirar voluntariamente los productos aprobados por esta vía que fracasasen en los ensayos confirmatorios. Holly Fernandez Lynch y Rachel E. Sachs han escrito un artículo criticando ese acercamiento [3] con los argumentos que resumimos a continuación.

Amylyx publicó en septiembre de 2020 resultados positivos de su ensayo de Fase 2, CENTAUR, pero la FDA le exigió que hiciera un ensayo de Fase 3 controlado con placebo (PHOENIX), y posteriormente aceptó revisar su solicitud de comercialización antes de que concluyera el ensayo. Sin embargo, no calificaba para el proceso de aprobación acelerada porque no había demostrado mejorar ningún criterio de valoración indirecto, por lo que la FDA decidió convocar a un comité de expertos en marzo 2022. La FDA expresó su preocupación por el análisis estadístico del ensayo CENTAUR, señaló que el criterio primario de valoración no era "excepcionalmente persuasivo" y cuestionó que se relacionara con la supervivencia. El comité consultivo votó 4 a 6, a favor de que los datos no apoyaban la eficacia de Relyvrio.

Durante una nueva reunión del comité consultivo en septiembre de 2022, el director de la Oficina de Neurociencias de la FDA hizo hincapié en la flexibilidad normativa de la agencia y preguntó a Amylyx si se comprometería a retirar voluntariamente Relyvrio en caso de que el ensayo PHOENIX no confirmara su eficacia (la división de oncología de la FDA también ha solicitado, incluso por escrito, que las empresas se comprometan a retirar voluntariamente sus productos). La empresa respondió: si el ensayo "no tiene éxito... [la empresa] hará lo correcto para los pacientes, lo que incluye retirar voluntariamente el producto del mercado". Esta vez, el comité votó 7 a 2 a favor de la aprobación, y algunos miembros destacaron el compromiso de la empresa. La FDA aprobó finalmente Relyvrio sin hacer referencia al compromiso de retirada.

Cuando las empresas retiran voluntariamente un producto se reduce la carga administrativa para la FDA. Sin embargo, en este caso el compromiso de Amylyx fue ambiguo. Nunca se definió lo que se entiende por "sin éxito", dejando margen para el desacuerdo. Por ejemplo, cuando no se cumplen los criterios primarios de valoración, las empresas pueden decir que hay tendencias prometedoras que no alcanzan significación estadística, o que ha sido exitoso en criterios de valoración secundarios. También pueden argumentar que el ensayo fue defectuoso, por lo que se requieren más estudios. Por otra parte, el compromiso de Amylyx no tiene fuerza legal, y la empresa podría negarse a retirarlo del mercado, en cuyo caso, como hemos visto con el caso de Makena el proceso de retirada del mercado podría ser largo.

Según las autoras, si se confía ampliamente en los compromisos voluntarios de retirada antes de la aprobación, se corre el riesgo de debilitar aún más las normas de aprobación de la FDA. Sin embargo, si la FDA planea buscar o confiar en tales

compromisos en casos excepcionales, como en el caso de Relyvrio que podría ofrecer beneficios a los pacientes, recomiendan fortalecer las obligaciones legales y disminuir la ambigüedad.

Entre otras cosas, la FDA podría imponer requisitos de estudios post comercialización para confirmar las cuestiones que hayan quedado abiertas, debería exigir que los compromisos de retirada se hicieran por escrito y en ellos se renunciara al derecho a tener una audiencia, y que las condiciones para desencadenar la retirada voluntaria deberían ser claras y específicas.

Cambios legislativos al proceso de aprobación acelerada de la FDA

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (1)

Tags: Ley omnibus, aprobación acelerada, empezar ensayos confirmatorios antes de aprobación acelerada, retirar fármacos aprobados por la vía acelerada, indicar en ficha técnica fármaco aprobado por vía acelerada

Los líderes de la FDA solicitaron que el Congreso les concediera autoridad para imponer controles más estrictos a los ensayos confirmatorios y para desarrollar un proceso más sencillo para retirar los productos aprobados a través de vías aceleradas que no hayan superado los ensayos confirmatorios.

Endpoints [1] informó que los negociadores del Congreso incluyeron reformas a la vía de aprobación acelerada en el proyecto de ley omnibus, que incluye un paquete de gastos para muchos programas y se aprobó en diciembre de 2022 (4.155 páginas y US\$1,7 billones).

Con esta aprobación, la FDA podrá exigir que se inicie la realización de uno o varios estudios confirmatorios antes de recibir la aprobación acelerada, o dentro de un plazo determinado tras su aprobación; y también se facilita la retirada de los fármacos aprobados por la vía acelerada, aunque los patrocinadores podrán solicitar la realización de una audiencia.

Según el proyecto de ley, los patrocinadores de las aprobaciones aceleradas deberán presentar, seis meses después de recibir la aprobación, un informe sobre los avances en los estudios confirmatorios.

La FDA también tendrá que crear un consejo de coordinación intrainstitucional (que incluya a Patrizia Cavazzoni, directora del CDER, Peter Marks, director del CBER, Richard Pazdur, jefe del

Referencias

1. Liu, Angus. Inhibidor de PI3K. FDA puts the microscope on 2 more cancer approvals without voluntary withdrawals. FiercePharma, 22 de julio de 2022 <https://www.fiercepharma.com/pharma/fda-puts-microscope-2-more-cancer-accelerated-approvals-without-voluntary-withdrawals>
2. Brennan Z. FDA explains why it won't pull Jazz's accelerated approval despite a failed confirmatory trial. Endpoints, 26 de octubre de 2022 <https://endpts.com/fda-explains-why-it-wont-pull-jazzs-accelerated-approval-despite-a-failed-confirmatory-trial/>
3. Fernandez Lynch H, Sachs RE. Preapproval Promises to Voluntarily Withdraw FDA-Approved Drugs. JAMA. 2022 Dec 27;328(24):2392-2393. doi: 10.1001/jama.2022.22566. PMID: 36480185.

centro de excelencia de oncología o OCE, y Peter Stein, director de la oficina de medicamentos nuevos (OND) para gestionar las aprobaciones aceleradas, y en algunos casos excepcionales tendrá que explicar públicamente los "motivos por los que dicho estudio [de confirmación] no es apropiado o necesario".

Según los líderes de la FDA, en el caso de las indicaciones oncológicas a las que se ha concedido la aprobación acelerada, la mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio del proceso de retirada es mayor si el ensayo confirmatorio se iniciaba después de la aprobación (7,3 años), versus 3,8 años si el ensayo confirmatorio estaba en curso en el momento de otorgarle la aprobación acelerada. Las retiradas tardías acarrearán mayor riesgo para los pacientes.

Los legisladores eliminaron el requisito de que las etiquetas / fichas técnicas de los productos digan que han sido aprobados por la vía acelerada. La industria, por su parte, no logró que se estableciera explícitamente que los estudios confirmatorios posteriores a la comercialización se podrían hacer utilizando datos de facturas médicas y de las empresas de seguros [2].

Fuente Original

1. Brennan, Zachary. Accelerated approval reforms make the cut in year-end government spending bill. Endpoints, 20 de diciembre de 2022 <https://endpts.com/accelerated-approval-reforms-make-the-cut-in-year-end-government-spending-bill/>
2. Wilkerson, John. Pharma wins changes in bill regarding FDA's accelerated approval. Statnews, 19 de diciembre de 2022. <https://www.statnews.com/2022/12/19/pharma-wins-changes-fda-accelerated-approval/>

A pesar de los avances en la transparencia de datos, la FDA sigue manteniéndolos secretos

(Despite progress in data transparency, the FDA still keeps its data secret)

Maryanne Demasi, 10 de diciembre de 2022

<https://maryannedemasi.substack.com/p/despite-progress-in-data-transparency>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

Tags: transparencia en los resultados de los ensayos clínicos, Vioxx, acceso a informes de ensayos clínicos, agencias reguladoras, EMA, FDA, Health Canada, Doshi, Tamiflu, Health Canada

La historia demuestra que ocultar datos de ensayos clínicos puede ser mortal.

Vioxx es un ejemplo bien conocido de cómo la agencia reguladora de medicamentos de EE UU ocultó información importante sobre los daños del fármaco durante más de tres años [1], antes de que fuera retirado del mercado y decenas de miles de personas murieron a consecuencia de ello.

En las dos últimas décadas se han puesto en marcha numerosas iniciativas para mejorar el acceso a los datos de los ensayos, después de que se evidenciara que lo que se publicaba en las revistas especializadas a menudo era selectivo y engañoso.

Eminentes científicos han conseguido que los organismos reguladores de medicamentos europeos y canadienses permitan el acceso a los datos de los ensayos, pero un reciente análisis publicado en el *Journal of Law, Medicine, & Ethics* (Revista de Derecho, Medicina y Ética) [2] concluye que la FDA estadounidense sigue estando por detrás de las demás en lo que a transparencia de datos se refiere.

Europa a la cabeza

Los reguladores de los medicamentos han sido tradicionalmente los guardianes de la gran cantidad de datos procedentes de los ensayos, y los mantenían ocultos al público. Pero, hace más de una década, los esfuerzos del profesor danés Peter Gøtzsche dieron un vuelco a esta situación.

Gøtzsche y su estudiante de doctorado estaban investigando los efectos de un fármaco contra la obesidad y solicitaron los datos de los ensayos en poder de la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

"Ya teníamos pruebas fehacientes de que la información que ofrecen las revistas médicas sobre la eficacia y los daños de estos fármacos era incompleta, así que solicitamos los datos que tenían las agencias reguladoras sobre las pastillas contra la obesidad, porque estábamos convencidos de que nos acercarían más a la verdad", explica Gøtzsche.

Al principio, la EMA rechazó su solicitud alegando que debía proteger la información comercial confidencial, pero Gøtzsche no se dejó intimidar. Presentó una queja formal al Defensor del Pueblo Europeo.

Tras un arduo proceso de tres años, el Defensor del Pueblo acusó a la EMA de "mala administración" por negarse a compartir sus datos; era una acusación grave y embarazosa [3], así que la EMA no tuvo más remedio que capitular.

En 2013, la EMA anunció [4] que facilitaría el acceso público a los datos regulatorios, que incluían los informes de los estudios, los protocolos y los datos brutos anonimizados de los pacientes que se habían incorporado a programas estadísticos, permitiendo que cualquiera pudiera analizar de forma independiente los datos de todos los medicamentos nuevos que aprobaba.

Fue un momento agri dulce para Gøtzsche.

"Estaba satisfecho con el resultado, pero también me sentí un poco traicionado. Cuando la EMA alardeaba de ser transparente, omitía convenientemente informar al público que básicamente se vio obligada a tomar la decisión gracias a mis esfuerzos y a los del Defensor del Pueblo", dijo Gøtzsche.

"Llevo tiempo en esto y sé que así es exactamente cómo funciona la industria farmacéutica. Encubren sus fracasos y alardean de lo que otros les obligan a hacer", añadió.

Desde entonces se han publicado millones de páginas con datos de ensayos. Curiosamente, esta hazaña ha pasado desapercibida y la respuesta de la comunidad investigadora ha sido más bien tibia.

Gøtzsche sospecha que se debe a que el análisis de los documentos normativos es complejo, se requiere experiencia para descifrarlos, y pocos investigadores la tienen.

"Hacer revisiones sistemáticas de los informes de estudios clínicos en poder de las agencias reguladoras de medicamentos es un trabajo ingente, pero es la diferencia entre producir revisiones fiables o meras revisiones inútiles, afirma Gøtzsche.

Desde entonces, el grupo de Gøtzsche ha demostrado que esto sucede en las revisiones de ensayos con antidepresivos.

Cuando compararon los datos de las revistas médicas con los de los documentos regulatorios, descubrieron importantes discrepancias, como la infranotificación de daños, incluyendo intentos de suicidio y comportamiento agresivo.

El regulador canadiense en el punto de mira

Los investigadores creyeron que el histórico cambio de política en Europa ayudaría a desbloquear los documentos reguladores en otros lugares que históricamente los habían mantenido ocultos.

En 2016, Peter Doshi, profesor de la Universidad de Maryland y editor jefe en *The BMJ* solicitó al regulador canadiense de medicamentos, Health Canada, la divulgación de los datos no publicados de los ensayos clínicos con antivirales para el tratamiento de la gripe (Tamiflu, Relenza) y tres vacunas contra el virus del papiloma humano.

Tras cierta resistencia, Health Canada accedió a permitir que Doshi accediera a los documentos, pero le impuso un acuerdo de confidencialidad que le impediría hacer públicos sus hallazgos.

Cuando Doshi se negó a firmar el acuerdo de confidencialidad, se denegó su solicitud de acceso a los datos del ensayo, por lo que interpuso una demanda ante un tribunal federal solicitando una revisión judicial de la decisión del regulador.

Sorprendentemente, en 2018, en el caso de Peter Doshi contra el Fiscal General de Canadá [5], un juez de un tribunal federal falló a favor de Doshi [6] y del interés del público, ordenando a Health Canada que entregara los datos del ensayo para que se hiciera un escrutinio independiente.

Tras la sentencia, Doshi declaró a *The BMJ*: "Para mí, este caso siempre ha tenido que ver con algo más amplio que mi solicitud en concreto. Se trata del principio de transparencia. Si mi caso sienta un precedente y Health Canada empieza a poner los datos de los ensayos clínicos a disposición de los demás -con prontitud y sin imponer acuerdos de confidencialidad-, esa será la verdadera victoria".

Cabe destacar que el regulador canadiense de medicamentos ha ido un paso más allá que la EMA al divulgar de forma proactiva los datos no sólo de las presentaciones de medicamentos aprobados, sino también de las "presentaciones de medicamentos y productos biológicos no aprobados y retirados... y las solicitudes de comercialización de dispositivos médicos de clase III y IV" [7].

¿Y la FDA estadounidense?

La FDA estadounidense alberga el mayor repositorio conocido de datos de ensayos clínicos del mundo, pero no los comparte de forma proactiva.

En 2018, la FDA lanzó un nuevo programa piloto para publicar proactivamente los informes de los estudios clínicos correspondientes a los ensayos pivotaes de nueve medicamentos recientemente aprobados - pero la agencia puso fin a ese programa en marzo de 2020 [8].

"Es muy típico de la FDA, que está muy endeudada con la industria; algunos la han apodado como la Agencia que Arrastra los Pies cuando se trata del interés público", dijo Gøtzsche.

En la actualidad, el único mecanismo para conocer los datos regulatorios de los medicamentos aprobados por la FDA es presentar solicitudes utilizando la Ley de Libertad de Información (FOIA), un largo proceso que a menudo resulta en la entrega de documentos con muchas tachaduras (redactados) de escaso valor.

Un estudio realizado por investigadores estadounidenses analizó la disposición de la FDA a divulgar datos [9], en comparación con otros organismos reguladores, la EMA y Health Canada.

Descubrieron que entre 2016 y abril de 2021, la EMA publicó datos de 123 productos médicos únicos, mientras que Health Canada publicó datos de 73 productos médicos únicos entre 2019 y abril de 2021.

En marcado contraste, la FDA solo divulgó proactivamente los datos que respaldan a un solo medicamento que fue aprobado en 2018, lo que demuestra claramente que la agencia no ha logrado seguir el ritmo de los organismos reguladores europeos y canadienses.

El problema del secretismo de datos dentro de la FDA ha sido especialmente evidente durante la pandemia. Recientemente, informé en *The BMJ* de que la agencia no había revelado las "señales de seguridad" de la vacuna covid-19 que se detectaron durante el periodo de poscomercialización [10].

Además, el grupo sin ánimo de lucro Profesionales Médicos y de la Salud Pública por la Transparencia (Public Health and Medical Professionals for Transparency) tuvo que demandar a la FDA [11] para acceder a los documentos de los ensayos que utilizó para autorizar la vacuna covid-19 de ARNm de Pfizer. En un principio, la agencia quería 75 años para publicar todos los datos, pero un juez federal rechazó su petición [12] y ordenó la publicación de los documentos a un ritmo de 55.000 páginas al mes, lo que llevó aproximadamente 8 meses.

Dado el uso generalizado de esta importante intervención de salud pública, y los miles de millones de dólares en fondos públicos que se utilizaron para investigar y desarrollar las vacunas [13], estos datos deberían haberse hecho públicos inmediatamente.

El secretismo de los datos ha socavado el sistema de salud al subvertir la asignación de los recursos destinados a asustar y erosionar la confianza pública. El daño causado a la confianza de la gente en las vacunas, y en los medicamentos en general, se dejará sentir durante generaciones y es probable que perjudique a la salud pública.

