

Boletín Fármacos:

Agencias Reguladoras

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



Volumen 27, número 1, febrero 2024



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

Editores

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

Asesor en Regulación

Ricardo Martínez, Argentina
Francisco Rossi, Colombia

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

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

Comunicadora

Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

Editores Asociados

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

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

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

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

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.10729560>

Índice

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27 (1)

Novedades sobre la Covid

La FDA pone fin a las consultas sobre la contaminación con ADN de las vacunas contra la covid Maryanne Demasi, 21 de noviembre de 2023	1
Los reguladores de medicamentos ocultan los datos de estabilidad del ARN Maryanne Demasi, 19 de diciembre de 2023	4

Herramientas Útiles

Cómo utilizar los datos de las solicitudes de comercialización de <i>Health Canada</i> para hacer análisis secundarios de nuevos medicamentos, productos biológicos y vacunas Bai I, Doshi P, Herder MBM	5
---	---

Regulación Internacional

Las agencias reguladoras de Suiza, Singapur y Corea son las primeras incluidas en la Lista de la OMS Disha Shetty	6
La reformulación de las vacunas contra la influenza Salud y Fármacos	7
Duración de la revisión regulatoria y diferencias en el calendario de presentación de medicamentos en EE UU y Europa, 2011 a 2020 Vokinger KN, Serra-Burriel M, Glaus CEG, Rohr UP, Hwang TJ, Dalla Torre di Sanguinetto S, Kesselheim AS.	8
Valor terapéutico de las primeras indicaciones aprobadas en EE UU y Europa frente al de las indicaciones suplementarias de medicamentos (2011-2020): Estudio de cohortes retrospectivo Vokinger KN, Glaus C, Kesselheim A et al	8
Comparación de las vías regulatorias para el reposicionamiento de medicamentos en la UE, el Reino Unido y EE UU. Mirre Scholte, Liam Bendicksen and Sabine Grimm et al.	9
Aprobación y valor terapéutico de las terapias génicas en EE UU y Europa Vokinger KN, Glaus CEG, Kesselheim AS.	10
Cómo llenar un vacío de conocimiento: comparar la regulación sobre excipientes farmacéuticos Mali A, Kuvar V, Bharadwaj S	10
Comparación de dos evaluaciones de datos y evidencia del mundo real para tomar decisiones regulatorias Yuan L, Rahman M, Concato J.	10
Accesibilidad de los informes de estudios clínicos para apoyar la aprobación de medicamentos: una evaluación transversal Hopkins AM, Modi ND, Rockhold FW et al	11

América Latina

Brasil. Evaluación regulatoria de los estudios clínicos para demostrar la seguridad y eficacia de los medicamentos. Colli, Luciana Ferreira Mattos; Rosa Júnior, Ismael Aureliano; Abreu.	11
Brasil. Anvisa aprueba las etiquetas reducidas Salud y Fármacos	12
Anvisa aprueba una norma específica sobre buenas prácticas de fabricación de productos de terapia avanzada. La norma armoniza los criterios con las autoridades reguladoras internacionales. Anvisa, 21 de diciembre de 2023	12
México. Modificaciones a las condiciones de registro sanitario, estrategia de simplificación regulatoria Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), 13 de noviembre de 2023	14

México. Cofepris ejecuta medidas regulatorias históricas para controlar oxycodona Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 7 de noviembre de 2023	14
--	----

Europa y el Reino Unido

La EMA, HMA y la Comisión Europea publican por primera vez la información electrónica (ePI) de medicamentos de uso humano Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), 16 de noviembre de 2023	15
Lo más destacado de los medicamentos de uso humano en 2023 Agencia Europea de Medicamentos (EMA), 2024	16
Evaluación de nuevos medicamentos y dispositivos médicos en Europa: un informe altamente crítico del KCE (<i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i> o Centro Belga de Conocimientos de Salud) Prescrire International 2023; 32 (253): 276-277	17
Publicación de los protocolos de los ensayos clínicos Prescrire International 2023; 32 (252): 251	19
Propuesta de plataforma multilateral para mejorar los ensayos clínicos en la Unión Europea Prescrire International, 2023; 32(254): 307	19
Disponibilidad de los resultados de los ensayos clínicos registrados en el Registro de Ensayos Clínicos de la UE: una auditoría transversal DeVito NJ, Morley J, Smith JA, et al x regulación	20
Europa. Experiencias y retos con el nuevo Reglamento Europeo sobre la Regulación de Ensayos Clínicos. Patrick-Brown TDJH, Bourner J, Kali S. et al.	21
Revisión de las normas de transparencia para el Sistema de Información sobre Ensayos Clínicos (CTIS) de la UE EMA, 6 de octubre de 2023	22
España. Aumentar el acceso a la innovación y a la producción local: la exención hospitalaria Salud por Derecho, noviembre de 2023	22
España. Nueva web de comercialización de medicamentos de la AEMPS Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), 14 de diciembre de 2023	23
Francia. El origen de los primeros medicamentos en su clase: innovación versus beneficio clínico Osipenko L, Potey P, Perez B, Angelov F, Parvanova I, Ul-Hasan S, Mossialos E.	24
Francia. Procedencia y beneficio clínico de los medicamentos introducidos en el mercado francés, entre 2008 y 2018. Osipenko L, Potey P, Perez B, et al	24
Francia. Aporte terapéutico de los medicamentos que desarrollan las empresas y se aprueban en Francia Salud y Fármacos	25
Francia. Organismo francés de evaluación de tecnologías para la salud: ¿se le presiona para bajar sus estándares! Prescrire International, 2023;32 (254): 305	26
Reino Unido. Isotretinoína. La MHRA emite nuevas guías para su prescripción Mary Ellen Schneider	27
Reino Unido. La MHRA anuncia nuevas vías de reconocimiento para facilitar el acceso seguro a nuevos medicamentos con siete aliados internacionales MHRA, 26 de mayo de 2023	28
Reino Unido. Censura de información en las evaluaciones del NICE James A. Cave	29
Reino Unido. Conflictos de interés en las decisiones sobre el inclisiran Salud y Fármacos	30
Reino Unido. Nuevas guías de ensayos clínicos para mejorar la transparencia y avanzar en el desarrollo de nuevas terapias Institute of Cancer Research, 20 de octubre de 2023	30