Referencias

1. Amy Kapczynsk, Christopher J. Morten. The Big Data Regulator, Rebooted: Why and How the FDA Can and Should Disclose Confidential Data on Prescription Drugs and Vaccines, 109 California Law Review 493 (2021) <https://californialawreview.org/print/the-big-data-regulator-rebooted/>
2. Egilman, A., Kapczynski, A., McCarthy, M., Luxkaranayagam, A., Morten, C., Herder, M., . . . Ross, J. (2021). Transparency of Regulatory Data across the European Medicines Agency, Health Canada, and US Food and Drug Administration. *Journal of Law, Medicine & Ethics*, 49(3), 456-485. doi:10.1017/jme.2021.67
3. Gøtzsche PC, Jørgensen AW. Opening up data at the European Medicines Agency. *BMJ*. 2011 May 10;342:d2686. doi: 10.1136/bmj.d2686. PMID: 21558364.
4. EMA. Publication and access to clinical-trial data, 24 de junio de 2013 https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/draft-policy-70-publication-access-clinical-trial-data_en.pdf
5. Peter Doshi (Applicant) and Attorney General Of Canada, 9 de julio de 2018 <https://cdn.dal.ca/content/dam/dalhousie/pdf/sites/novelttechethics/nte-Doshi%20v.%20A-G%202018%20FC%20710.pdf>
6. Iacobucci G. Canadian government ordered to release unpublished Tamiflu data in landmark ruling *BMJ* 2018; 362 :k3112 doi:10.1136/bmj.k3112
7. Egilman, A., Kapczynski, A., McCarthy, M., Luxkaranayagam, A., Morten, C., Herder, M., . . . Ross, J. (2021). Transparency of Regulatory Data across the European Medicines Agency, Health Canada, and US Food and Drug Administration. *Journal of Law, Medicine & Ethics*, 49(3), 456-485. doi:10.1017/jme.2021.67
8. FDA. FDA Continues to Support Transparency and Collaboration in Drug Approval Process as the Clinical Data Summary Pilot Concludes. 26 de marzo de 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-continues-support-transparency-and-collaboration-drug-approval-process-clinical-data-summary>
9. Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA*. 2004 May 26;291(20):2457-65. doi: 10.1001/jama.291.20.2457. PMID: 15161896.
10. Demasi M. FDA silent on covid-19 vaccine safety signals, 25 de octubre de 2022. <https://maryannedemasi.substack.com/p/fda-silent-on-covid-19-vaccine-safety>
11. Demasi M. Experts weigh in after suing FDA for access to Pfizer trial data, 20 de diciembre de 2021 <https://maryannedemasi.substack.com/p/experts-weigh-in-after-suing-fda-for-access-to-pfizer-trial-data>
12. Demasi M. FDA to release Pfizer data but the devil could be in the detail. 7 de enero de 2022. <https://maryannedemasi.substack.com/p/fda-to-release-pfizer-data-but-the-devil-could-be-in-the-detail>
13. Allen A. Government-Funded Scientists Laid the Groundwork for Billion-Dollar Vaccines. *KHN*, 18 de noviembre de 2020 <https://khn.org/news/vaccine-pioneers-basic-research-scientists-laid-groundwork-for-billion-dollar-pharma-products/>

Las partes interesadas piden que las normas de la FDA para la protección de los seres humanos sean más flexibles y estén mejor armonizadas (*Stakeholders seek flexibility, greater harmonization in FDA human subject protection rules*)

Mary Ellen Schneider

Regulatory News, 5 de enero de 2023

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/1/stakeholders-seek-flexibility-greater-harmonization>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)*

Tags: FDA, ICH, Norma Común, Common Rule, consentimiento informado, biobancos, almacenar muestras biológicas para otras investigaciones, consentimiento abierto, PhRMA, revisión por CEI único

Comentaristas de las industrias farmacéutica y de dispositivos médicos, del mundo académico y de grupos médicos instaron a la FDA a aliviar la complejidad del proceso de consentimiento informado otorgando más flexibilidad y armonizando mejor la regulación de la agencia sobre la protección de los sujetos humanos con la versión revisada de la Common Rule (Norma Común), que se aplica a la investigación realizada o apoyada por el Ministerio de Salud de EE UU (US Department of Health and Human Services o DHHS).

En septiembre de 2022, la FDA publicó dos propuestas de normativa que esbozan cambios en el formulario de consentimiento informado y permiten que, en determinadas circunstancias, los Comités de Ética de la Investigación (que en EE UU se conocen como Institutional Review Boards o IRB) dejen de monitorear la investigación. Además, la agencia propone armonizar sus requisitos para las investigaciones cooperativas, es decir aquella en la que colaboran varios centros, con los de la Norma Común, que en la mayoría de los casos permite que las propuestas de investigación que se van a realizar en varios centros de investigación sean aprobadas por un CEI único.

Protección de los seres humanos y el CEI

La Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) pidió a la FDA que aclarara qué se entiende por proporcionar a los sujetos de investigación "información clave" al principio del formulario de consentimiento informado. En sus comentarios, PhRMA sugirió que la FDA siguiera el planteamiento utilizado en el preámbulo de la versión revisada de la Norma Común, en el que se describen cinco factores que, en general, cumplirían con el requisito.

PhRMA también pidió a la FDA que revisara el texto propuesto que exige que el consentimiento informado incluya una descripción de la forma en que se puede utilizar o distribuir la información y/o las muestras biológicas para investigaciones futuras. En lugar de describir un posible futuro uso, PhRMA sugirió que la agencia exigiera una declaración sobre si la información o las muestras biológicas se puede utilizar en el futuro. Este tipo de cambio dejaría claro que los investigadores no necesitan revelar los detalles de las investigaciones futuras, que pueden desconocerse en el momento del ensayo clínico. En su redacción actual, el requisito de la FDA "también podría ir en detrimento de la salud pública al restringir innecesariamente el uso de la información y de las muestras biológicas -incluyendo las muestras anonimizadas y la información no identificable- para usos que no estaban, y a veces no podían estar, contemplados en el momento de su recogida", comentó PhRMA.

La Asociación de Colegios Médicos de América (en inglés The Association of American Medical Colleges AAMC) se opuso a que la FDA añadiera en el consentimiento informado un nuevo elemento que exige una descripción sobre cómo se puede utilizar la información o las muestras biológicas en futuras investigaciones. En su lugar, la AAMC sugirió que la agencia armonizara su lenguaje con la Norma Común revisada. La AAMC señaló que, en virtud de la Norma Común revisada, se debe entregar a los sujetos de investigación una de las dos declaraciones relacionadas con la recogida de información privada identificable o de muestras biológicas identificables, y si su información y las muestras biológicas podrían ser identificadas y utilizadas para futuras investigaciones.

La AAMC comentó que si la FDA añadiera un requisito ligeramente diferente probablemente lograría que los documentos de consentimiento informado fueran "más complicados y confusos que informativos, ya que los patrocinadores, las instituciones y los investigadores intentan generar una descripción específica del estudio en relación con futuras investigaciones, tal como exige la FDA, y a la vez elegir una de las dos declaraciones requeridas en virtud de la Norma Común revisada".

La propuesta de la agencia de eliminar el requisito de que los CEI monitoreen la implementación de los protocolos en situaciones en las que la investigación ha progresado hasta el punto en que sólo implica el análisis de datos (incluido el análisis de información privada identificable o muestras biológicas) y/o el acceso a datos clínicos de procesos de seguimiento a los que se someterían los sujetos como parte de la atención clínica recibió amplio apoyo. PhRMA y la Asociación de Tecnología Médica Avanzada (AdvaMed) apoyaron la eliminación de mantener el monitoreo. La Asociación de Oncología Clínica (ASCO) también apoyó la eliminación de la mantener la supervisión a menos que el CEI determine lo contrario. "Estamos de acuerdo en que, en general, exigir que se siga monitoreando no aportará mayor protección a los sujetos humanos".

AdvaMed también comentó la importancia de utilizar la misma definición de lo que se considera sujeto de investigación en la Norma Común y las normas de la FDA. Sin embargo, el grupo sugirió revisar la definición para especificar que se refiere a un individuo cuya "muestra biológica identificable" se utiliza con un dispositivo de investigación.

"La FDA ha declarado anteriormente que las investigaciones clínicas que utilizan muestras biológicas humanas, realizadas en apoyo a presentaciones previas a la comercialización se consideran investigaciones con sujetos humanos", escribió AdvaMed. "La aclaración de que las muestras biológicas identificables se pueden considerar sujetos centrará al CEI en las revisiones de investigación clínica de mayor riesgo. Esto es coherente con el objetivo que ha declarado la FDA en la norma

propuesta para permitir que los CEI centren sus recursos en la investigación de mayor riesgo."

La AAMC también pidió a la FDA que abordara otras áreas que se tienen que armonizar con la Norma Común revisada y que no se incluyeron en las dos normas propuestas, como la publicación de los formularios de consentimiento informado, las actividades de vigilancia de la salud pública, la investigación exenta de revisión, la revisión limitada por parte de los CEI y la cuestión del consentimiento amplio.

Los CEI y la investigación cooperativa

En los comentarios sobre la propuesta de norma relativa a los CEI y la investigación cooperativa o multicéntrica, PhRMA expresó su apoyo a que los ensayos multicéntricos fueran revisados por un CEI único. Sin embargo, en lugar de una amplia lista de excepciones (como se detalla en la norma propuesta por la FDA), PhRMA sugirió el uso de un proceso de "exención limitada". El grupo escribió que la agencia podría publicar una guía en la que se describan los estándares clave para la evaluación que hace la FDA de las solicitudes de exención utilizando ejemplos ilustrativos para ayudar a los patrocinadores a determinar si la exención es apropiada.

Además, PhRMA pidió a la FDA que especifique que en el caso de un ensayo que se va a realizar en múltiples sitios, el patrocinador debería seleccionar el CEI único. "Que las regulaciones de la FDA omitan por completo el ofrecer una orientación sobre la entidad responsable de identificar el CEI único es probable que genere confusión entre los sitios y patrocinadores", escribió PhRMA. "El silencio de la Norma Propuesta sobre este tema contrasta fuertemente con el enfoque de la Norma Común revisada, que establece que el Departamento o Agencia Federal que apoya o realiza la investigación debe identificar al CEI, o debe ser propuesto por la institución líder sujeta a la aceptación de dicho Departamento o Agencia."

La AAMC dijo que apoya el mayor uso de un CEI único para los ensayos multicéntricos, pero debe haber excepciones, y que la agencia debería tomarse tiempo para estudiar la cuestión. Específicamente, la AAMC recomendó que la FDA adopte un período de implementación de dos años antes de la fecha de entrada en vigor del requisito de CEI único para "evaluar si se justifican orientaciones, excepciones o flexibilidades adicionales". Además, la AAMC sugirió que la FDA y el Ministerio de Salud de EE UU (en inglés Department of Health

and Human Services DHHS) establecieran un programa piloto que analizara los costes, beneficios y consecuencias de un modelo de CEI único.

El sistema de la Universidad de California (UC), que gestiona 10 campus de investigación intensiva y seis facultades de medicina, comentó que se necesita más información para establecer los pros y los contras de usar un CEI único. Los comentarios del sistema de la UC señalan que la revisión por un CEI único puede redistribuir las cargas de trabajo en lugar de reducirlas. "Para utilizar un CEI único, los equipos de estudio deben aprender sobre el nuevo proceso de revisión del CEI, que probablemente incluya un nuevo sistema de presentación electrónica, hay que coordinar los procesos del CEI único con los requisitos de la institución participante y mantener la comunicación con sus CEI locales", escribió el sistema de la UC. "Los cambios en los procesos administrativos o requisitos institucionales en los sitios participantes causan retrasos y carga administrativa".

La División de Sujetos Humanos de la Universidad de Washington comentó a favor de agregar excepciones al requisito propuesto de CEI único, incluyendo una excepción para la investigación cooperativa en la que el uso de un CEI único no pueda satisfacer las necesidades de poblaciones especiales, y una excepción para la investigación cooperativa que involucre a cinco o menos centros de investigación estadounidenses.

[Public comments on Protection of Human Subjects and IRBs Ver en https://www.regulations.gov/document/FDA-2021-N-0286-0001/comment](https://www.regulations.gov/document/FDA-2021-N-0286-0001/comment)

[Public comments on IRBs: Cooperative Research https://www.regulations.gov/document/FDA-2019-N-2175-0001/comment](https://www.regulations.gov/document/FDA-2019-N-2175-0001/comment)

Nota de Salud y Fármacos: Que la industria identifique al CEI que va a evaluar los protocolos desde el punto de vista ético es un claro conflicto de interés y podría debilitar la revisión ética de sus protocolos. El problema con los consentimientos abiertos para el uso de muestras biológicas es que los seres humanos ayudan a desarrollar productos que luego la empresa farmacéutica les vende a precios inasequibles. La conducta abusiva de las empresas es uno de los factores que nos impide estar a favor del consentimiento abierto.

Sobre la calidad de la revisión de los ensayos clínicos que hace la FDA

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)

Tags: inspectores de ensayos clínicos, supervisión de la FDA, secretismo en las infracciones que detecta la FDA, denuncias a la FDA, FDA no investiga denuncias, poner en peligro la salud pública, Demasi, pandemia, covid, vacunas ARNm

A continuación, resumimos un artículo que Marianne Demasi ha publicado en el BMJ [1]. El artículo cuestiona si la FDA supervisó adecuadamente los centros de ensayos clínicos donde se desarrollaron las vacunas y fármacos covid-19.

El 25 de septiembre de 2020, la FDA recibió una queja de Brook Jackson, quien había trabajado como directora regional para Ventavia Research Group, una CRO que realizaba ensayos clínicos de la vacuna de ARNm covid-19 de Pfizer. Jackson había identificado problemas en tres de los centros donde se realizaba el ensayo y dijo al inspector de la FDA que se habían falsificado datos, que había habido problemas con el cegado de los pacientes y retrasos en el seguimiento de los eventos adversos.

La FDA ignoró los problemas y no inspeccionó los centros donde se hacía el ensayo en cuestión. En realidad, antes de autorizar la vacuna de ARNm, la FDA solo inspeccionó 9 de los 153 centros en los que se realizó el ensayo de Pfizer, 10 de los 99 centros donde se hizo el ensayo de Moderna y 5 de los 73 centros donde se estudió el remdesivir.

Expertos han calificado a la supervisión de los ensayos clínicos que ha hecho la FDA como "sumamente inadecuada". Dicen que el problema no se limita a la falta de inspecciones para los productos covid, y que cuando identifica infracciones la agencia tampoco informa al público o a las revistas científicas.

David Gortler, farmacéutico y farmacólogo que trabajó como revisor médico de la FDA entre 2007 y 2011 y fue asesor principal del comisionado de la FDA en 2019-21 dijo que la FDA está "poniendo en peligro la salud pública" al no revelar las violaciones que se descubren durante las inspecciones a los centros de ensayos clínicos. "La falta de transparencia total y de intercambio de datos no permite que los médicos y otros científicos confirmen los datos de forma independiente, ni hacer evaluaciones exhaustivas de riesgo-beneficio".

Entre marzo y julio de 2020, en el punto álgido de las restricciones por la pandemia, la FDA interrumpió sus inspecciones a los centros y sólo se hicieron las más críticas. Sin embargo, Gortler dice que la FDA debería haber intensificado su supervisión porque los productos covid-19 se estaban desarrollando a una velocidad vertiginosa y los iban a utilizar millones de personas.

Un antiguo miembro del personal de la Oficina de Investigaciones Criminales de la FDA también mostró preocupación por la falta de respuesta de la agencia a la denuncia de Jackson, y especuló que "Probablemente (los líderes de la FDA) temían las críticas que sin duda habrían recibido por retrasar una vacuna (que sabían que acabarían aprobando de todos modos) ... Lo que quiero decir es que, en lugar de proteger al público, los reguladores fueron cómplices".

La FDA dijo que se adaptaron a las restricciones de viajes y que han publicado un borrador de guía para hacer evaluaciones reglamentarias a distancia, utilizando medios virtuales, videoconferencias y consultar los registros a distancia.

Gortler, que es inspector acreditado de la FDA, se rio de la propuesta. "No se puede hacer una inspección a distancia. Es como decir que voy a detener a alguien a distancia. Hay que estar in situ y observar todos los matices, como la limpieza, la organización, la coordinación del personal, incluso su lenguaje corporal".

El problema de la falta de inspecciones no se limita a lo sucedido durante la pandemia. Un informe de 2007 de la Oficina del Inspector General (OIG) del Departamento de Salud y Servicios Humanos reveló que entre 2000 y 2005 la FDA auditó menos del 1% de los centros de ensayos clínicos ubicados en EE UU. En respuesta al informe, la FDA afirmó que había creado un grupo de trabajo específico y "desarrollado nuevas normativas y guías para mejorar la realización de ensayos clínicos y aumentar la protección de las personas que participan en ellos".

En 2015, Charles Seife, profesor de periodismo en la Universidad de Nueva York, realizó un análisis de los ensayos clínicos publicados entre 1998 y 2013, que habían sido inspeccionados por la FDA y para los que se habían detectado prácticas objetables. De los 57 ensayos clínicos que cumplían con estas características: el 39% habían falsificado o presentado información falsa, el 25% tenía problemas con la notificación de eventos adversos, el 74% había violado el protocolo, el 61% manejaba los registros de forma inadecuada o inexacta, y el 53% no protegía la seguridad de los pacientes o tenía problemas con la supervisión o con el consentimiento informado. Además, sólo el 4% de los ensayos en los que se detectaron infracciones significativas lo mencionaron en las publicaciones sobre el estudio.

En el 2020, Science analizó cómo la FDA había aplicado las regulaciones de investigación clínica entre 2008 y 2019, y concluyó que la agencia a menudo era de mano ligera, lenta y secreta. Según esta investigación, la FDA rara vez imponía sanciones y cuando advertía formalmente a los investigadores que estaban infringiendo la ley, a menudo no se aseguraba de que se pusiera remedio a los problemas.

La FDA todavía no sabe cuántos centros de ensayos clínicos funcionan en EE UU y en el extranjero, un problema que ya había identificado el informe de la Oficina del Inspector General (en inglés Office of the Inspector General OIG) hace 15 años. Por otra parte, Gortler dijo que "la FDA debería publicar los nombres, las fechas de inspección y los resultados de las inspecciones a cada uno de estos centros (sin tachaduras) en un lugar accesible en su sitio web, no enterrados en algún lugar, casi imposibles de encontrar... El público tiene derecho a conocer si ha habido cualquier infracción antes de optar por utilizar un producto regulado por la FDA".

Según un informe de la Oficina de Rendición de Cuentas del Gobierno (Government Accountability Office GAO) publicado en enero de 2022, en 2007, la tasa de rotación del personal de la FDA en áreas científicas clave era el doble que la de otras agencias gubernamentales, lo que impide que la agencia pueda cumplir su función. Alrededor del 70% de los empleados de carrera de la FDA que trabajaban en 2008 cumplían los requisitos para jubilarse a finales de 2014.

A pesar de que se calcula que hay cientos de miles de centros de ensayos clínicos en funcionamiento en EE UU y en el extranjero, la FDA sólo cuenta con 89 inspectores para garantizar la calidad y la integridad de los datos presentados a la agencia en las solicitudes de comercialización.

Ocasionalmente, la FDA descubre prácticas censurables, como la no obtención del consentimiento informado, la falsificación de datos o infracciones en la notificación de efectos adversos; y aunque la FDA publica sus informes de inspección, la base de datos no es exhaustiva y los informes no se divulgan de forma proactiva. Cuando se publican, tienen mucho texto tachado (redacciones) que dificultan la vinculación de los problemas a un medicamento o ensayo clínico concreto.

La FDA no suele notificar a las revistas ni avisa al público de las faltas de ética que descubre en la investigación. Esto es preocupante, por ejemplo, la FDA inspeccionó los centros del

ensayo Record 4 (que estudió el rivaroxabán) e identificó graves deficiencias en ocho de los 16 centros del estudio. Las infracciones eran tan numerosas y graves que la FDA excluyó el ensayo al evaluar la comercialización del fármaco. Pero cuando el estudio se publicó en la revista *The Lancet* en 2009 no se mencionaron los problemas de integridad de los datos, y otros autores han citado el artículo más de 1.100 veces. Cuando *The BMJ* solicitó comentarios a los autores del artículo sobre Record 4, algunos dijeron que no eran plenamente conscientes de los problemas con la integridad de los datos.

Gortler considera inconcebible que la FDA oculte esta información al público. "La mala praxis debería hacerse pública inmediatamente. No hacerlo es una negligencia, una irresponsabilidad", afirma.

Muchos dicen que la FDA necesita más fondos y personal para hacer inspecciones. Como mínimo, la agencia debe inspeccionar los centros cuando se presenten denuncias o surjan problemas. Sin embargo, Gortler no está de acuerdo y cree que la agencia

tiene suficientes recursos. Con un presupuesto total de US\$6.100 millones en 2021, lo que la agencia necesita es ser más ágil y eficiente, y contar con empleados interesados en mejorar la salud pública. "La conclusión es que la FDA tiene más de 18 000 empleados a tiempo completo, más que cualquier otra agencia reguladora de medicamentos, con diferencia, por lo que podría haber reciclado y reequipado a cualquiera para hacer frente a la necesidad de aumentar las inspecciones", afirma. "La mitad de su presupuesto, unos US\$3.000 millones, es de uso discrecional, lo que significa que podría haber contratado a expertos, jubilados o readaptado a los trabajadores existentes. Pero decidió no hacerlo. La agencia no funciona.

Fuente Original

1. Maryanne Demasi. FDA oversight of clinical trials is "grossly inadequate," say experts *BMJ* 2022; 379 :o2628 doi:10.1136/bmj.o2628 <https://www.bmj.com/content/379/bmj.o2628.full>

Exinspectores de vacunas de la FDA exigen mejor preparación (*Ex-FDA vaccine inspectors call for better training*)

Katherine Ellen Foley, David Lim, Lauren Gardner

Político, 6 de diciembre de 2022

<https://www.politico.com/newsletters/prescription-pulse/2022/12/06/ex-fda-vaccine-inspectors-call-for-better-training-00072283>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2023; 26 (1)

Tags: inspectores mal entrenados, dificultad para encontrar inspectores, mala gestión de inspectores en la FDA, falta de inspectores en la FDA

¿Cómo se debilitó la preparación del equipo de inspección de vacunas de la FDA?

El nivel de formación de la oficina de la FDA que supervisa las vacunas autorizadas ha disminuido drásticamente en los últimos años, lo que hace temer que el equipo no esté preparado para identificar problemas de control de calidad que podrían poner en peligro a los consumidores, informa Erin Banco de *POLITICO*.

Team Biologics es una pequeña asociación de 13 a 16 inspectores responsables de supervisar los productos autorizados, incluyendo las vacunas, productos derivados de la sangre de cordón umbilical, los alergénicos, y los productos de terapia génica y celular. Pero en los últimos años, la agencia no ha proporcionado al nuevo personal la sólida formación que se requiere para identificar errores o anomalías de fabricación al visitar las instalaciones —un problema que se agravó tras una reorganización en 2017 que emparejó a los inspectores de vacunas con los especializados en productos sanguíneos y procedentes de tejidos—.

Al menos nueve inspectores han dimitido —en parte por la falta de formación para los nuevos empleados—, y la agencia ha tenido dificultades para encontrar sustitutos con experiencia.

"Ahora, simplemente han trasladado a algunas de estas personas, como 'Oh, tú haces inspecciones de sangre, puedes venir y empezar a hacer inspecciones de medicamentos (y vacunas)', lo cual es ridículo", dijo un exinspector. "Ese conocimiento institucional del proceso de fabricación es importante".

Los antiguos inspectores con los que habló Erin no conocían ningún caso en el que Team Biologics pasara por alto accidentalmente la contaminación de una vacuna o no informara sobre un problema de fabricación. Pero les preocupa que, si persiste la falta de formación rigurosa y de miembros experimentados en el equipo, los inspectores identifiquen erróneamente un problema o pasen por alto un problema grave de producción. La falta de personal y de formación de los inspectores en el ámbito de la seguridad alimentaria contribuyó a la crisis de la leche de fórmula para lactantes de este verano, después de que una fábrica de Michigan informara que la bacteria *Cronobacter* había contaminado parte de su producto.

Audra Harrison, portavoz de la FDA, declaró que los inspectores del Team Biologics son "profesionales altamente cualificados" que realizan evaluaciones exhaustivas de cada instalación durante las inspecciones.

Sin embargo, los exinspectores afirmaron que no se sentían suficientemente respaldados por la agencia. "No solo teníamos que cubrir y realizar las inspecciones, sino que además debíamos capacitarles (nosotros mismos)", dijo un antiguo inspector sobre la necesidad de ayudar a formar a los nuevos inspectores.

Defensores de la medicina imploran a la FDA ante la percepción de que van a aprobar el Lecanemab*(Medical advocate urges FDA against perceived "Done Deal" approval of Lecanemab)*

Public Citizen, 4 de enero de 2023

<https://www.citizen.org/news/medical-advocate-urges-fda-against-perceived-done-deal-approval-of-lecanemab/>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (1)*

Tags: Alzheimer, lecanemab, Sidney Wolfe, balance riesgo-beneficio, ralentizar el deterioro de la cognición, ralentizar la evolución de la enfermedad, hemorragia cerebral, inflamación cerebral, encogimiento cerebral

El 4 de enero de 2023, Public Citizen pidió a la FDA, que esa semana no aprobara el lecanemab, desarrollado por Eisai Co. y Biogen Inc. para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, ya que el viernes es la fecha límite para la aprobación del fármaco.

En una carta enviada hoy por el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen, el Dr. Sidney Wolfe, asesor principal, insta al Dr. Robert Califf, comisionado de la FDA, y a la Dra. Patrizia Cavazzoni, directora del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos, a que pospongan la fecha límite del 6 de enero de 2023 que les impone la Ley de Tarifas de Usuarios de Medicamentos de Venta con Receta (*Prescription Drug User Fee Act* o PDUFA).

"Solicitamos un aplazamiento de la fecha de PDUFA para que el medicamento se pueda discutir antes de una reunión del comité asesor, en lugar de se perciba como otro trato cerrado entre Biogen y la FDA", escribió el Dr. Wolfe.

La carta señala que los investigadores del lecanemab han llegado a la conclusión de que se necesitan ensayos clínicos más largos para determinar su eficacia y seguridad en la etapa temprana de la enfermedad de Alzheimer, y ya se han producido tres muertes en sujetos tratados con lecanemab, que se cree que están relacionadas con el fármaco.

La carta llega tras un informe del Congreso en el que se criticó el proceso de aprobación de Aduhelm, el medicamento de Biogen para la enfermedad de Alzheimer. El Dr. Wolfe cita la aprobación del fármaco en junio de 2021, a pesar de la oposición casi unánime del comité asesor de la FDA.

"La aprobación acelerada de lecanemab programada por la FDA para este viernes, sin recibir ningún comentario por parte del comité asesor, demostraría que la agencia no está dispuesta o es incapaz de aprender del peor error de aprobación — aducanumab—, que he visto en 50 años de observar a la FDA", concluye la carta. "Parece que la alianza sin precedentes aducanumab FDA/Biogen sigue vigente".

Nota de Salud y Fármacos. La FDA aprobó el lecanemab sin convocar una reunión de su comité de expertos. Esto es lo que se sabe del medicamento (según Marianne Dimasi, 10 de enero de 2023 https://maryannedemasi.substack.com/p/alzheimers-drug-approval-raises-the?utm_source=substack&utm_medium=email):

¿Cuáles son los beneficios?

En el estudio clínico financiado por la industria y publicado en el *New England Journal of Medicine*, en el que participaron casi 1.800 personas con enfermedad de Alzheimer en fase inicial, se descubrió que el lecanemab podía ralentizar el deterioro de la cognición y las funciones en un 27% a los 18 meses, en comparación con el placebo.

Utilizaron una escala de "Valoración Clínica de Demencia" (CDR) para mostrar que los pacientes tratados con lecanemab perdían 1,21 puntos frente a 1,66 puntos en el grupo placebo, una diferencia de 0,45 puntos a favor del lecanemab.

Pero los expertos se preguntan si esta pequeña diferencia tendrá un impacto en cómo se siente realmente el paciente.

Madhav Thambisetty, neurólogo de la Universidad Johns Hopkins y del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento, afirmó: "El beneficio parece ser bastante pequeño, y no está claro hasta qué punto puede ser significativo para los pacientes".

De hecho, el estadístico de la FDA, el Dr. Tristan Massie, no estaba seguro de si "el efecto del tratamiento sobre el amiloide tiene una probabilidad razonable de predecir el cambio en el resultado clínico" y consideró que los resultados del estudio eran "exploratorios".

¿Cuáles son los daños?

Como médico que atiende a enfermos de Alzheimer, Thambisetty habló de los perjuicios del medicamento. "Estos pacientes pueden experimentar dolores de cabeza, caídas, confusión, alteraciones de la visión, y no está claro si los pacientes serán capaces de notar beneficios evidentes en el día a día", dijo.

Los datos mostraron un aumento del riesgo de hemorragias e inflamación cerebrales, es decir, se presentaron anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide (ARIA) en 126 (14,0%) de los sujetos del grupo de lecanemab y solo en 69 (7,7%) de los sujetos del grupo de placebo.

Esto llevó a que la FDA incluyera una advertencia en el medicamento sobre el riesgo de inflamación y sangrado en el cerebro.

Los fabricantes de medicamentos también han recalcado que las personas portadoras de dos copias del gen APOE4 (el cual predispone a padecer Alzheimer) corren un riesgo especialmente "elevado de sufrir una hemorragia cerebral potencialmente mortal".

Se han notificado tres muertes de personas que tomaban lecanemab: un participante de 80 años en un ensayo clínico de fase 3 que sufrió una hemorragia intracraneal, una persona de 65 años que experimentó inflamación y sangrado cerebral, y una

persona de 79 años que, al parecer, tuvo convulsiones y sangrado cerebral durante la fase abierta del ensayo.

Dos de las tres personas fallecidas tomaban anticoagulantes, y los expertos que analizaron los casos de muerte por lecanemab sugirieron que el uso de este tipo de medicamentos pudo agravar las fatales consecuencias.

La carrera investigadora de Furlini se ha centrado en la necesidad de educar y apoyar a los cuidadores de personas con enfermedades de tipo demencial.

"Lees la lista de efectos secundarios: puedes tener problemas para caminar, hinchazón cerebral, alteraciones visuales... Es decir, ¿qué estamos haciendo aquí?", se pregunta Furlini. "El paciente ya está confuso y está perdiendo su capacidad cognitiva. ¿Cómo le van a ayudar estos graves efectos secundarios? Va en contra de cualquier cuestión ética de lo que se quiere o se espera".

¿Qué hay sobre el encogimiento cerebral?

Thambisetty también ha expresado su preocupación por el "encogimiento cerebral" observado en los ensayos clínicos de participantes que toman lecanemab o aducanumab: el aumento de las dosis del fármaco se correlaciona con una disminución del volumen cerebral.

en un reciente artículo de opinión para STAT News Thambisetty escribió: "La observación de encogimiento cerebral es preocupante porque, a falta de pruebas convincentes que demuestren lo contrario, sugiere un posible deterioro de los cambios degenerativos en el cerebro de las personas con enfermedad de Alzheimer".

Los investigadores han explicado esta observación y afirman que la reducción del volumen cerebral se debe a la eliminación de la proteína amiloide del cerebro. Pero Thambisetty afirma que no hay suficiente evidencia empírica que respalde esta teoría.

En su lugar, señala un estudio australiano que calculó que la eliminación de la placa amiloide del cerebro era demasiado pequeña como para respaldar una explicación plausible de la pérdida de volumen cerebral.

Programa para avanzar el uso de la evidencia de la práctica clínica (*Advancing real-world evidence program*)

FDA, 19 de octubre de 2022

<https://www.fda.gov/drugs/development-resources/advancing-real-world-evidence-program>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (1)*

Tags: PDUFA, uso de evidencia de la práctica clínica, cambios al etiquetado, cambios a la ficha técnica, nuevas indicaciones, estudios posteriores a la comercialización de medicamentos

Como se anunció en el Registro Federal publicado el 20 de octubre de 2022, la FDA ha establecido un Programa para Avanzar en el Uso de la Evidencia de la Práctica Clínica, que pretende mejorar la calidad y la aceptabilidad del uso de datos procedentes de la práctica clínica para respaldar la información que se incluye en el etiquetado/ ficha técnica —incluyendo la aprobación de nuevas indicaciones de productos médicos aprobados— o para cumplir con los requisitos de hacer estudios clínicos posteriores a la comercialización. El Programa para Avanzar el Uso de la Evidencia de la Práctica Clínica responde a un compromiso adquirido por la FDA en virtud de PDUFA VII [Ley de Aranceles de Usuarios de Medicamentos Recetados o FDA *User Fee Reauthorization Act*], incorporado en la Ley de Reautorización de Tarifas de Usuario de la FDA de 2022.