Canadá y EE UU

Canadá. Calidad y cantidad de datos que ha usado <i>Health Canada</i> para aprobar nuevos medicamentos Lexchin, J	32
EE UU. Los pacientes necesitan acceder a información esencial sobre la medicación. Una nueva norma de la FDA lo limitaría John Whyte	33
El proceso de aprobación de medicamentos genéricos por la FDA Saludbydiaz, 8 enero, 2024	34
Preservar la competencia oportuna de medicamentos genéricos con legislación sobre "etiquetas reducidas" Tu, S.S. and Kesselheim, A.S.	36
Montelukast. 'Una crisis de salud mental que nadie reconoce': el caso del fármaco Singulair Christina Jewett, Benjamin Mueller	36
La FDA emite cartas de advertencia a compañías que comercializan colirios no aprobados FDA, 12 de septiembre de 2023	40

Ensayos Clínicos

Hacer realidad la promesa de la evidencia de la práctica clínica Robert M. Califf, M.D	41
La FDA publica una base de datos que identifica a los responsables de ensayos clínicos que no informan los resultados Salud y Fármacos	42
Mejorar el registro y la notificación oportuna, precisa y completa del resumen de resultados en ClinicalTrials.gov. Iniciativa de Transformación de Ensayos Clínicos 2024 CTTI Report	43
EE UU. Guías de la FDA relacionadas con los datos y la evidencia de la práctica clínica Salud y Fármacos	43
La FDA actualiza los requisitos del consentimiento informado en los ensayos con riesgo mínimo Salud y Fármacos	44
Evaluación beneficio-riesgo de nuevos medicamentos y productos biológicos. Guía para la industria FDA, octubre 2023	45

Permisos de comercialización y cambios al etiquetado/ficha técnica

La FDA aprueba 55 nuevos medicamentos en 2023 y más de la mitad son huérfanos SERVIMEDIA	45
En el caso de los tratamientos neurológicos: más rápido no siempre es mejor David Lim, Katherine Ellen Foley	46
Recomendaciones que hace la Red Nacional Comprehensiva contra el Cáncer de los medicamentos oncológicos aprobados por la vía acelerada. Cliff ERS, Rome RS, Kesselheim AS, Rome BN.	47
Análisis de los requisitos post-comercialización relacionados con las dosis de nuevos medicamentos oncológicos aprobados por la FDA, 2012-2022. Grace Collins, Brittany McKelvey, Hillary S. Andrews, Jeff D. Allen, Mark D. Stewart	48
Valor de las dianas moleculares y de las terapias genómicas contra el cáncer aprobadas por la FDA, 2015- 2022 Tibau A, Hwang TJ, Consolacion M, Avorn J, Kesselheim A	48
Ampliación de la etiqueta de medicamentos huérfanos: Análisis de las aprobaciones subsecuentes para indicaciones raras y comunes Kathleen L. Miller, Michael Lanthier	49

Inspecciones de la FDA	
Inspecciones globales de medicamentos de la FDA: El monitoreo de las plantas de manufactura sigue estando muy por debajo de los niveles anteriores a la covid-19 Cuddy E, Lu YP, Ridley DB.	49
Críticas a la FDA	
¿Qué es lo peor que podría pasar? Una FDA sin autoridad Holly Fernandez Lynch, Lisa Kearns, Kenneth I. Moch, Arthur L. Caplan	50
Relaciones entre la FDA y Moderna Salud y Fármacos	51
Grupos critican la propuesta de la FDA para monitorear el abuso de opiáceos Kristina Fiore	53
La FDA tiene dificultades para retirar productos del mercado Salud y Fármacos	54
Legisladores republicanos investigan a la FDA Salud y Fármacos	54
Sobre la Comisión Federal de Comercio (FTC)	
La Comisión Federal de Comercio de EE UU impugna más de 100 patentes por figurar indebidamente en el Libro Naranja de la FDA FTC, Comunicado de Prensa, 7 de noviembre de 2023	55
El tribunal da la razón a la FTC e impide que IQVIA compre Propel Media Salud y Fármacos	56
Nuevas Guías y Normas de la FDA: Resumen de Salud y Fármacos	
Asia	
India. Tras las muertes en el extranjero, el gobierno impone nuevas normas de fabricación de medicamentos Business Standard, 6 de enero de 2024	61

Novedades sobre la Covid

La FDA pone fin a las consultas sobre la contaminación con ADN de las vacunas contra la covid

(*FDA shuts down enquiries about DNA contamination in covid vaccines*)

Maryanne Demasi, 21 de noviembre de 2023

<https://blog.maryannedemasi.com/p/fda-shuts-down-enquiries-about-dna>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024*; 27 (1)

Tags: vacunas ARNm, seguridad vacunas ARNm, contaminación de las vacunas, efectos adversos vacunas covid, oncogénesis, elaboración vacuna covid

Tras meses de consultas, la FDA comunica que no hará más comentarios sobre la contaminación con ADN

Recientemente, se han descubierto [1] fragmentos de ADN en las vacunas contra la covid-19 de Pfizer y Moderna, por lo que muchos se han preguntado por qué la FDA, que es responsable de controlar la calidad y la seguridad de las vacunas, no ha hecho ninguna advertencia al respecto.

Durante años, la FDA ha conocido el riesgo que acarrear los fragmentos residuales de ADN en las vacunas. Su propia guía para la industria [2] indica:

“El ADN residual podría ser un riesgo para el producto final debido a que puede producir oncogénesis o infecciosidad. Existen varios mecanismos mediante los cuales el ADN residual podría ser oncogénico, incluyendo la integración y la expresión de oncogenes codificados o por mutagénesis insercional tras la integración del ADN”.

En pocas palabras, la FDA reconoce que es posible que los fragmentos de ADN que permanecieron tras el proceso de fabricación se incorporen al ADN del paciente, y es probable que causen cáncer.

Las guías de la FDA y la OMS consideran que la cantidad de ADN residual en una dosis de una vacuna tradicional no debería superar los 10 ng (una milmillonésima parte de un gramo).

Sin embargo, es poco probable que este límite —que se usa para las vacunas tradicionales— sea relevante para las vacunas de ARNm, cuyas nanopartículas lipídicas pueden penetrar las células para transmitir el ARNm de manera eficiente.

Una preimpresión [3] reciente de un documento de Speicher *et al.* analizó lotes de las vacunas de ARNm monovalentes y bivalentes en Canadá.

Los autores descubrieron “la presencia de miles de millones a cientos de miles de millones de moléculas de ADN por dosis en estas vacunas. Usando fluorimetría, todas las vacunas superan el límite de 10 ng/dosis de ADN residual estipulado en las guías de la FDA y la OMS”.

Speicher *et al.* también informaron haber encontrado fragmentos de ADN superiores a los 200 pares de bases (una medida de la

extensión del ADN), lo que también excede lo indicado en las guías de la FDA.

En especial, los autores señalaron que, en cuanto al producto de Pfizer, mientras más alto era el nivel de fragmentos de ADN hallados en la vacuna, mayor era la tasa de eventos adversos graves.

Algunos expertos dicen que, en humanos, el riesgo de integración en el genoma es muy bajo [4], pero una publicación reciente en *Nature* [5] descubrió integración en aproximadamente un 7% de las células cuando se mezclan con una solución de transfección que contiene fragmentos lineales de ADN.

¿Hay preocupación en la FDA?

La FDA sigue insistiendo en que cualquier tipo de contaminación por ADN residual en las vacunas contra la covid-19 no es un problema y que “sigue confiando en sus hallazgos sobre la calidad, la seguridad y la eficacia de las vacunas de ARNm”.

“Aunque la preocupación ya se había planteado previamente como un asunto teórico, la evidencia científica disponible apoya la conclusión de que las ínfimas cantidades de ADN residual no provocan cáncer ni alteran el código genético de una persona”, añadió la FDA.

La FDA no proporcionó la “evidencia científica disponible” para respaldar su afirmación, pero cabe señalar que las fichas técnicas de las vacunas muestran que no se realizaron pruebas de genotoxicidad y carcinogenicidad antes de su uso.

David Wiseman, un biocientífico investigador que participó en el desarrollo de productos médicos y que además es coautor del estudio de Speicher *et al.*, aseguró que la afirmación de la FDA de que no hay evidencia de asociación con el cáncer se está volviendo “insostenible”.

“El propio análisis que ha hecho el CDC de los datos de VAERS sobre la señal de seguridad de la vacuna muestra que podría haber una señal para algunos cánceres”, afirmó Wiseman señalando un informe [6] del que es coautor y que envió a las Academias Nacionales.

En el cuadro (resaltado en amarillo columna PRR Razón de notificación proporcional): se considera que una señal de seguridad es significativa y que requiere más investigación si el valor en la columna PRR supera 2 y el valor de la columna X^2 supera 4.

Codificación MedDRA Todos los informes (+18)	14/12/2020- 29/07/2022 COVID19 ARNm N=660643	01/01/2009 - 29/07/2022 No COVID19 N=242091	14/12- 29/07 X ²	14/12-29/07 PRR (razón de notificación proporcional)	14/12-29-07 LCL (límite de confianza inferior)	14/12-29/07 UCL (límite de confianza superior)
Cáncer de colon	47	2	11,77	8,61	2,09	35,45
Cáncer de mama metastásico	22	1	4,83	8,06	1,09	59,81
Metástasis	43	6	4,59	2,63	1,12	6,17
Cáncer de tiroides	13	1	1,85	4,76	0,62	36,42
Metástasis en el hígado	34	3	5,68	4,15	1,28	13,52
Tumores en las mamas	444	36	90,33	4,52	3,22	6,35
Metástasis ósea	32	1	8,34	11,73	1,60	85,81
Metástasis en el sistema nervioso central	29	2	5,56	5,31	1,27	22,27
Metástasis en los ganglios linfáticos	22	1	4,83	8,06	1,09	59,81
Leucemia linfocítica crónica	74	10	8,77	2,71	1,40	5,25
Linfoma de células B	36	4	4,94	3,30	1,17	9,27
Linfoma folicular	20	1	4,14	7,33	0,98	54,61

La FDA no confirmó si descubrió niveles de ADN que superen los niveles aceptables ni si estaba investigando más el asunto.