El Programa para Avanzar en el Uso de la Evidencia de la Práctica Clínica ofrece a los patrocinadores que se hayan seleccionado para participar en el programa, la oportunidad de reunirse con el personal de la Agencia —antes de desarrollar el protocolo o de iniciar el estudio— para discutir el uso de la Evidencia de la Práctica Clínica en el desarrollo de productos médicos. El Programa para Avanzar el Uso de la Evidencia de la Práctica Clínica es una vía opcional para los patrocinadores que presenten propuestas con datos de la práctica clínica; los otros procedimientos establecidos para colaborar con la Agencia seguirán estando disponibles.

Las reuniones se llevarán a cabo en el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) y en el Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos (CBER) de la FDA durante los años fiscales 2023 a 2027. Las solicitudes de oncología incluirán la participación del Centro de Excelencia Oncológica. Para promover el conocimiento de las características de la evidencia de la práctica clínica que podrán apoyar las decisiones regulatorias, los diseños de los estudios clínicos que se discutan a través del programa, podrán ser presentados por la FDA en un foro público (por ejemplo, en una guía o taller públicos).

Objetivos del Programa para Avanzar el Uso de Evidencia de la Práctica Clínica

El Programa para Avanzar en el Uso de Evidencia de la Práctica Clínica está diseñado para:

- identificar estrategias para generar evidencia de la práctica clínica que cumpla los requisitos reglamentarios para respaldar el etiquetado/ficha técnica del producto (por ejemplo, nuevas indicaciones, poblaciones, información sobre dosificación) o para cumplir los requisitos de los estudios clínicos posteriores a la comercialización
- desarrollar procesos de la agencia que promuevan la toma de decisiones congruentes y el aprendizaje compartido en materia evidencia de la práctica clínica; y
- promover el conocimiento sobre las características de la evidencia de la práctica clínica que puede respaldar las decisiones normativas, permitiendo que la FDA debata en un foro público los diseños de los estudios clínicos considerados

en el Programa para Avanzar en el Uso de la Evidencia de la Práctica Clínica.

Crterios de elegibilidad

- El patrocinador tiene un número de IND [nuevo medicamento en investigación] o pre-IND para el producto médico que incluye en la solicitud para reunirse con el Programa para Avanzar en el Uso de la Evidencia de la Práctica Clínica.
- La evidencia de la práctica clínica que se proponga tiene por objeto cumplir requisitos reglamentarios para respaldar la

eficacia en el etiquetado /ficha técnica (por ejemplo, nuevas indicaciones, poblaciones, información sobre dosificación) o para cumplir los requisitos de los estudios clínicos posteriores a la comercialización.

- El patrocinador y la FDA llegan a un acuerdo sobre la información para el diseño del estudio clínico que se divulgará públicamente.

Puede seguir leyendo en inglés en el enlace que aparece en el encabezado

Un nuevo libro narra el "nacimiento indecoroso" de la FDA (*New book recounts the FDA's 'unholy birth'*)

Erin Blakemore

The Washington Post, septiembre 26, 2022

<https://www.washingtonpost.com/wellness/2022/09/26/fda-drug-safety-history/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(1)*

Tags: FDA, EE UU, origen de Agencias sanitarias, seguridad y eficacia de medicamentos, tragedias humanas por medicamentos, píldoras de vegetales de Benjamin Brandreth, Peruna, Avastin, adulteración de medicamentos, rol de pacientes.

Hace muchas décadas, la gente podía vender medicamentos peligrosos y prometer beneficios, incluso cuando los medicamentos tuvieran consecuencias catastróficas.

Consecuentemente hubo varias tragedias, niños y adultos murieron o sufrieron mutilaciones en nombre de la salud. En respuesta, EE UU creó la FDA, la agencia federal que hoy supervisa y regula los medicamentos de venta con receta, los dispositivos médicos y otros productos.

Mikkael A. Sekeres, oncólogo y ex presidente del Comité Asesor de Medicamentos Oncológicos de la FDA, escribe en su nuevo libro "Medicamentos y la FDA: Seguridad, eficacia y confianza del público" (*Drugs and the FDA: Safety, Efficacy and the Public's Trust*) que fue un "nacimiento indecoroso". [1]

Según Sekeres, después de un comienzo difícil, la evolución de la agencia hasta convertirse en una institución confiable, fue accidentada. El libro de Sekeres relata los tumultuosos primeros años de la FDA, así como los retos más recientes, y muestra cómo sus salvaguardias de salud pública fueron puestas a prueba por un medicamento moderno contra el cáncer de mama.

Los primeros "tratamientos", conocidos como píldoras de vegetales de Benjamin Brandreth (*Benjamin Brandreth's Vegetable Pills*) y Peruna, podían ser desde ineficaces hasta mortales [2, 3]. Se requirió la intervención de pacientes y padres preocupados, el trabajo de periodistas y una trágica adulteración de medicamentos, incluyendo muertes infantiles a principios del siglo XX por la administración de vacunas contra la viruela y la difteria contaminadas con tétanos, para que se estableciera la FDA.

Sekeres relata desde la minuciosa búsqueda que hizo la FDA en 1937 de los frascos que seguían circulando de un elixir mortal que contenía anticongelante hasta que en 1962 la agencia empezó a exigir que los medicamentos fueran seguros y eficaces antes de ser comercializados en EE UU.

El autor entretiene sus experiencias al evaluar si la FDA debía haber permitido la venta de Avastin, un medicamento aprobado para tratar el cáncer de mama en base a datos que demostraban que no prolongaba ni mejoraba la calidad de vida de las pacientes [4]. En 2011, la FDA retiró la aprobación de este medicamento para ese uso, y Sekeres describe la experiencia de un proceso que, según él, puso a prueba el temple de la agencia.

El libro ofrece la perspectiva que tiene un médico de los productos que llenan nuestros botiquines, pero Sekeres también incluye a los pacientes. Un público que, en sus palabras, "se rebela, protesta lo bastante alto como para que se le oiga, para provocar el cambio" es el verdadero motor de este atractivo libro, y un recordatorio de a quién, en última instancia, debe servir esta agencia compleja, a veces "enloquecedoramente deliberada y lenta".

Referencias

1. Sekeres, M. A. Drugs and the FDA. Safety, Efficacy, and the Public's Trust. *The MIT Press*, 27 de septiembre de 2022. <https://mitpress.mit.edu/9780262047319/drugs-and-the-fda/>
2. Mahoney, E. Brandreth's Pills. *The Guardian*, 28 de diciembre de 2009. <https://www.theguardian.com/tv-and-radio/2009/dec/28/brandreth-pills-gyles-radio-review>
3. *Library of Congress*. Catarrh Remedy and Peruna Scandal: Topics in Chronicling America. [No tiene fecha disponible]. <https://guides.loc.gov/chronicling-america-peruna-scandal-catarrh-remedy>
4. Stein, R. FDA revokes Avastin's approval for breast cancer treatment. *The Washington Post*, 18 de noviembre de 2011. https://www.washingtonpost.com/national/health-science/fda-revokes-avastins-approval-for-breast-cancer-treatment/2011/11/18/gIQAOTuRYN_story.html

Cómo mejorar el uso de los Comités Asesores de la FDA

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (1)

Tags: motivos para convocar comité asesor de la FDA, legitimidad para la FDA, transparencia en la FDA, agenda reunión de comité asesor de la FDA

Un artículo publicado en el NEJM [1] explica cómo funcionan los comités asesores de la FDA y sugiere mejoras que podrían acrecentar la confianza del público en las decisiones de la agencia.

Según este artículo, a veces, antes de tomar una decisión regulatoria, la FDA convoca la reunión de uno de sus comités de expertos. En este momento tiene 31 comités de expertos que abarcan una amplia gama de disciplinas médicas. Los comités de expertos suelen estar constituidos por expertos en la materia, pacientes, consumidores y un representante de la industria (sin derecho a voto). Las reuniones de los comités suelen estar abiertas al público, por lo que pueden participar pacientes, asociaciones de pacientes, defensores de los consumidores y los representantes de la industria que deseen ofrecer su testimonio.

La decisión regulatoria pertenece a la FDA, que puede o no aceptar el dictamen del comité de expertos. En general, la FDA suele aceptar las recomendaciones de los comités, pero no siempre lo hace, lo que puede erosionar la confianza del público en la agencia, como sucedió cuando la FDA aprobó el tratamiento para el Alzheimer, Aduhelm de Biogen, en contra de la opinión de todos los miembros del comité de expertos.

La FDA no tiene obligación de convocar reuniones de expertos, y de hecho ha disminuido la frecuencia con la que los convoca. Mientras en 2010 convocó una reunión del comité antes de aprobar el 50% de los medicamentos, en el 2021 solo lo hizo para el 6% de los productos.

Otro problema es que no hay manuales que describan las preguntas que va a tener que responder el comité de expertos que evalúa medicamentos y productos biológicos, y estas pueden variar durante el transcurso de la reunión, como sucedió con la aprobación de la tercera dosis de la vacuna covid 19 de Pfizer. En este último caso, algunos miembros del comité de expertos tuvieron la sensación de que la FDA había decidido de antemano que refrendaría la promesa de Biden de ofrecer dosis de refuerzo

a todos (el comité había votado en contra de administrarla a ≥ 16 años, pero cuando la FDA añadió otras preguntas estuvo a favor de inocular a los ≥ 65 años y a los de 18 a 65 en riesgo de sufrir covid grave o de contagiarse en el trabajo. Cuando la FDA amplió posteriormente la elegibilidad a todos los adultos en noviembre 2021, y luego a los jóvenes de 16 y 17 años en diciembre 2021, lo hizo sin consultar al comité de expertos).

Los autores del artículo consideran que la inclusión de comités de expertos en la toma de decisiones legítima a la FDA, y permite hacer un análisis más independiente y profundo de los nuevos productos. Sus sugerencias para mejorar el proceso actual son:

- FDA podría publicar guías que expliquen cómo decide si convoca una reunión con el comité de expertos, y podría comprometerse a convocarlos para determinados tipos de decisiones (por ejemplo, aprobaciones aceleradas).
- La agencia podría publicar por adelantado las preguntas que tiene previsto formular, y podría desarrollar una estructura estandarizada de preguntas para considerar la aprobación o autorización de un producto médico. Esta normalización también ayudaría a aclarar cualquier desacuerdo entre la FDA y sus comités de expertos.
- La FDA podría establecer un procedimiento para explicar públicamente las decisiones normativas contrarias a las recomendaciones de los comités de expertos.

Si la agencia no aplica estas prácticas por sí misma, el Congreso puede considerar la posibilidad de legislar para exigir estos cambios. Tales reformas no limitarían la autoridad de la FDA para solicitar el asesoramiento de expertos o formular las preguntas adicionales que considere oportunas, sino que establecerían unos requisitos mínimos para determinadas decisiones.

Fuente Original

1. Daval CJR, Kesselheim AS, Sarpatwari A. Improving the Use of FDA Advisory Committees. *N Engl J Med.* 2022 Aug 25;387(8):675-677. doi: 10.1056/NEJMp2206492. Epub 2022 Aug 20. PMID: 35984350.

Evidencia disponible al recibir la aprobación regulatoria y coste de los nuevos antibióticos en 2016-19: estudio de cohortes de los medicamentos aprobados por la FDA

(Evidence at time of regulatory approval and cost of new antibiotics in 2016-19: cohort study of FDA approved drugs)

M. Mitra-Majumdar, J.H. Powers, B.L. Brown, et al

BMJ Medicine 2022;1:e000227. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000227

<https://bmjmedicine.bmj.com/content/1/1/e000227> (acceso libre en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (1)

Tags: FDA, pretomanid, rifamicina, evidencia de eficacia, ensayos pivotaes, incentivar el desarrollo de antibióticos

Resumen

Objetivo. Revisar la evidencia clínica, los antecedentes regulatorios y el costo de los antibióticos aprobados por la FDA en 2016-19.

Diseño. Estudio de cohorte de los fármacos aprobados por la FDA.

Fuentes de datos. Bases de datos de la FDA, ClinicalTrials.gov y fichas técnicas de los fármacos. Los precios de lanzamiento se extrajeron de IBM Micromedex Red Book.

Criterios de elegibilidad para la selección de estudios. Se identificaron los antibióticos aprobados por la FDA entre octubre de 2016 y diciembre de 2019, y las características clave de su desarrollo clínico se extrajeron de las bases de datos de la FDA que están disponibles públicamente, ClinicalTrials.gov y la ficha técnica de los medicamentos. Los precios de lanzamiento se extrajeron de IBM Micromedex Red Book para evaluar el coste del tratamiento frente al de sus comparadores.

Resultados. Los 15 antibióticos nuevos recibieron al menos una designación reglamentaria especial y fueron respaldados por una mediana de dos ensayos pivotales. Más de la mitad de los ensayos pivotales utilizaron un diseño de no inferioridad con control activo. Todos los medicamentos se aprobaron en base a medidas de resultados indirectas. Para esta cohorte, la FDA

estableció 52 requisitos y compromisos postcomercialización (mediana de 3 para cada fármaco). En enero de 2021, 27 requisitos y compromisos posteriores a la comercialización figuraban como pendientes, siete como en curso, tres como retrasados, uno como presentado, ocho como declarados innecesarios y cuatro como cumplidos. El antibiótico nuevo más caro fue el pretomanid, a US\$36 399 (£29 618; €34 582) por ciclo de tratamiento, y el menos caro fue la rifamicina (US\$176). Los ratios de coste entre los fármacos del estudio y los comparadores oscilaron entre 0,48 y 134.

Conclusiones. En los últimos años, la FDA ha aprobado nuevos antibióticos basándose principalmente en un menor número de ensayos pivotales, más pequeños y de no inferioridad, que a menudo utilizaban medidas de resultados indirectas, y que solían ser más costosos. Los esfuerzos por incentivar el desarrollo de antibióticos deben equilibrar el crecimiento de la cartera de desarrollo de antibióticos con la garantía de que los ensayos clínicos proporcionen pruebas clínicamente relevantes de su eficacia mostrando que aporta beneficios adicionales para el paciente.

Uso de ensayos clínicos de un solo brazo para que la FDA de EE UU permita la comercialización de oncológicos, 2002-2021

(Use of single-arm trials for US Food and Drug Administration Drug approval in oncology, 2002-2021)

Sundeep Agrawal, Shaily Arora, Laleh Amiri-Kordestani et al

JAMA Oncol. 29 de diciembre de 2022. doi:10.1001/jamaoncol.2022.5985

<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2800126>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (1)*

Tags: diseño de ensayos clínicos, medicina basada en la evidencia, tratamientos oncológicos, acceso temprano a tratamiento, aprobación acelerada, medicamentos retirados del mercado

Resumen

Importancia. Los ensayos clínicos de un solo brazo han permitido poner rápidamente a disposición de los pacientes terapias transformadoras. Sin embargo, el uso de ensayos de un solo brazo para respaldar la aprobación de fármacos presenta varios retos que deben tomarse en cuenta cuidadosamente.

Observaciones. Entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2021, la FDA aprobó 176 nuevas indicaciones oncológicas y para problemas hematológicos malignos en base a los resultados de los ensayos clínicos de un solo brazo, incluyendo 116 aprobaciones aceleradas (AA) y 60 aprobaciones tradicionales. En total, 87 aprobaciones (49%) fueron para nuevas entidades moleculares o biológicas originales y 89 (51%) para indicaciones suplementarias. La tasa de respuesta (TR) fue el criterio de valoración más utilizado en estos ensayos de un solo brazo (173 de 176 [98%]). De las aprobaciones aceleradas 116 que se basaron en ensayos clínicos de un solo brazo, 45 (38%) completaron los requisitos de postcomercialización para verificar su beneficio clínico, 61 (52%) están pendientes de verificar los

beneficios y 10 (9%) ya se habían retirado del mercado (el 31 de diciembre de 2021). La mayoría (56 de 61 [92%]) de las aprobaciones aceleradas basadas en ensayos clínicos de un solo brazo que estaban pendientes de verificar su beneficio se otorgaron durante los últimos 5 años y en diciembre de 2021 se estaban haciendo los ensayos clínicos confirmatorios.