En lugar de eso, después de meses de hacerles preguntas, la FDA me envió (al igual que a otros medios) respuestas predefinidas en las que afirmaban: “Con más de mil millones de dosis de vacunas de ARNm administradas, no se han identificado preocupaciones sobre la seguridad del ADN residual”. En respuesta a una lista de preguntas sobre las pruebas y el control de las vacunas, la FDA aseguró que “en este momento, no tiene información adicional que pueda suministrar”.

Control deficiente de la fabricación

Ahora sabemos que la vacuna de Pfizer que se usó en los ensayos clínicos (PROCESO 1) se fabricó de forma diferente [7] a la que se usó en el resto de la población (PROCESO 2).

El cambio [8] del PROCESO 1 al PROCESO 2 es lo que introdujo las impurezas del plásmido de ADN (ver la información encerrada en rojo), lo que podría alterar el perfil de seguridad de la vacuna.

Evolución del proceso de elaboración de la vacuna del covid-19

Uso	Fase 1/2/3 MEC	Fase 2/3 MEC	Suministro inicial ^a	Suministro comercial
Plantilla de ADN	PCR-amplificada (Proceso 1)		Plásmido de ADN linealizado (Proceso 2)	
Volumen de la reacción de transcripción in vitro	547 µL		547 µL	547 L
Escala de lotes de la sustancia farmacéutica	547 g ("1 g") – 547 g ("x g")		547 g – 547 g	547 g
Purificación de ARN	Perlas magnéticas (Proceso 1)		Filtración de Flujo Tangencial después de Proteinasa K (Proceso 2)	
Centro de fabricación de la sustancia farmacéutica	BioNTech (BNT), Innovative Manufacturing Services (IMFS)		Pfizer, Andover BNT, Mainz BNT, Mainz/ Rentschler (CMO)	Pfizer, Andover BNT, Mainz/ Rentschler (CMO)
Centro de pruebas de liberación de la sustancia farmacéutica	BNT		BNT Pfizer, Andover Pfizer, Chesterfield	Pfizer, Andover Pfizer, Chesterfield BNT, Mainz

a. El material también puede utilizarse para la Fase 2/3 MEC

MEC - Material para Ensayos Clínicos

OFC = Organización de Fabricación por Contrato

Pregunté a la FDA si tenían datos sobre la comparación de los dos procesos en seres humanos.

La Agencia me dirigió al memorando de evaluación [9] de la Autorización de Uso en Emergencia (AUE) de la FDA del 20 de noviembre de 2020, en el que sugería que las pruebas estaban “en curso”.

El documento de hace tres años indica que “se está realizando una evaluación de similitud más completa que incluye lotes adicionales de varios nodos de fabricación de medicamentos, y se proporcionarán los resultados a la AUE una vez finalizado el estudio”.

Cuando solicité a la FDA acceso para ver los resultados “en curso”, me indicaron que debía solicitar la información a Pfizer, pero la farmacéutica no respondió a mis pedidos.

Nick Hunt, de *The Daily Sceptic*, hizo una solicitud mediante la Ley de Libertad de Información [10] que puede explicar los motivos.

Pfizer prometió al regulador que compararía la seguridad y la inmunogenicidad de los dos procesos con personas e informaría los resultados en febrero de 2021, pero parece que esos estudios nunca se ejecutaron.

La FOI indicaba:

“...en octubre de 2020 se añadió un objetivo exploratorio al estudio C4591001 para describir la seguridad y la inmunogenicidad de las vacunas producidas en el “Proceso 1” o el “Proceso 2” con participantes de 16 a 55 años. Este objetivo exploratorio se eliminó y se documentó en la enmienda al protocolo del 20 de septiembre de 2022, debido al uso extensivo de vacunas fabricadas en el “Proceso 2”. Por lo tanto, este proceso de comparación no se realizó como parte de la documentación formal dentro de la enmienda del protocolo”.

Wiseman afirmó: “Dada la magnitud del cambio en el proceso, por mi experiencia en el desarrollo de productos médicos, lo lógico sería que Pfizer se encargara de hacer este tipo de estudios de similitud biológica”. Añadió: “El hecho de que Pfizer obtuviera un pase libre indica que existe un vacío considerable en el control regulatorio”.

Kevin McKernan, el experto en genómica que descubrió los fragmentos de ADN en las vacunas a principios del año pasado, aseguró que ahora “no hay un incentivo” para que Pfizer realice estas pruebas comparativas.

Añadió: “Es especulación de mi parte, pero sospecho que deben haber notado un aumento de eventos adversos [11] con el lote

comercial y deben haber enterrado los datos sabiendo que, para ese momento, el tren ya había dejado la estación”.