Conclusiones y relevancia. A medida que han ido aumentando las cohortes de expansión que en etapas tempranas han mostrado tasas de respuesta prometedoras y duraderas, ha aumentado la frecuencia con la que al desarrollar medicamentos se han utilizado ensayos clínicos de un solo brazo para respaldar la aprobación reguladora. En el contexto adecuado, los ensayos de un solo brazo que utilizan tasas de respuesta duraderas pueden permitir que los pacientes accedan antes a los nuevos tratamientos y seguirán desempeñando un papel en el desarrollo de fármacos oncológicos. Sin embargo, los ensayos clínicos de un solo brazo aportan un conjunto de datos no comparativos de seguridad más reducido, no permiten utilizar criterios de valoración de tiempo hasta el evento y tienen otras limitaciones que requieren que hacer una valoración minuciosa del contexto de la enfermedad y de los tratamientos disponibles. El ensayo clínico aleatorizado sigue siendo la estrategia preferida en la investigación clínica.

Uso de los programas acelerados de la FDA de EE UU para desarrollar y revisar los nuevos medicamentos huérfanos y no huérfanos aprobados entre 2008 y 2021 (*Use of US Food and Drug Administration expedited drug development and review programs by orphan and nonorphan novel drugs approved from 2008 to 2021*)

Andrea N. Monge, Daniel W. Sigelman, Robert J. Temple, et al

JAMA Netw Open. 2022;5(11):e2239336. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.39336

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2798005> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (1)*

Tags: aprobación acelerada, terapia innovadora, vía rápida, revisión prioritaria, acelerar la comercialización

aprobado, estratificados según el estatus de medicamento huérfano y la indicación.

Puntos clave

Pregunta. ¿Con qué frecuencia y en qué combinaciones se utilizan los cuatro programas de la FDA para el desarrollo y revisión acelerada de nuevos medicamentos huérfanos y no huérfanos?

Diseño, entorno y participantes. Este estudio transversal evaluó todos los fármacos nuevos aprobados por la FDA entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2021.

Hallazgos. En este estudio transversal con 581 pares de medicamentos e indicaciones nuevas aprobados por la FDA, el uso de programas de desarrollo y revisión acelerados aumentó del 42,3% en los pares de 2008, al 74,5% en 2021. De los pares medicamento-indicación aprobados que utilizaron al menos un programa acelerado, el 62,0% eran medicamentos huérfanos, el 69,8% medicamentos biológicos y el 60,2% fármacos de moléculas pequeñas.

Resultados y medidas principales. El resultado principal fue la frecuencia con la que se utilizaron los programas acelerados y en qué combinaciones, estratificados por estatus de medicamento huérfano y tipo de medicamento (molécula pequeña versus terapia biológica). La unidad de análisis fue el par medicamento - nueva indicación, porque un fármaco puede ser aprobado para múltiples indicaciones, cada una de las cuales puede utilizar un programa acelerado diferente o diferir en el estatus de fármaco huérfano.

Significado. Los resultados sugieren que los programas acelerados desempeñan un papel cada vez más importante en la comercialización de los medicamentos nuevos en EE UU, especialmente entre los productos huérfanos y biológicos.

Resultados. El estudio incluyó 581 pares medicamento - indicación nueva que fueron aprobados durante el período de estudio de 14 años; 252 (43,4%) eran medicamentos huérfanos, 139 (23,9%) eran terapias biológicas y 442 (76,1%), medicamentos de moléculas pequeñas. El uso de al menos un programa acelerado aumentó de 11 de 26 pares medicamento-indicación (42,3%) en 2008, a 41 de 55 (74,5%) en 2021. De los 363 pares medicamento-indicación aprobados que utilizaron al menos un programa acelerado, 225 (62,0%) eran medicamentos huérfanos; 97 de los 139 medicamentos biológicos aprobados (69,8%) utilizaron al menos un programa acelerado, así como 266 de los 442 medicamentos de moléculas pequeñas aprobados (60,2%). Ochenta y dos de los 581 nuevos pares medicamento-indicación (14,1%) utilizaron el Programa de Aprobación Acelerada; de ellos, 65 (79,3%) eran medicamentos oncológicos y 70 (85,4%) habían obtenido la denominación de huérfanos.

Resumen

Importancia. La FDA cuenta con 4 programas que se pueden utilizar solos o combinados para acelerar la disponibilidad de medicamentos: Aprobación Acelerada, Terapia Innovadora, Vía Rápida y Revisión Prioritaria. Los fármacos que utilizan estos programas pueden ser medicamentos nuevos —que no contienen un principio activo aprobado previamente por la FDA—, y medicamentos huérfanos —para tratar enfermedades o afecciones que afectan a menos de 200.000 personas—; hasta la fecha, no se ha publicado ninguna evaluación exhaustiva de cómo se han utilizado estos programas en combinación.

Conclusiones y relevancia. El estudio mostró que el uso de los programas acelerados de la FDA para comercializar nuevos medicamentos en EE UU aumentó entre 2008 y 2021. Los resultados sugieren que es probable que esta tendencia continúe.

Objetivo. Evaluar con qué frecuencia y cómo se combinan los programas acelerados para el desarrollo y la revisión de los medicamentos biológicos y de moléculas pequeñas que se han

Puertas giratorias entre la FDA y Verily, y los ensayos descentralizados

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (1)

Tags: Califf, Verily, conflictos de interés, FDA, Duke University, ensayos clínicos descentralizados, datos de la práctica clínica, evidencia de la práctica clínica, diseño de ensayos clínicos

Verily es una empresa que surgió de Alphabet y que hasta ahora no ha tenido mucho éxito, pero según un artículo de Statnews [1] ahora tiene un plan que podría resultar lucrativo.

Según Statnews, Verily fortalecerá su capacidad para gestionar ensayos clínicos, desarrollando herramientas e infraestructura digital, y para ello está contratando a algunos de los principales expertos de la FDA. El mismo comisionado de la FD, Robert Califf, entre sus dos mandatos en la FDA dirigió la política y la estrategia de Verily y Google Health y ha dicho que colaborar con la industria para mejorar los sistemas de recopilación de evidencia es una prioridad importante. Cabe recordar, que la FDA está tratando de incorporar datos de la práctica clínica (mundo real) para tomar decisiones regulatorias.

Para Verily, entender hacia dónde se dirige la regulación -y qué tipo de evidencia podrían querer generar sus clientes- es crucial para consolidar su negocio. La contratación de funcionarios de la FDA comenzó a aumentar tras la llegada de Amy Abernethy en 2021. Abernethy fue comisionada principal adjunta de la FDA y directora en funciones de información. Desde entonces, Verily ha incorporado al director de políticas Joe Franklin, a la asesora técnica sénior Laura Roe, y a April Alexandrow, que trabajo en la agencia más de 10 años y ahora es directora de operaciones en Verily. Otro fichaje reciente es el del asesor de productos Kyle Thomson, que trabajó durante ocho años como asesor jefe asociado en la FDA antes de un breve paso por la Asociación Médica Americana.

Abernethy dijo que la empresa está creando instrumentos para apoyar "el modelo 2022 de ensayos clínicos". Esto incluye programas informáticos como los formularios de consentimiento informado electrónicos, sistemas de gestión de ensayos clínicos que puedan utilizar los centros que realizan ensayos, recopilación y gestión de bases de datos, y programas para recopilar los datos de los ensayos por medio de aparatos como su Study Watch.

Abernethy lleva mucho tiempo pensando cómo se pueden reformar los ensayos clínicos tradicionales -lentos, caros y, a menudo, poco representativos de los pacientes que van a acabar utilizando sus productos. Trabajó en el Center for Learning Health Care de Duke y se incorporó a la FDA desde su puesto de directora médica de Flatiron Health, una empresa que se ha asociado con la FDA para estudiar cómo se pueden hacer ensayos clínicos oncológicos a partir de las historias clínicas electrónicas.

"Estar en la FDA realmente me ayudó a entender por qué ciertas cosas eran tan importantes y cómo hay que priorizarlas de la manera correcta", dijo Abernethy. Esta experiencia le ha permitido conocer no sólo a la FDA, sino también a los que

compiten con Verily en el análisis de los datos de salud y la génesis de infraestructura para ensayos descentralizados. "Lo que estamos haciendo en el ámbito de la investigación es empezar a pensar en cómo se pueden utilizar las historias clínicas electrónicas para hacer estudios longitudinales, pero ahora aleatorizados", dijo Abernethy.

Califf también considera que los ensayos clínicos se deben hacer en el entorno en el que se presta la atención clínica, y lo ha expresado así desde su puesto en la Universidad de Duke, donde creó el Instituto de Investigación Clínica Duke y en 2007 cofundó un proyecto llamado Iniciativa de Transformación de Ensayos Clínicos, mientras estaba en la FDA y cuando trabajaba para Verily.

Cuando Califf volvió este año a dirigir la FDA, la industria consideró que daría un nuevo impulso al trabajo de la agencia en materia de generar evidencia a partir de la práctica clínica. Fiel a sus raíces, una de sus primeras reuniones públicas como comisionado fue una reunión del comité ejecutivo de la Iniciativa de Transformación de Ensayos Clínicos que él mismo cofundó.

El año pasado, cinco de las mayores empresas de análisis de datos en salud se unieron para formar la Real World Evidence Alliance. El grupo ha ido creciendo y ahora incluye a Flatiron, Aetion, Verily, IQVIA, OM1, Concert AI, Syaps, Syneus, Tempus y Verana Health. Hasta ahora ha gastado más de US\$200.000 en cabildeo, y ha hecho comentarios a los cuatro borradores de guía sobre uso de datos de la práctica clínica que emitió la FDA el año pasado, tratando de influir en la forma en que la agencia permitirá que sus datos se utilicen en la toma de decisiones regulatorias.

Fuente Original

1. Palmer, Katie. At Verily, a growing line of business builds on a revolving door to the FDA. Statnews. 4 de octubre de 2022 <https://www.statnews.com/2022/10/04/google-verily-fda-clinical-trials/>

EE UU. La FDA y la oficina de patentes y marcas Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Propiedad Intelectual 2023; 26 (1)

Tags: USPTO, más comunicación entre USPTO y FDA, patentes frívolas, analistas de patentes, mejorar la adjudicación de patentes, marañas de patentes, acceso a medicamentos de venta con receta

Una orden ejecutiva emitida por el Presidente Joe Biden en julio de 2021 ha logrado que la FDA y la Oficina de Patentes y Marcas (USPTO) colaboren. Según informa Endpoints [1] estas dos agencias están trabajando juntas para mejorar las decisiones de los analistas de patentes y gestionar mejor las etiquetas o fichas técnicas reducidas (*skinny labels*) para los productos genéricos.

En julio, las dos agencias intercambiaron cartas dejando claro que, aunque tienen misiones y competencias distintas, ambas comparten el compromiso de "fomentar la innovación en el desarrollo de medicamentos, apoyando al mismo tiempo un mercado competitivo para que las familias estadounidenses tengan un mejor acceso a los medicamentos".

Ambas agencias se comprometieron a establecer mejor las responsabilidades de cada una de ellas y a armonizar aquellas en que se solapan, por ejemplo las políticas sobre el uso de etiquetas "reducidas" para los medicamentos genéricos, la conexión entre las patentes sobre el método de uso y los códigos de uso, así como a fortalecer el intercambio de información entre la USPTO y la FDA para decidir si se debe ampliar el plazo de una patente y el proceso de patentamiento de un plan de mitigación y control de riesgos (REMS).

La Corte Suprema todavía no ha decidido si tomara un caso para aclarar la información que se debe incluir en las etiquetas reducidas, pues varias sentencias judiciales las han cuestionado.

Ambas agencias evaluarán las razones por las que ha habido tan pocas solicitudes de procedimientos AIA (America Invents Act) para patentes que figuran en el Libro Naranja de la FDA y patentes de productos biológicos, y en general los motivos por

los que ha disminuido el número de solicitudes AIA para productos farmacéuticos.

Fuente Original

1. Brennan Zachary. FDA and PTO look to shore up inconsistencies around pharma patents. Endpoints, 7 de noviembre de 2022 <https://endpts.com/fda-and-ptolook-to-shore-up-inconsistencies-around-pharma-patents/>

Maloney y Pallone publican un informe sobre la revisión, aprobación y fijación de precios de Aduhelm, el medicamento de Biogen contra el Alzheimer

(Maloney and Pallone release staff report on review, approval, and pricing of Biogen's alzheimer's drug Aduhelm)

Committee on Oversight and Accountability, Democrats

Comunicado de Prensa, 29 de diciembre de 2022

<https://oversightdemocrats.house.gov/news/press-releases/maloney-and-pallone-release-staff-report-on-review-approval-and-pricing-of>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(1)*

Tags: FDA, Biogen, Aduhelm, aducanumab, colaboración inapropiada entre agencia regulatoria y compañía farmacéutica, transparencia, ética, indicaciones no basadas en evidencia, presión en el gasto farmacéutico,

Hoy, Carolyn B. Maloney (demócrata de Nueva York), presidenta del Comité de Supervisión y Reforma, y Frank Pallone, Jr. (demócrata de Nueva Jersey), presidente del Comité de Energía y Comercio, tras una investigación de 18 meses, han dado a conocer el informe sobre la revisión regulatoria y el proceso de aprobación que siguió la FDA en el caso de Aduhelm, el medicamento de Biogen para la enfermedad de Alzheimer, y la forma en que Biogen estableció el precio de medicamento (Aduhelm).

Maloney declaró: "Una de mis principales prioridades como Presidenta del Comité de Supervisión y Reforma es garantizar que los estadounidenses tengan acceso a medicamentos eficaces y asequibles... El número de pacientes y familias afectados por la enfermedad de Alzheimer seguirá aumentando, y es crucial que la FDA y las empresas farmacéuticas se adhieran a los procedimientos establecidos y sean suficientemente transparentes para ganarse la confianza del público. Espero que estos resultados estimulen a la FDA a reformar sus prácticas e inviten a mis colegas del Congreso a seguir supervisando a la industria farmacéutica para garantizar que no antepongan el lucro a los pacientes".

Pallone comentó: "Este informe documenta el atípico proceso de revisión de la FDA y la codicia corporativa que precedieron a la controvertida decisión de la FDA de conceder la aprobación acelerada a Aduhelm... Aunque todos apoyamos la búsqueda de nuevas curas y tratamientos para hacer frente a enfermedades devastadoras como el Alzheimer, debemos asegurarnos de que la conveniencia no prevalece sobre los protocolos que garantizan la independencia y el rigor científico de la FDA. En nuestro país, la seguridad de los pacientes y la eficacia de los medicamentos deben seguir siendo el centro del proceso de revisión regulatoria de los medicamentos. La FDA debe seguir tomando medidas correctivas para volver a ganarse la confianza del pueblo estadounidense, y Biogen y otros fabricantes de medicamentos también deben aprender de los problemas expuestos en este informe y aplicar nuestras recomendaciones para anteponer el bienestar de los pacientes al lucro".

El informe describe cómo la FDA y Biogen estuvieron trabajando juntos para elaborar un documento informativo sobre

Aduhelm que en noviembre 2020 presentaron a un comité asesor clave de la FDA. Tras la presentación, ninguno de los miembros del comité asesor votó a favor de recomendar la aprobación tradicional de Aduhelm. Tras la reunión del comité consultivo, Public Citizen, un grupo sin ánimo de lucro que defiende los derechos de los consumidores escribió a la FDA expresando su preocupación por la supuesta estrecha colaboración entre la agencia y Biogen. En respuesta, la FDA hizo una investigación interna sobre las interacciones que había habido entre la agencia y Biogen antes de la audiencia con el comité asesor de noviembre de 2020. La revisión interna inédita de la FDA, que se completó en mayo de 2021, también se ha publicado hoy con el informe de los Comités del Congreso.

A pesar de que el comité asesor no recomendó la aprobación de Aduhelm, y de las preocupaciones internas que habían planteado los expertos debido a la inconsistencia de los datos clínicos del fármaco, la FDA le concedió la aprobación acelerada el 7 de junio de 2021, basándose en el efecto de Aduhelm sobre una variable que podría indicar cierto beneficio clínico. Tras la aprobación del medicamento, varios miembros del comité asesor de la FDA dimitieron públicamente en señal de protesta. Ese mismo mes, los presidentes Maloney y Pallone anunciaron que sus respectivos Comités investigarían la decisión de la FDA de conceder la aprobación acelerada a Aduhelm.