“No había voluntad política de detener la vacunación, y Pfizer probablemente sabía que los reguladores les permitirían evadir la obligación de analizar los lotes comerciales usados en la población”.

Referencias

1. Demasi, M. EXCLUSIVE: An interview with Buckhaults about DNA contamination in covid vaccines... and the FDA responds. Maryanne Demasi, reports, 21 de septiembre de 2023. <https://blog.maryannedemasi.com/p/exclusive-an-interview-with-buckhaults>
2. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Characterization and Qualification of Cell Substrates and Other Biological Materials Used in the Production of Viral Vaccines for Infectious Disease Indications. Febrero de 2010. <https://www.fda.gov/media/78428/download>
3. Seicher, D., Rose, J., Gutschi, L. M., Wiseman, D., McKernan, K. DNA fragments detected in monovalent and bivalent Pfizer/BioNTech and Moderna modRNA COVID-19 vaccines from Ontario, Canada: Exploratory dose response relationship with serious adverse events. 19 de octubre de 2023. <https://doi.org/10.31219/osf.io/mjc97>
4. Demasi, M. Can covid-19 vaccines cause 'turbo cancers'? Maryanne Demasi, reports, 10 de octubre de 2023. <https://blog.maryannedemasi.com/p/can-covid-19-vaccines-cause-turbo>
5. Lim, S., Rogers Yocum, R., Silver, P., Way, J. High spontaneous integration rates of end-modified linear DNAs upon mammalian cell transfection. *Nature*, 26 de abril de 2023. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33862-0>
6. Wiseman, D., Guetzkow, J., Pantazatos, S., Rose, J., Seligmann, H. National Academies Committee on Review of Relevant Literature Regarding Adverse Events Associated with Vaccines March 30 2023: Written material accompanying oral remarks. Marzo de 2023. DOI: [10.13140/RG.2.2.27009.74089](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.27009.74089)
7. Demasi, M. Researchers “alarmed” to find DNA contamination in Pfizer covid-19 vaccine. Maryanne Demasi, reports, 18 de septiembre de 2023. <https://blog.maryannedemasi.com/p/researchers-alarmed-to-find-dna-contamination>
8. Pfizer/BioNTech. Pfizer/BioNTech COVID-19 mRNA vaccine (BNT162, PF-07302048) TGA Pre-Submission Meeting. 18 de septiembre de 2020. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/foi-2389-03-1.pdf>
9. FDA. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Emergency Use Authorization Review Memorandum. <https://www.fda.gov/media/144416/download>
10. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Respuesta a solicitud FOI [correo electrónico]. <https://dailysceptic.org/wp-content/uploads/2023/09/IR-23-510.pdf>
11. Block, J. Covid-19: Researchers face wait for patient level data from Pfizer and Moderna vaccine trials. *British Medical Journal*, 12 de julio de 2022. <https://doi.org/10.1136/bmj.o1731>

Los reguladores de medicamentos ocultan los datos de estabilidad del ARN

(Drug regulators are hiding RNA stability data)

Maryanne Demasi, 19 de diciembre de 2023

<https://blog.maryannedemasi.com/p/drug-regulators-are-hiding-rna-stability>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024*; 27 (1)

Tags: transporte de vacunas, vacunas covid, temperatura para conservar vacuna, vacuna ARNm, vacunas covid, estabilidad de ARNm, reacciones adversas a vacunas covid

¿Recuerda el pánico en 2020 [1] cuando se supo que la vacuna anticovidica de ARNm de Pfizer no se podía transportar por el país a menos que se almacenara a temperaturas muy bajas?

Pfizer afirmó que el ARNm en la vacuna —que codificaba la proteína de punta— era inestable y se degradaría si los viales cerrados no se conservaban a una temperatura de -70°C .

Por lo tanto, cuando la FDA otorgó el permiso de comercialización [2] en diciembre de 2020, especificó que la vacuna se debería almacenar entre -80°C y -60°C , por lo que era necesario usar congeladores muy potentes, un desafío para las regiones con recursos limitados.

Sin embargo, en febrero de 2021 parecía que Pfizer había resuelto el problema.

Envío nuevos “datos de la estabilidad del ARN” a la FDA que demostraban que la vacuna se podía almacenar en congeladores convencionales (-20°C) y que ya no era necesario usar congeladores más potentes.

La FDA aprobó [3] esa modificación con prontitud.

Dos meses después, la Administración de Bienes Terapéuticos de Australia (TGA, por sus siglas en inglés) también aprobó [4] la solicitud de Pfizer y permitió que los viales cerrados se conservaran a una temperatura de -20°C hasta dos semanas.

La temperatura de almacenamiento no fue el único cambio. Los reguladores de medicamentos también aprobaron la extensión de la fecha de vencimiento. Por ejemplo, extendieron las fechas de vencimiento de varios lotes de la vacuna de Pfizer un año (FDA) [5] o seis meses (TGA) [6].

Pero dada la susceptibilidad del ARN a los cambios de temperatura y la duración del almacenamiento, ¿qué datos de estabilidad usaron los reguladores para tomar la decisión de permitir estos cambios?

Un choque contra una pared de ladrillos

Pregunté a la FDA sobre los “datos de estabilidad del ARN” que recibieron de Pfizer, pero la Agencia respondió que no proporcionarían esa información.

En su lugar, me indicaron que enviara una solicitud de Libertad de la Información (FOI).

Respondí a la FDA que su proceso de FOI estaba estancado y que ya había enviado una solicitud de FOI hacía seis meses que estaba siendo “procesada”, pero sin resultados.

De la misma manera, solicité los datos a la TGA, pero la Agencia afirmó que “la TGA no puede proporcionar esa información directamente ya que los patrocinadores la consideran confidencial desde el punto de vista comercial”.

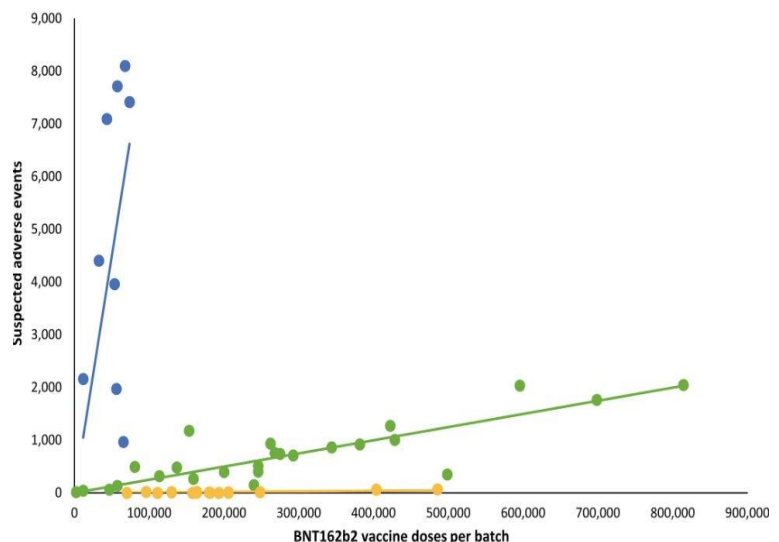
¿Y Pfizer? Recibí la misma respuesta. La empresa se negó a revelar los datos: afirmaron que era “confidencial desde el punto de vista comercial”.

Phillip Altman tiene más de 40 años de experiencia en ensayos clínicos y asuntos regulatorios, y afirma que los datos de la estabilidad del ARN revisten un gran interés público y se deberían divulgar.

“Es de suma importancia conocer los datos de estabilidad del ARN en las vacunas, ya que si el ARN se desintegra, la eficacia de la vacuna disminuye”, afirma Altman.

“Pero, me preocupa más la seguridad, porque algunas personas recibirán dosis más altas de ARNm: esto podría explicar por qué algunos lotes de la vacuna se asocian a más efectos adversos que otros”, añade.

Altman señala un análisis danés publicado [7] en la *European Journal of Clinical Investigation* [Revista Europea de Investigación Clínica] que descubrió que los eventos adversos graves se asociaban a lotes específicos de la vacuna contra la covid-19 de Pfizer (vea el gráfico).



Suspected adverse events: Eventos adversos sospechosos

BNT162b2 vaccine doses per batch: Dosis de vacuna BNT162b2 por lote

Número de eventos adversos sospechosos (SAE) después de la vacunación con ARNm BNT612b2 en Dinamarca (27 de diciembre de 2020-11 de enero de 2022) según el número de dosis por lote de vacunas. Cada punto representa un único lote de vacunas. Las tendencias son líneas de regresión lineal.

El doctor David Wiseman, un biocientífico investigador que participó en el desarrollo de productos médicos, afirmó que no deberíamos preocuparnos solo por el “ARN intacto”.

“Necesitamos información sobre las porciones de ARN que no están intactas”, dice Wiseman. “Es posible que los fragmentos pequeños de ARNm también tengan efectos biológicos, como inflamación o el control del funcionamiento de otros ARN”.

Wiseman asegura que no es la primera vez que los reguladores toman una decisión que podría impactar la estabilidad del ARN: se refiere a que la FDA aprobó que se modificara la solución amortiguadora que se usa en la vacuna de ARNm de Pfizer y afirmó que “mejoraba el perfil de estabilidad de la vacuna”.

“Si la nueva solución ayudara a estabilizar el ARNm, entonces probablemente afectaría la cantidad de proteína de punta que se produce o modificaría la forma en la que las nanopartículas lipídicas se comportan en el organismo. Pero ¿dónde estaban los datos cuando la FDA tomó esa decisión? La FDA nunca insistió en que la nueva formulación se probara en animales antes de inyectarla a los niños”, afirma Wiseman.

En octubre de 2021, le hizo notar este punto al CDC. Desde entonces, Moderna ha publicado investigaciones que demuestran cómo el cambio de la solución amortiguadora no solo modifica el funcionamiento del ARNm, sino que también influye sobre la estabilidad del ARN.

Dados los problemas de estabilidad que ya se conocen, Wiseman afirma que habría sido esencial realizar pruebas de estabilidad en condiciones del mundo real para evaluar la integridad del ARN y las nanopartículas lipídicas después del transporte, la conservación y la preparación, y el almacenamiento en clínicas en condiciones que no son ideales.

“Es momento de que los reguladores restauren la confianza del público y publiquen este tipo de datos. Hasta entonces, ¿por qué inyectaríamos a cualquiera —especialmente a los niños— una vacuna sin divulgar estos y otros tipos de datos?”, afirma Wiseman.