El informe de los Comités ha revelado la siguiente información:

- Las interacciones entre la FDA y Biogen fueron atípicas y no se documentaron de acuerdo con el protocolo de la propia agencia. Los documentos obtenidos por los Comités muestran que personal de la FDA y Biogen participaron en al menos 115 reuniones, llamadas e intercambios sustantivos por correo electrónico durante un período de 12 meses a partir de julio de 2019. A pesar de que la guía de la FDA exige que se documenten todas las interacciones sustantivas entre el personal de la agencia y los patrocinadores de medicamentos, la agencia confirmó que se desconoce el número total de reuniones que hubo durante este tiempo entre el personal de la agencia y Biogen, porque la FDA carecía de un "registro claro" de las reuniones informales y otras interacciones entre el personal de la agencia y Biogen. La investigación de los Comités identificó otras 66 llamadas e intercambios sustanciales de correos electrónicos entre los subgrupos del grupo de trabajo que no habían quedado registrados.

- La FDA y Biogen colaboraron indebidamente y redactaron conjuntamente el documento informativo para el comité asesor clave. Los Comités obtuvieron pruebas de que el personal de la FDA y Biogen colaboraron estrechamente durante los meses previos a la reunión del Comité Asesor sobre Medicamentos para el Sistema Nervioso Central y Periférico del 6 de noviembre de 2020, con el objetivo de preparar conjuntamente el documento informativo que tenía que revisar el comité asesor. Los documentos muestran que preparar conjuntamente el documento informativo permitió que Biogen conociera de antemano las respuestas de la FDA y recibiera orientación directa de la agencia para redactar algunas secciones que correspondían a la empresa, incluyendo secciones redactadas por la FDA que luego se incluyeron en la parte del documento correspondiente a Biogen. Además, el documento no representaba adecuadamente los distintos puntos de vista del personal de la agencia, y la propia revisión interna de la FDA concluyó que "en este caso no era adecuado redactar el informe conjuntamente", dado que había mucho desacuerdo entre las diferentes oficinas de la FDA (Nota de Salud y Fármacos: la oficina de biometría pensaba que los datos no respaldaban los beneficios del medicamento, pero la división responsable de los medicamentos neurológicos creía que había suficiente evidencia. No es habitual que la FDA redacte los documentos informativos con la empresa, solo se ha hecho nueve veces con productos oncológicos y en ninguno de los casos había discrepancias entre las diferentes oficinas de la agencia – en este caso, la división de biometría quedó marginada y no participó en la redacción del informe).
 - La FDA decidió utilizar la vía de aprobación acelerada para Aduhelm en un plazo sustancialmente abreviado. Los documentos y la información obtenidos por los Comités muestran que la FDA estuvo considerando la aprobación de Aduhelm por vía tradicional, que se utiliza para la mayoría de los medicamentos, durante nueve meses, antes de cambiar bruscamente de rumbo y concederle la autorización por la vía de aprobación acelerada tras un período de revisión de tres semanas (Nota de Salud y Fármacos: el comité asesor de la FDA rechazó unánimemente la aprobación por la vía tradicional, y no fue convocado para considerar la aprobación por la vía acelerada. La aprobación acelerada requiere que se hagan estudios confirmatorios, en este caso la FDA concedió un plazo de 8 años para que Biogen concluyera dicho ensayo).
 - La FDA aprobó y Biogen aceptó una indicación de etiqueta amplia para Aduhelm, a pesar de la falta de datos clínicos sobre su efecto durante todas las fases de la enfermedad de Alzheimer y de las reservas de Biogen. Los materiales obtenidos por los Comités demuestran que la FDA recomendó y aprobó una etiqueta con indicaciones amplias, a pesar de que solo tenían datos clínicos sobre su efecto cuando hay un deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer leve. Los documentos internos muestran que Biogen aceptó esta declaración de indicación amplia para Aduhelm, a pesar de que había reservas internas sobre la falta de pruebas de beneficio clínico para pacientes en estadios de la enfermedad que no se hubieran incluido en los ensayos clínicos, y de desconocer su perfil de seguridad. (Nota de Salud y Fármacos: se desconoce quién en la FDA hizo esa recomendación, pero funcionarios de la FDA mencionaron que consideraban que no había razones para pensar que el medicamento no fuera efectivo en pacientes con estadios de Alzheimer distintos a los de los que participaron en el ensayo clínico).
 - Biogen fijó inicialmente un precio injustificadamente alto para Aduhelm, US\$56.000 anuales, para "hacer historia" para la empresa, a pesar del impacto en los pacientes y en el programa Medicare. Los documentos obtenidos por los Comités muestran que Biogen vio en Aduhelm una oportunidad financiera sin precedentes -estimando un posible pico de ingresos de US\$18.000 millones por año- y desarrolló agresivos planes de lanzamiento y comercialización para maximizar los ingresos durante todo el ciclo de vida del medicamento. En una presentación de septiembre de 2020 al Consejo Directivo de la empresa se afirmaba: "Nuestra ambición es hacer historia" y "establecer a ADUHELM como uno de los principales lanzamientos farmacéuticos de todos los tiempos". Biogen recibió un informe de consultores externos, que proporcionaron orientación estratégica sobre la fijación de precios para Aduhelm, que sugería que un precio superior a US\$40.000 al año maximizaría los ingresos, mientras que un precio inferior a US\$40.000 al año limitaría el rechazo al precio por parte de los pagadores y de los médicos.
 - Biogen anticipó que Aduhelm sería una carga para Medicare y resultaría costoso para los pacientes. Documentos internos de la empresa muestran que Biogen era consciente de que la carga financiera del elevado precio de Aduhelm recaería principalmente en Medicare. Biogen estimó que el medicamento le costaría a Medicare US\$12.000 millones al año, lo que representa el 36% del presupuesto de la Parte B de Medicare para 2018. Los documentos también muestran que Biogen sabía desde los primeros modelos de precios que algunos pacientes de Medicare tendrían dificultades para pagar Aduhelm. (Nota de Salud y Fármacos: El precio establecido por Biogen causó un gran revuelo, lo que provocó que redujera el precio a la mitad. Aun así, Medicare, Cleveland Clinic y el Sistema de Salud para los veteranos de guerra decidieron no cubrir el medicamento. En realidad, las ventas de este producto han sido marginales (generó US\$3 millones en 2021), y ha provocado cambios de liderazgo en la empresa).
 - Biogen planeó gastar miles de millones para comercializar Aduhelm, a pesar del impacto financiero en los pacientes y el sistema de atención en salud. Documentos internos de la empresa muestran que Biogen planeó una agresiva campaña de divulgación y mercadeo para lanzar Aduhelm, centrándose en la divulgación directa a proveedores, pacientes, grupos de defensa del paciente, pagadores e incluso legisladores. En algunos planes a largo plazo, Biogen preveía gastar más de US\$3.300 millones en promover las ventas y el marketing de Aduhelm entre 2020 y 2024, [lo que representaba] más de dos veces y media el total que Biogen gastó en desarrollar el aducanumab desde 2007 hasta su aprobación en junio de 2021.
- Basándose en los resultados de la investigación, el informe de los Comités hace varias recomendaciones a la FDA para ayudar a restablecer la confianza del pueblo estadounidense en los procesos de la agencia y en las garantías de seguridad y eficacia de los medicamentos. En el informe también se recomiendan medidas que Biogen y otros patrocinadores de medicamentos deberán adoptar en el futuro para cumplir con su responsabilidad ante los pacientes y las familias que confían en sus tratamientos.

El informe completo está disponible en:

<https://oversightdemocrats.house.gov/sites/democrats.oversight.house.gov/files/2022-12-29.COR%20%26%20E%26C%20Joint%20Staff%20Report%20e.%20Aduhelm.pdf>

Los documentos relacionados con una investigación de la FDA están en:

https://oversightdemocrats.house.gov/sites/democrats.oversight.house.gov/files/Final%20Document%20Packet%20-%20FDA%20Updated_Redacted.pdf

Los documentos de Biogen están disponibles en:

https://oversightdemocrats.house.gov/sites/democrats.oversight.house.gov/files/Final_Document_Packet-Biogen_UPDATED_Redacted.pdf

Nota de Salud y Fármacos. La mayoría de los medios de comunicación de EE UU hicieron eco a este documento del Congreso. El New York Times [1] añadió que Biogen planeó "una amplia campaña mediática dirigida a los pacientes" que implicaría poner en contacto a más de 50 periodistas con expertos médicos partidarios del fármaco para "'dar forma a la narrativa' en torno a Aduhelm".

El informe del Congreso formulaba tres recomendaciones que la FDA debería adoptar de inmediato: documentar adecuadamente sus interacciones con las empresas farmacéuticas; elaborar protocolos claros sobre cuándo podría trabajar con las empresas para escribir conjuntamente los informes; y actualizar las guías para la industria sobre el proceso de aprobación de medicamentos contra el Alzheimer. El informe también recomendaba que Biogen y otras empresas comunicaran claramente a la FDA sus preocupaciones en materia de seguridad y eficacia, y que tuvieran en cuenta el valor real de un medicamento a la hora de fijar los precios [1].

El Washington Post [2] añadió que según Sidney Wolfe de Public Citizen, que ha dado seguimiento a las actividades de la FDA durante 50 años, está ha sido la peor aprobación que ha hecho la agencia, y delata una relación irregular entre Biogen y la FDA.

Otros medicamentos para la demencia se venden a precios mucho más baratos, por ejemplo, un suministro anual de Aricept cuesta menos de US\$8.000; Exelon, cuesta unos US\$8.800 y Namenda menos de US\$3.000 al año [2].

El Washington Post ofreció algo más de información sobre la evolución de este medicamento, y dijo que Biogen empezó a inscribir pacientes en dos ensayos clínicos de Fase 3 en septiembre de 2015. Tres años y medio después, en marzo de 2019, la empresa anunció que ponía fin a ambos ensayos tras recibir un informe independiente que concluía que no era probable que el tratamiento ralentizara la pérdida de memoria, la confusión y otros síntomas de deterioro cerebral causados por la enfermedad de Alzheimer [2].

Sin embargo, dos meses después de que cesaran los ensayos, representantes de Biogen y de la FDA se reunieron en un congreso de neurología en Filadelfia y discutieron los resultados de los estudios. Un funcionario de la FDA sugirió que la agencia y la empresa programaran una reunión especial para discutir los datos de los ensayos. Los documentos de la FDA que se revisaron en el nuevo informe muestran que Biogen inició conversaciones informales con la agencia para revisar si los datos de los ensayos inconclusos revelaban algún beneficio para los pacientes. Una reunión entre la FDA y Biogen a mediados de junio de 2019 llevó a que ambas acordaran formar un "grupo de trabajo" conjunto. La colaboración llevaría a la FDA y Biogen a seguir adelante con el fármaco, a pesar de que el personal tanto de la agencia como de la empresa expresaron reservas sobre algunas de las decisiones que se tomaron [2].

Referencias

1. Belluck Pam. Congressional Inquiry into Alzheimer's Drug Faults Its Maker and F.D.A. The report said the F.D.A.'s approval process for Aduhelm was "rife with irregularities" and criticized Biogen for setting an "unjustifiably high price." The New York Times, Dec. 29, 2022, <https://www.nytimes.com/2022/12/29/health/alzheimers-drug-aduhelm-biogen.html>
2. Johnson, Mark. House investigation faults FDA, Biogen for Alzheimer's drug approval. The Washington Post, December 29, 2022 <https://www.washingtonpost.com/science/2022/12/29/alzheimers-fda-biogen-aduhelm/>

La FDA permite los ensayos clínicos en humanos sin pasar antes por experimentación animal

Ana P Echevarría

Consalud.es, 12 de enero de 2023

https://www.consalud.es/industria/fda-permite-ensayos-clinicos-en-humanos-sin-pasar-antes-por-experimentacion-animal_124958_102.html

La norma solo abre la posibilidad, pero no exige su cumplimiento

Una nueva legislación aprobada en EE UU permite que los medicamentos reciban la aprobación de la FDA sin haber tenido que ser probados en animales. La norma ha sido solicitada en numerosas ocasiones por organizaciones en defensa de los animales, para tratar de erradicar el uso de estos seres vivos en la regulación de la seguridad de los fármacos.

La disposición establece que la FDA puede promover un fármaco a ensayo en humanos tanto si se han realizado pruebas en

animales como si no. Actualmente existen otras alternativas que permiten comprobar la toxicidad de los productos, como los modelos informáticos, 'chips' de órganos, organoides (agrupaciones huecas de células en 3D derivadas de células madre que imitan tejidos específicos), etc.

En EE UU para que un medicamento sea aprobado la FDA suele exigir ensayos de toxicidad en una especie de roedor, como el ratón o la rata, y en una especie no roedora, como el mono o el perro. Las empresas utilizan decenas de miles de animales cada año para estas pruebas. Sin embargo, más de nueve de cada diez

fármacos que se someten después a ensayos clínicos en humanos fracasan por su inseguridad o ineficacia.

No solo los grupos defensores de animales han celebrado este cambio de normativa, sino que también muchas empresas farmacéuticas llevaban tiempo reclamando una alternativa sin el gasto añadido que supone la experimentación en animales, ya que argumentan que estos estudios cuestan millones de dólares, ralentizan el desarrollo de fármacos y hacen que los medicamentos que llegan al mercado sean mucho más caros. En 2019, Vanda Pharmaceuticals demandó a la FDA, pero un juez falló a favor de la Agencia amparándose en la antigua legislación.

El científico jefe de la FDA, Namandjé Bumpus, ha dicho que la Agencia está a favor de tratar de alejarse de las pruebas con animales, siempre y cuando estén listos otros enfoques: "Apoyamos los métodos alternativos que estén respaldados por la ciencia y proporcionen los datos necesarios que demuestren si los productos son seguros y eficaces".

Por el momento la norma solo abre la posibilidad de no experimentar en animales, pero no exige su cumplimiento, por lo que la elección de utilizar o no este tipo de pruebas será exclusivo de las empresas farmacéuticas.

Nota de Salud y Fármacos. Joe Hernandez informó en la National Public Radio (NPR) [1] que Aliasger Salem, profesor de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Iowa, dijo a NPR que las empresas que optan por utilizar métodos alternativos para los ensayos, en sustitución de las pruebas con animales deben ser conscientes de los límites de estos métodos para garantizar la seguridad de sus medicamentos.

"Las empresas deben ser conscientes de las limitaciones de estas tecnologías y de su capacidad para identificar o no toxicidades potenciales", dijo Salem. "No quieren cambiar a sistemas que podrían no captar todos los tipos de toxicidades que se han visto en el pasado sin asegurarse de que los nuevos métodos son capaces de captarlas".

Un portavoz de la FDA dijo a NPR que "aplicará todas las disposiciones aplicables de la ley ómnibus y seguirá trabajando con las partes interesadas para fomentar el desarrollo de métodos alternativos de ensayos".

El presupuesto federal de este año también incluye US\$5 millones para un nuevo programa de la FDA destinado a reducir los ensayos con animales, para ayudar a desarrollar y animar a la industria a adoptar nuevos métodos para probar sus productos.

La Asociación Nacional de Investigación Biomédica (*National Association for Biomedical* o NABR), que apoya la experimentación con fármacos en animales, afirma que la experimentación animal junto con los ensayos en humanos "sigue siendo la mejor manera de analizar los complejos efectos fisiológicos, neuroanatómicos, reproductivos, de desarrollo y

cognitivos de los fármacos, para determinar si son seguros y eficaces para que se puedan comercializar".

La nueva ley modifica la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de EE UU, aprobada originalmente en 1938.

¿Acaba la Ley de Modernización 2.0 de la FDA con los ensayos con animales?

No. La Ley de Modernización de la FDA 2.0 no elimina los ensayos con animales ni afirma o implica que los ensayos con animales sean innecesarios. Simplemente aclara la definición de ensayo o estudio no clínico de la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos para incluir métodos de ensayo complementarios como los órganos en un chip, los sistemas microfisiológicos y las simulaciones por ordenador. Los modelos animales siguen siendo muy relevantes para probar la seguridad y eficacia de un medicamento y como parte del proceso de aprobación. La NABR apoya el uso de modelos alternativos a los ensayos con animales cuando sea científicamente factible y cuando esté científicamente validado, y sigue confiando en la capacidad de los revisores científicos de la FDA para determinar los mejores datos que se deben presentar en las solicitudes de nuevos medicamentos.