Referencias

1. Simmons-Duffin, S. Why Does Pfizer's COVID-19 Vaccine Need To Be Kept Colder Than Antarctica? National Public Radio, 17 de noviembre de 2020. <https://www.npr.org/sections/health-shots/2020/11/17/935563377/why-does-pfizers-covid-19-vaccine-need-to-be-kept-colder-than-antarctica>
2. Reuters. FDA allows storage, transport of Pfizer vaccine at higher temperatures. 25 de febrero de 2021. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-pfizer-vaccine-idUSKBN2AP2YK/>
3. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Allows More Flexible Storage, Transportation Conditions for Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. 25 de febrero de 2021. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-allows-more-flexible-storage-transportation-conditions-pfizer>
4. Therapeutic Goods Administration. Approval of updated storage conditions for the Pfizer COVID-19 vaccine. 8 de abril de 2021. <https://www.tga.gov.au/news/news/approval-updated-storage-conditions-pfizer-covid-19-vaccine>
5. Food and Drug Administration. Letter Granting EUA Amendment. 22 de diciembre de 2022. <https://www.fda.gov/media/164184/download>
6. Therapeutic Goods Administration. Pfizer Bivalent (Grey) – Vaccine Shelf-Life Extension. <https://www.ppaonline.com.au/wp-content/uploads/2023/01/Pfizer-Bivalent-Grey-Shelf-Life-Extension.pdf>
7. Schimeling, M., Manniche, V., Riis Hansen, P. Batch-dependent safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. European Journal of Clinical Investigation, 30 de marzo de 2023. <https://doi.org/10.1111/eci.13998>

Herramientas Útiles

Cómo utilizar los datos de las solicitudes de comercialización de *Health Canada* para hacer análisis secundarios de nuevos medicamentos, productos biológicos y vacunas

(How to use the regulatory data from Health Canada for secondary analyses on new drugs, biologics and vaccines)

Bai I, Doshi P, Herder MBM

J Evidence-Based Medicine, 28 de octubre de 2023. doi: 10.1136/bmjebm-2023-112475 (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27 (1)*

Tags: recuperar los ensayos clínicos, acceso a información sobre ensayos clínicos, transparencia en estudios clínicos, medicina basada en la evidencia, verificar los resultados de ensayos clínicos

Resumen

Incorporar los datos clínicos que tienen las agencias reguladoras nacionales de productos para la salud en análisis secundarios, como revisiones sistemáticas, puede ayudar a combatir el sesgo de publicación y la notificación selectiva de resultados, apoyando a su vez que la prescripción de medicamentos, productos biológicos y vacunas se haga en base a la evidencia existente.

Gracias a cambios recientes en la ley canadiense, *Health Canada* ha comenzado a divulgar los datos clínicos, tanto si ya se habían publicado como si no, a través de su base de datos en línea "Divulgación pública de información clínica" (*Public Release of*

Clinical Information o PRCI). Ofrecemos orientación sobre cómo acceder y utilizar los datos regulatorios de la base de datos PRCI para realizar análisis secundarios de medicamentos y biológicos.

Qué es lo que ya se sabe sobre este tema

- La mayoría de los análisis secundarios utilizan los ensayos publicados, que podrían verse afectados por el sesgo de publicación y el sesgo de informe selectivo. La incorporación de datos que tienen los reguladores puede cambiar sustancialmente las conclusiones de los análisis secundarios.

Lo que añade este estudio

- Este estudio describe cómo acceder y utilizar los datos regulatorios conseguidos en línea de *Health Canada's Public*

Release of Clinical Information (PRCI), para hacer análisis secundarios de medicamentos, productos biológicos y vacunas.

Cómo este estudio podría afectar la investigación, la práctica o la política

- La incorporación de los datos regulatorios de la base de datos PRCI en los análisis secundarios podría mejorar significativamente la medicina basada en evidencia.

Regulación Internacional

Las agencias reguladoras de Suiza, Singapur y Corea son las primeras incluidas en la Lista de la OMS

(Swiss, Singapore and Korean Regulatory Agencies become first to receive New WHO listing)

Disha Shetty

Health Policy Watch, 3 de noviembre de 2023

<https://healthpolicy-watch.news/swiss-singapore-and-korean-regulatory-agencies-become-first-to-receive-new-who-listing/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27 (1)*

Tags: agencias reguladoras de referencia, categorización de agencias reguladoras, certificación de la OMS, WLA, reconocimiento internacional de agencia reguladora

Las autoridades reguladoras de Suiza, la República de Corea y Singapur son las tres primeras Autoridades que se han incluido en la Lista de la OMS (*WHO-Listed Authorities* o WLA) [1] que se pueden usar como punto de referencia para otros países cuando deliberan sobre la autorización de vacunas y medicamentos nuevos.

El marco WLA que la OMS estableció recientemente tiene como objetivo crear una vía basada en la evidencia para que las autoridades reguladoras que operan con un nivel avanzado de rendimiento sean reconocidas a nivel mundial.

El objetivo general es que sean un punto de referencia para otras autoridades nacionales cuando consideren autorizar medicamentos nuevos. Esto puede ayudar a promover en otros países revisiones regulatorias más rápidas y sólidas de productos médicos nuevos y posiblemente importantes que algunas autoridades nacionales tal vez no podrían evaluar por sí solas por no contar con los recursos necesarios.