La FDA afirma que muchos procedimientos destinados a reducir los ensayos con animales se encuentran aún en diversas fases de desarrollo [2,3]. Las pruebas auxiliares y complementarias tienen un objetivo, pero en última instancia los ensayos deben progresar a un sistema vivo completo e intacto, incluyendo especies de roedores y no roedores durante los ensayos preclínicos de fármacos [4,5,6]. No realizar ensayos con animales, cuando sea necesario, probablemente sometería a los seres humanos y a otros animales a riesgos irrazonables.

Referencias

- Hernandez, Joe. The FDA no longer requires all drugs to be tested on animals before human trials. National Public Radio NPR, January 12, 2023 <https://www.npr.org/2023/01/12/1148529799/fda-animal-testing-pharmaceuticals-drug-development>
- <https://www.fda.gov/advisory-committees/science-board-food-and-drug-administration/2022-meeting-materials-science-board-fda>
- <https://cen.acs.org/biological-chemistry/toxicology/US-FDA-seeks-slash-animal/100/i27>
- 21CFR58, available online at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=58>
- 21CFR312, available online at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=312.23>
- FDA Guidance Documents - M3 (R2) Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals, available online at: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM073246.pdf>; Direct quote: "In principle, the duration of the animal toxicity studies conducted in two mammalian species (one non rodent) should be equal to or exceed the duration of the human clinical trials up to the maximum recommended duration of the repeated-dose toxicity studies."

A PhRMA, Bio y Bristol Myers no les gusta la guía de la FDA para prevenir el desabasto

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (1)***Tags: desabasto de medicamentos, BMS, PhRMA, BIO**

Según una noticia publicada en FiercePharma [1], a finales de agosto de 2022, dos meses después de que se publicara el borrador de guía de la FDA para ayudar a la industria a elaborar planes para evitar el desabasto, dos grupos grandes la Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) y la Biotechnology Innovation Organization (BIO) formularon comentarios similares a los que habían hecho Cívica y el Foro de Biosimilares.

El plan de la FDA exige específicamente planes de gestión de riesgos para los medicamentos que se utilizan para tratar enfermedades raras, fármacos que carecen de "alternativas adecuadas" y contramedidas médicas contra emergencias de salud pública.

En concreto, PhRMA quiere que la FDA adopte una redacción que armonice este documento con las guías internacionales de fabricación. "En lugar de utilizar términos y conceptos diferentes que podrían generar confusión o introducir incoherencias, PhRMA recomienda que, en la versión final de la guía, la FDA se alinee con la terminología y los conceptos que se han utilizado en otras guías". Por ejemplo, el grupo comercial sugiere que la FDA utilice el término "identificación de peligros" en lugar de "identificación de riesgos".

BIO, por su parte, discrepó específicamente de términos como "primario", "secundario" y "otra parte interesada" para describir a los fabricantes, que PhRMA las calificó de "muy amplios". La amplitud de la terminología se podría interpretar de forma que todos los fabricantes, cualquiera que sea la fase del proceso de fabricación -incluida la fabricación de ingredientes o productos farmacéuticos- tendrían que preparar planes de gestión de riesgos. Ese requisito sería "muy gravoso" para los fabricantes de principios activos, así como para las empresas dedicadas al negocio de productos intermedios.

BIO también recomienda que la FDA utilice el término "sustancia farmacológica" en lugar de ingrediente activo (API), que se refiere específicamente a fármacos de moléculas pequeñas. El grupo comercial quiere más claridad para los fabricantes de ingredientes de medicamentos en general y, con ese fin, está presionando a la FDA para que publique una lista de las API que estarían sujetos a las nuevas normas.

Además de los problemas terminológicos, PhRMA y BIO señalaron problemas de plazos. PhRMA está presionando a la FDA para que al revisar los planes de mitigación de riesgo utilice una estrategia basada en riesgo, en lugar de cada año como sugiere actualmente el borrador de guía. También considera que se pueden requerir más revisiones al principio de vida de un producto o cuando el fabricante cambia de proveedor.

BIO dijo que los fabricantes han tenido poco tiempo para prepararse para el cambio, y ha pedido un período de "al menos" dos años, a partir de la publicación de la versión final de la guía, para que la FDA pueda exigir los planes de mitigación de riesgo de desabastecimientos durante las inspecciones.

PhRMA también sugiere que los fabricantes con "productos similares" no tengan que reinventar la rueda cuando se trata de planes de mitigación de riesgo. "Por ejemplo, los planes de mitigación de riesgo para productos que se abastecen de la misma materia prima en la misma instalación pueden utilizar el mismo plan de mitigación de riesgos para los factores de riesgo geográfico... Este enfoque ayudaría a gestionar adecuadamente los recursos y mantener estrategias coherentes".

BIO subraya que la comunicación es fundamental. Mientras la guía de la FDA recomienda que las "partes interesadas primarias" compartan sus planes de gestión de riesgos con las "partes interesadas secundarias" y "otras partes interesadas", como los fabricantes por contrato, BIO cree que "las organizaciones de fabricación por contrato deben compartir la información en ambos sentidos".

"La parte interesada primaria es responsable en última instancia de la disponibilidad del medicamento y, además, tiene influencia sobre sus contratistas a través de sus contratos y acuerdos de calidad", explicó BIO.

En cuanto a otros grupos, Cívica, una organización sin ánimo de lucro financiada por el gobierno, Mayo Clinic y Sanford Health han apoyado en general la medida de la FDA, aunque afirman que existe la posibilidad de frustrar o mitigar la escasez mejorando la gestión del inventario una vez que se haya identificado una restricción del suministro.

El Foro de Biosimilares, dijo "El borrador de guía no es coherente con la ley e impondrá una pesada carga a la industria que socavaría el objetivo deseado de mitigar la escasez y, de hecho, puede exacerbarla".

Bristol Myers Squibb, como muchos otros, dijo que apreciaba los esfuerzos generales de la FDA, añadiendo la advertencia de que varios aspectos de la orientación "no están claros con respecto a la ejecución, las expectativas de la FDA y los procesos generales utilizados para mitigar la escasez de medicamentos y agradecería alguna aclaración / orientación".

Fuente Original

1. Kansteiner, Fraiser. FDA's drug shortage prevention guidance draws fire from PhRMA, BIO and Bristol Myers. Fierce Pharma, Sep 6, 2022 <https://www.fiercepharma.com/manufacturing/fdas-drug-shortage-prevention-guidance-draws-fire-phrma-bio-and-bristol-myers>

Solicitan cambios a la guía de la FDA para documentar el nivel de desarrollo en los ensayos clínicos pediátricos

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (1)***Tags: medir el crecimiento, medir el desarrollo puberal, medicamentos pediátricos, medicamentos adolescentes**

Bristol Myers Squibb, Novartis, AstraZeneca y la asociación BIO quieren que se modifique el reciente borrador de guía de la FDA para ayudar a los patrocinadores a medir el crecimiento y evaluar el desarrollo puberal en los ensayos clínicos pediátricos. A continuación, un resumen de la noticia publicada en Endpoints [1].

El borrador de guía (10 páginas) dice que como los fármacos pueden tener un impacto en el crecimiento y/o desarrollo puberal de los participantes en un ensayo, se deben incluir mediciones y registros precisos y seriadados de los indicadores de crecimiento. El borrador de guía explica cómo los patrocinadores deben documentar y analizar los cambios de edad, longitud/altura, peso y perímetro cefálico, entre otros.

"Los patrocinadores que inscriban a participantes pediátricos en ensayos clínicos deben utilizar un índice de madurez sexual (por ejemplo, el estadiaje de Tanner) para evaluar y documentar el desarrollo puberal en la línea de base (es decir, al inicio del ensayo) y a intervalos regulares en función de los posibles problemas de seguridad asociados con el fármaco, y la etapa de desarrollo puberal del participante pediátrico", dice el borrador.

BIO señaló que la FDA está siendo prescriptiva sobre los instrumentos que se deben utilizar para medir el crecimiento y el desarrollo, como por ejemplo un orquidómetro o una báscula digital, etc. pueden no estar disponibles en lugares de bajo

recursos, por lo que solicitan que la FDA sea flexible en referencia al uso de estos instrumentos.

Bristol Myers llegó incluso a cuestionar por qué la guía es necesaria para algunos ensayos pediátricos, señalando: Sería útil aportar una justificación científica de por qué la evaluación del crecimiento y el desarrollo puberal son importantes en el contexto de las enfermedades crónicas, así como compartir la literatura que apoya la necesidad de esta guía normativa específica.

Novartis pide a la FDA que aclare que sólo se recomienda medir la longitud hasta los 2 años, por lo que el borrador debería decir "longitud o altura".

AstraZeneca solo sugiere que se elimine la frase, "Para ensayos de un solo brazo, el patrocinador debe discutir con la división de revisión apropiada cómo se podría diseñar el ensayo para evitar la medición sesgada de los parámetros de crecimiento", ya que las mediciones de crecimiento no son subjetivas y es muy poco probable que estén sesgadas. Por lo tanto, esta frase no parece necesaria y debe ser eliminada o, alternativamente, modificada para que haya más claridad en lo que preocupa a la FDA.

Fuente Original

1. Brennan, Zachary. Drugmakers seek tweaks to FDA guidance on measuring development in pediatric trials. Endpoints, 18 de enero de 2023. <https://endpts.com/drugmakers-seek-tweaks-to-fda-guidance-on-measuring-development-in-pediatric-trials/>

La FDA publica la guía de medicamentos homeopáticos (FDA issues guidance on homeopathic drugs)

Maria Sartain

American Pharmacist Association, 14 de diciembre de 2022<https://pharmacist.com/Pharmacy-News/fda-issues-guidance-on-homeopathic-drugs>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (1)***Tags: medicina homeopática, regulación homeopatía, regulación productos homeopáticos**

La versión final de la guía de la FDA [1] describe el esfuerzo de la agencia para priorizar la regulación y asegurar el cumplimiento de las normas relacionadas con los medicamentos homeopáticos comercializados en EE UU. Actualmente no hay productos aprobados por la FDA que estén etiquetados como homeopáticos.

La agencia ha establecido una estrategia basada en riesgo, con la que pretende dar prioridad a ciertas categorías de medicamentos homeopáticos que podrían representar un mayor riesgo para la salud pública, como los que suelen utilizar poblaciones con mayor riesgo de reacciones adversas, así como los productos

oftálmicos e inyectables, ya que las vías de administración de estos productos eluden algunas de las defensas naturales del organismo.

La FDA ha señalado que espera que muchos medicamentos homeopáticos queden fuera de los tipos de medicamentos a los que tiene previsto dar prioridad a la hora de hacer cumplir la normativa y adoptar medidas regulatorias.

Referencia

1. FDA Homeopathic Drug Products; Guidance for Food and Drug Administration Staff and Industry; Availability, 14 de diciembre de 2022 <https://www.federalregister.gov/documents/2022/12/07/2022-26567/homeopathic-drug-products-guidance-for-food-and-drug-administration-staff-and-industry-availability>

Actualización de la guía de la FDA sobre acceso ampliado a un producto experimental

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (1)***Tags: acceso a producto experimental, consentimiento informado, revisión por CEI, autorización para acceso ampliado a fármaco experimental**

La FDA ha actualizado su guía para la industria sobre el acceso ampliado a medicamentos en investigación en el marco de una solicitud de nuevo medicamento en investigación (IND). La guía actualizada incluye nuevas preguntas frecuentes sobre cómo se debe implementar el acceso ampliado, teniendo en cuenta los cambios legislativos y reglamentarios recientes: la Ley de Curas del Siglo XXI (Ley de Curas) y la Ley de Reautorización de la FDA de 2017 (FDARA). A continuación, un resumen de un comentario publicado en Regulatory News [1].

La nueva guía es muy parecida a la de 2017, pero incluye nuevas recomendaciones para los Comités de Ética en Investigación, el consentimiento informado y el nuevo requisito de las Leyes Curas y FDARA de compartir públicamente las políticas del patrocinador sobre la evaluación y respuesta a las solicitudes de acceso ampliado.

"Se requiere que el fabricante o distribuidor incluya su información de contacto, los procedimientos para la presentación de solicitudes de acceso ampliado, los criterios generales para evaluar y responder a las solicitudes, el plazo previsto para informar la recepción de tales solicitudes y un hipervínculo u otra referencia al registro en ClinicalTrials.gov que contenga la información sobre la disponibilidad del medicamento bajo acceso ampliado", escribió la FDA.

Nuevas preguntas sobre el acceso ampliado

La nueva guía incluye varias preguntas sobre las salvaguardias para acogerse al acceso ampliado, el acceso ampliado por pacientes individuales en situaciones de emergencia y no emergencia, la información específica que se debe incluir en el consentimiento informado y cómo los investigadores pueden cumplir con el requisito de poner su política de acceso ampliado a disposición del público.

En respuesta a una pregunta sobre qué salvaguardias existen en el uso de acceso ampliado a un fármaco en investigación bajo IND, la FDA dijo que los médicos con licencia son los investigadores que administran y dispensan estos fármacos, y ellos, así como los patrocinadores, son responsables de cumplir con los requisitos asociados con el acceso ampliado, tales como la notificación de eventos adversos y el cumplimiento de los requisitos de consentimiento informado, y también deberán gestionar la revisión de la solicitud por un comité de ética en la investigación (CEI). Los patrocinadores tienen la tarea de garantizar que los investigadores estén cualificados para administrar el medicamento en investigación y deben mantener registros precisos que demuestren la eficacia del uso del acceso ampliado del IND.

La guía también añadió una sección sobre el acceso ampliado por pacientes individuales en situación de emergencia y no emergencia. Para el acceso ampliado no urgente, la FDA tiene la intención de permitir exenciones al requisito de convocar una

reunión de un CEI para revisar la solicitud cuando el presidente del CEI u otro miembro designado da su conformidad antes de que comience el uso del tratamiento", pero si un paciente empieza a recibir el tratamiento experimental en situación de emergencia hay que notificar al CEI dentro de un plazo de cinco días, para que el CEI pueda hacer una revisión siguiendo su procedimiento estándar.

La FDA aclaró que el médico no está obligado a obtener la revisión de un CEI para el acceso ampliado a un producto de investigación, cuando el protocolo de investigación ya ha sido aprobado por el CEI de su institución, aunque las políticas institucionales podrían exigirle "Un médico asociado a una institución debe verificar si el patrocinador ha obtenido la aprobación del protocolo por parte del CEI, y el médico debe consultar a su institución sobre su política en estas situaciones. Algunas instituciones pueden exigir que sus médicos obtengan también la aprobación del CEI de la institución".

Las normas sobre consentimiento informado exigen que se declare que el estudio "implica investigación", y la FDA aclaró en la guía que esta declaración también se debería incluir en el consentimiento informado para el acceso ampliado. "Como alternativa, y dado que el medicamento utilizado en el marco del acceso ampliado está en fase de investigación, la FDA considera que una declaración en el documento de consentimiento informado que indique que, aunque el uso principal del medicamento es para el tratamiento, el medicamento está en fase de investigación y la FDA no ha determinado que sea seguro o eficaz para el tratamiento de la enfermedad o afección, también satisface el requisito".

La agencia también proporcionó más detalles sobre cómo hacer pública su política de acceso ampliado. Un fabricante o distribuidor debe publicar la política al inicio de un estudio de Fase 2 o 3 o 15 días después de que el medicamento en investigación reciba la designación de terapia innovadora, lo que ocurra primero.

"La publicación de la política de acceso ampliado en su propio sitio web cumplirá el requisito de poner la política a disposición del público. Si una empresa farmacéutica o el fabricante del medicamento está desarrollando múltiples medicamentos en investigación, puede tener una política general de acceso ampliado que se aplique a todos los productos aplicables y debe poner dicha política general a disposición del público", escribió la FDA. "Sin embargo, si tiene diferentes políticas de acceso ampliado para diferentes medicamentos en investigación, cada política de acceso ampliado se debe hacer pública haciendo referencia a los productos a los que se aplica la política".

Nueva plantilla de consentimiento informado

La nueva guía de la FDA añade una plantilla de consentimiento informado que los investigadores deben utilizar cuando traten a un paciente con un medicamento en investigación a través del programa de acceso ampliado. La agencia ha señalado que la plantilla no pretende sustituir a la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos ni al Código de Reglamentos

Federales, y que los investigadores deben seguir cumpliendo los requisitos de estas leyes.

En el modelo de consentimiento informado se pide al investigador que indique el nombre de la enfermedad, que declare que no existe ningún otro tratamiento aprobado por la FDA, que señale el carácter experimental del producto, que explique que el paciente participa voluntariamente en el programa y que escriba los datos de contacto del personal al que el paciente se puede dirigir si tiene preguntas.

Los investigadores también deben explicar los posibles beneficios, riesgos y la duración del tratamiento. Deben señalar que no existen opciones de tratamiento alternativas, enumerar todos los procedimientos aplicables asociados al tratamiento y señalar los casos en que el investigador interrumpiría el tratamiento. Los investigadores deben documentar todos los

costes y posibles perjuicios y explicar cómo se podría utilizar la información de salud del paciente. El consentimiento informado debe contener cualquier otra información importante relacionada con el tratamiento en investigación, como qué ocurre si los investigadores descubren nuevos beneficios o riesgos para la salud, la compensación al paciente por el tratamiento y enlaces a materiales educativos.

La guía está disponible en este enlace

<https://www.fda.gov/media/162793/download>

Fuente Original

1. Craven Jeff. FDA updates guidance on expanded access for investigational drugs under IND. Regulatory News, 2 de noviembre de 2022 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/11/fda-updates-guidance-on-expanded-access-for-invest>

Guía de la FDA sobre los ensayos clínicos con múltiples criterios de valoración

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26(1)

Tags: criterios de valoración múltiples, dificultades para analizar ensayos clínicos, familias de resultados de ensayos clínicos, influencia de la industria farmacéutica en la FDA

El 20 de octubre de 2022, la FDA finalizó una guía, que había redactado por primera vez en 2017, que ayudará a los patrocinadores a comprender mejor lo que piensa la FDA sobre los problemas que genera que los ensayos clínicos utilicen criterios de valoración múltiples para el análisis y la interpretación de los resultados, y cómo se pueden gestionar mejor estos problemas. Endpoints [1] publicó la noticia y hemos resaltado los siguientes aspectos.

La guía de 26 páginas presenta varias estrategias para agrupar y ordenar los diferentes criterios de valoración al hacer el análisis y aplicar métodos estadísticos, con el objetivo de minimizar la posibilidad de llegar a conclusiones erróneas sobre los efectos de un fármaco.

La guía explica que "El criterio crítico para agrupar los criterios de valoración consiste en determinar si se utilizarán para establecer la eficacia y apoyar su aprobación o si son para demostrar efectos significativos adicionales", y entre otros incluye un apéndice con una discusión del método Bonferroni, el procedimiento Holm, el procedimiento Hochberg, el Esquema Prospectivo de Asignación Alfa y la estrategia de prueba de secuencia fija.

La agencia aclara que preocupa mucho que se pueda llegar a una conclusión falsa positiva sobre eficacia (es decir, concluir falsamente que un fármaco tiene un efecto positivo cuando no es así). Una estrategia consiste en que la tasa de error de tipo I sea inferior al 5%, es decir 1 en 20 posibilidades de llegar a la conclusión falsa de que hay una diferencia entre los tratamientos o del 2,5% (1 en 40 posibilidades) de llegar a una conclusión falsa positiva sobre eficacia. A medida que aumenta el número de criterios de valoración o análisis, la tasa de error de tipo I puede ser muy superior al 2,5% debido a la multiplicidad.

La FDA afirma que los ajustes de multiplicidad descritos en esta guía pretenden describir una forma de controlar la tasa de error de tipo I cuando el efecto del fármaco se evalúa utilizando múltiples criterios de valoración.

Cada uno de los métodos tiene ventajas e inconvenientes, y la selección de estrategias y métodos adecuados es un reto que se debe abordar al planificar el estudio. Con frecuencia habrá que recurrir a expertos en estadística. Si no se controla adecuadamente el error tipo I puede aumentar el riesgo de llegar a una conclusión positiva falsa.

Fuente Original

1. Brennan, Zachary. How to avoid false conclusions: FDA finalizes long-awaited guidance on multiple endpoints in clinical trials. Endpoints, 20 de octubre de 2022 <https://endpts.com/how-to-avoid-false-conclusions-fda-finalizes-long-awaited-guidance-on-multiple-endpoints-in-clinical-trials/>

Nota de Salud y Fármacos: Una nota publicada en Regulatory News [1] añade lo siguiente. La versión final de la guía introduce varios cambios, como la adición de un texto en el que se analizan las diferencias y la relación entre los criterios de valoración primarios, secundarios y exploratorios.

A petición de la industria (Novartis y Boehringer), la guía final proporciona más detalles sobre las diferencias entre los criterios de valoración secundarios y exploratorios, así como mayor claridad para interpretar los criterios de valoración de las familias de criterios de valoración primarios y secundarios.

Afirma que "cuando se demuestra un efecto sobre el criterio de valoración primario, se pueden probar formalmente los criterios de valoración secundarios. Un criterio de valoración secundario podría ser un efecto clínico relacionado con el criterio de valoración primario que amplía la comprensión de ese efecto (por ejemplo, un efecto sobre la supervivencia cuando un fármaco cardiovascular ha demostrado su efecto sobre el criterio de valoración primario: hospitalizaciones relacionadas con la insuficiencia cardiaca) o aportar pruebas de que aporta un

beneficio clínico distinto al efecto mostrado por el criterio de valoración primario (por ejemplo, un criterio de valoración de la discapacidad en un ensayo de tratamiento de la esclerosis múltiple en el que la tasa de recaída es el criterio de valoración primario)".

Añade además que "los criterios de valoración exploratorios no requieren ajustes de multiplicidad porque generalmente no se utilizan para apoyar conclusiones".

A petición de Novo Nordisk, la guía final incorpora una referencia a la directriz E9(R1) del Consejo Internacional de Armonización (ICH) que se publicó en enero de 2022 sobre estimandos (estimands en inglés) y su incorporación en las familias de criterios de valoración primarios y secundarios.

Los estimandos se definen como una "descripción precisa del efecto del tratamiento que refleja lo planteado en el objetivo de un ensayo específico [y] resume a nivel poblacional cuáles serían los resultados en esos mismos pacientes bajo las diferentes condiciones de los tratamiento que se comparan". (Nota de SyF, el apéndice a la directriz ICH E9 presenta el concepto de los estimandos como un enfoque sistemático para garantizar la alineación entre los objetivos del ensayo clínico, la

ejecución/implementación del ensayo, los análisis estadísticos y la interpretación de los resultados).

La guía final establece que "las cuestiones de multiplicidad y los métodos que se aplican a los criterios de valoración múltiples también se aplican generalmente a otras fuentes de multiplicidad, incluyendo a otros atributos de los estimandos (por ejemplo, dosis múltiples, puntos temporales o subgrupos de población de estudio); sin embargo, estas otras fuentes de multiplicidad no se abordarán específicamente en esta guía".

Además, el apéndice se ha ampliado para incluir una sección sobre métodos estadísticos, que antes se incluía en el cuerpo del borrador de la guía. Este cambio se hizo a petición de Merck.

La guía final de la FDA está disponible en este enlace <https://www.fda.gov/media/162416/download>

Referencia

1. Eglovitch JS. FDA finalizes multiple endpoints guidance. Regulatory News, 20 October 2022 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/10/fda-finalizes-multiple-endpoints-guidance>

La FDA termina una guía sobre el formato y el contenido de la estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS) (FDA finalizes guidance on REMS format and content)

Joanne S. Eglovitch

Regulatory News, 4 de enero de 2023

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/1/fda-finalizes-guidance-on-rems-format-and-content>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2023; 26 (1)

Tags: REMS, formato para informar, reacciones adversas

La FDA ha comunicado que ha finalizado una guía que describe sus expectativas para el formato y el contenido de un documento de la estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS, por sus siglas en inglés) para ciertos medicamentos de venta con receta y productos biológicos de alto riesgo que plantean problemas de seguridad, e incorpora muchas de las sugerencias que aportaron las partes interesadas.

La versión preliminar de la guía se publicó por primera vez con el objetivo de recibir comentarios en 2017.

La agencia dijo que la guía y un documento relacionado con las especificaciones técnicas "tienen como objetivo ayudar a garantizar que los documentos REMS sean claros, comprensibles para las partes interesadas y, en la medida de lo posible, coherentes en contenido y formato, así como apoyar la presentación del documento REMS en formato de etiqueta estructurada del producto, que se requerirá a partir del 28 de diciembre de 2022", dijo el anuncio de la FDA.

La guía describe los tipos de información que se deben incluir en un documento REMS, incluyendo su formato y contenido, discute la autoridad de REMS de la FDA, y describe las consideraciones que llevaron a cambiar el formato del documento.

La actualización agrega una referencia a una nueva autoridad legal otorgada a la FDA en virtud de la Ley de Prevención de Trastornos por Uso de Sustancias que Promueve la Recuperación y el Tratamiento de la adicción a Opioides para Pacientes y Comunidades (Ley Substance Use Disorder Prevention that Promotes Opioid Recovery and Treatment for Patients and Communities Act - SUPPORT) promulgada en octubre de 2018.

Con esta autoridad, la FDA propone que los solicitantes proporcionen en sobres de devolución por correo, y que al dispensar los analgésicos opioides en entornos ambulatorios se provea educación sobre su eliminación segura.

La guía establece que "los requisitos relacionados con el envasado y la eliminación pueden exigir que el solicitante asegure la disponibilidad de medicamentos que se dispensen en ciertos envases (por ejemplo, dosis unitarias) o implemente el requisito de que se dispense un sistema de eliminación para que el medicamento no sea recuperable. Los requisitos de envasado y eliminación se pueden exigir si podrían mitigar un efecto adverso grave derivado del abuso o la sobredosis".

Según la FDA, la guía final también revisa y aclara los requisitos de participación para cumplir con el REMS; añade una nueva sección para enumerar los elementos reglamentarios del REMS; añade un aviso que señala que se debe abordar el riesgo abordado por el REMS; y reubica la información contenida en el apéndice de la guía en una guía separada de especificaciones técnicas REMS.

El Congreso estableció el programa REMS en 2007; en virtud del programa, la FDA exige a los fabricantes que apliquen medidas de seguridad específicas que van más allá de los requisitos de la ficha técnica para ciertos medicamentos con graves problemas de seguridad, para garantizar que los beneficios del medicamento superan los riesgos.

La guía está disponible en este enlace

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/format-and-content-rems-document-guidance-industry>

Presupuesto de la FDA: Hoja informativa (*The Food and Drug Administration (FDA) – Budget: Fact Sheet*)

Congressional Research Service, actualizado el 9 de diciembre, 2022

<https://crsreports.congress.gov/product/pdf/R/R44576>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(1)*

Tags: FDA, presupuesto, fuentes de financiación, 2023, CBER, CDRH, CDER, CTP, CFSAN, CVM, NCTR, asignación anual, tasas de usuario pagadas por industria regulada, Congreso, EE UU.

Resumen

La FDA regula la seguridad de los alimentos (incluidos los suplementos dietéticos), los cosméticos y los productos que emiten radiaciones; la seguridad y eficacia de los medicamentos, productos biológicos (por ejemplo, vacunas) y dispositivos médicos; y los aspectos de salud pública de los productos del tabaco. La FDA está organizada en varias oficinas y centros que desempeñan las responsabilidades reguladoras de la agencia. La Oficina del Comisionado y otras cuatro oficinas supervisan las funciones básicas de la agencia: la Oficina de Productos Médicos y Tabaco, la Oficina de Alimentos y Medicina Veterinaria, la Oficina de Operaciones y Política Reguladora Global y la Oficina de Operaciones.

La Oficina de Productos Médicos y Tabaco incluye: el Centro de Evaluación e Investigación Biológica (CBER), el Centro de Dispositivos y Salud Radiológica (CDRH), el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) y el Centro de Productos de Tabaco (CTP). La Oficina de Alimentos y Medicina Veterinaria incluye: el Centro de Seguridad Alimentaria y Nutrición Aplicada (CFSAN) y el Centro de Medicina Veterinaria (CVM). El Centro Nacional de Investigación Toxicológica (NCTR) forma parte de la Oficina del Comisionado.

La cantidad [de dinero] que la FDA puede gastar en todos sus programas, se compone de asignaciones discrecionales procedentes de dos fuentes diferentes: las asignaciones anuales (es decir, la autoridad presupuestaria discrecional, o BA) y las tasas de usuario que paga la industria regulada (por ejemplo, los fabricantes de medicamentos). En la asignación anual de la FDA, el Congreso establece tanto el importe total de los fondos asignados del heraldo público como el importe de las tasas de usuario que la agencia está autorizada a recaudar y utilizar para ese año fiscal.

Entre el año fiscal 2017 y el año fiscal 2022, el presupuesto total que se aprobó para programa anual de la FDA (excluye las cantidades aprobadas a través de créditos suplementarios o en la Ley del Plan de Rescate Americano) aumentó de US\$4.745 millones a US\$6.248 millones. Durante ese periodo, la financiación asignada por el Congreso aumentó casi un 21%, mientras que los ingresos por tasas de usuario aumentaron más de un 47%. La Administración había solicitado para el año fiscal 2023 un total de US\$6.637 millones, lo que supondría un aumento de más de US\$388 millones (+6%) con respecto a la cantidad aprobada para el año fiscal 2022. Este informe se actualizará con información sobre la financiación de la FDA para el año fiscal 2023 cuando el Congreso haya aprobado las asignaciones para el nuevo año fiscal.

Asia

Familias indonesias demandan al gobierno y al regulador de medicamentos por la muerte de sus hijos a causa de una enfermedad renal (*Indonesian families sue drug regulator, govt after children die of kidney disease*)

Reuters, 2 de diciembre de 2022

<https://www.reuters.com/world/asia-pacific/indonesian-families-sue-drug-regulator-govt-after-children-die-kidney-disease-2022-12-02/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26(1)*

Tags: Indonesia, BPOM, Gambia, contaminación de jarabe, etilenglicol, dietilenglicol, lesión renal aguda, mortalidad infantil, Maiden Pharmaceuticals, litigio, protección de pacientes, responsabilidad farmacéutica, responsabilidad regulatoria

Según informó el abogado de los demandantes a Reuters a finales del 2022, más de una docena de padres demandaron al organismo regulador de medicamentos y al Ministerio de Salud de Indonesia por permitir la entrada al país de medicamentos implicados en la

lesión renal aguda que causó la muerte de sus hijos o dañó sus órganos.

Cerca de 200 niños murieron en 2022 en Indonesia por lesión renal aguda, y las autoridades señalaron que dos ingredientes, el etilenglicol y el dietilenglicol, presentes en algunos jarabes de paracetamol, están relacionados con la enfermedad.

Los dos ingredientes se utilizan en anticongelantes, líquidos para frenos y otras aplicaciones industriales, pero también en algunos productos farmacéuticos como alternativa más barata a la glicerina, un disolvente o agente espesante que se incluye en muchos jarabes para la tos. El etilenglicol y el dietilenglicol pueden ser tóxicos y provocar lesiones renales agudas.

Awan Puryadi, abogado que representa a los padres, declaró que cada familia había exigido hasta 2.000 millones de rupias (US\$129.575,64) en concepto de indemnización por la muerte o las lesiones orgánicas de sus hijos.

El abogado declaró que: "Estos padres sólo querían tratar a sus hijos enfermos", y precisó que la demanda colectiva se presentó contra la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Indonesia (BPOM), el Ministerio de Salud y varias empresas farmacéuticas en noviembre 2022.

Puryadi agregó: "Nadie se ha responsabilizado de las muertes".

David Tobing, del grupo de consumidores Indonesian Consumers Community, dijo que en noviembre 2022 también presentó una

demanda contra la BPOM por no haber analizado los jarabes contaminados.

El Ministerio de Salud dijo que "estudiará" la demanda una vez recibida.

BPOM no respondió inmediatamente a las solicitudes de comentarios.

Las autoridades indonesias han suspendido las licencias de algunas empresas farmacéuticas y están investigando las cadenas de suministro de materias primas y los procesos de revisión para entender cómo llegó una cantidad excesiva de los ingredientes tóxicos a tales productos.

Indonesia ha estado investigando las muertes y ha estado consultando con la OMS tras conocerse que también en 2022 hubo un incidente similar en Gambia, donde ha habido al menos 70 muertes relacionadas con jarabes fabricados por la empresa india Maiden Pharmaceuticals.