Tradicionalmente, la OMS y muchos países de ingresos bajos a medios prestan atención a las decisiones regulatorias de la FDA de EE UU o de la EMA para guiar la autorización nacional de fármacos y medicamentos nuevos.

Sin embargo, la consulta a la FDA y la EMA siempre ha sido informal y ha tendido a hacerse caso por caso.

La etiqueta de las WLA establece una vía más sistemática para el reconocimiento internacional

La etiqueta WLA creada recientemente intenta corregir este problema estableciendo una vía más sistemática para que una agencia reguladora nacional tenga reconocimiento internacional. Eso debería indicar a otros países que la agencia cumple con las normas y prácticas regulatorias de la OMS y otras reconocidas a nivel internacional.

Un grupo de asesoramiento técnico sobre las **Autoridades Incluidas en la Lista de la OMS (TAG-WLA)** [2] —que se reunió por primera vez en septiembre, en la sede de la OMS en Ginebra— hizo las designaciones basándose en un conjunto de criterios establecidos para el marco de las WLA. La tarea

principal del grupo es proporcionar a la OMS asesoramiento independiente, estratégico y técnico para decidir a quién se añade a las WLA. El grupo está conformado por 14 miembros de las seis regiones de la OMS con una amplia gama de conocimientos especializados.

Cuando *Health Policy Watch* preguntó a un portavoz de la OMS por qué la FDA y la EMA aún no habían recibido esta certificación, este respondió que “varias autoridades reguladoras rigurosas (SRA) ya han comenzado a conversar con la OMS sobre el proceso para ingresar a las WLA”.

Pero el portavoz agregó: “La decisión de solicitar la evaluación y la inclusión en la lista de las WLA es voluntaria; la OMS no hace ninguna selección, sino que es iniciada por o en nombre de la Autoridad Reguladora que satisface uno de los requisitos”. Los requisitos son:

- La Autoridad Reguladora está en la lista de transición de las WLA (tWLA) [3].
- La Autoridad Reguladora ha alcanzado al menos un Nivel de Madurez (ML) 3 determinado mediante una evaluación comparativa con respecto a la Herramienta de Evaluación Comparativa Mundial (*WHO Global Benchmarking Tool* o GBT) [4] de la OMS.

“Cuando se confirma la idoneidad, la Autoridad Reguladora debe pasar por un proceso de evaluación del desempeño”, agregó el portavoz, señalando que hay una descripción ampliada del proceso en una nueva **Guía Operacional**.

La designación de las WLA aplica a los medicamentos, no a los dispositivos médicos

En la actualidad, el marco de las WLA [5] solo se aplica a los medicamentos [incluyendo a los genéricos y a los nuevos medicamentos (nuevas sustancias químicas) y bioterapéuticos o bioterapéuticos similares], y a las vacunas. Los dispositivos médicos, incluyendo las pruebas diagnósticas *in vitro*, así como la sangre y los derivados sanguíneos, no están en el ámbito de aplicación de las WLA, afirmó la OMS.

Entre las nuevas autoridades certificadas por la OMS figuran la Autoridad de Ciencias de la Salud (HSA, por sus siglas en inglés) de Singapur, el Ministerio de Seguridad de los Alimentos y

Medicamentos (MFDS, por sus siglas en inglés) de la República de Corea y la Agencia de Productos Terapéuticos (Swissmedic) de Suiza. La inclusión en la lista indica que la autoridad reguladora ha cumplido con todos los indicadores y requerimientos especificados por la OMS.

“Este logro es el resultado de la inversión de los gobiernos de la República de Corea y de Singapur y Suiza para robustecer sus sistemas regulatorios, y reafirma la colaboración entre la OMS y los tres gobiernos para promover y aumentar la confianza en las autoridades que han alcanzado este reconocimiento global, mediante el proceso transparente y basado en la evidencia para la designación e inclusión en las WLA”, afirmó la doctora Yukiko Nakatani, subdirectora general del Acceso a Medicamentos y Productos para la Salud de la OMS.

Aunque la designación de las WLA proporcionará una vía para que otros países deliberen sobre las decisiones regulatorias, el portavoz de la OMS enfatizó que “la responsabilidad y la decisión definitiva de usar o adoptar las decisiones que toma una

de las WLA pertenece a los usuarios (por ejemplo, otras autoridades reguladoras y agencias de adquisición), y dependerán del contexto específico y del alcance del uso previsto”.

Referencias

1. World Health Organization. Landmark listing of first three countries as WHO-Listed regulatory Authorities, 31 de octubre de 2023. <https://www.who.int/news/item/31-10-2023-landmark-listing-of-first-three-countries-as-who-listed-regulatory-authorities>
2. World Health Organization. Technical Advisory Group on WHO Listed Authorities (TAG-WLA). [https://www.who.int/groups/technical-advisory-group-on-who-listed-authorities-\(tag-wla\)](https://www.who.int/groups/technical-advisory-group-on-who-listed-authorities-(tag-wla))
3. World Health Organization. List of transitional WLAs. 27 de octubre de 2023. <https://www.who.int/publications/m/item/list-of-transitional-wlas>
4. World Health Organization. WHO Global Benchmarking Tool (GBT) for evaluation of national regulatory systems. <https://www.who.int/tools/global-benchmarking-tools>
5. World Health Organization. A Framework for evaluating and publicly designating regulatory authorities as WHO Listed Authorities (WLA). <https://www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities>

La reformulación de las vacunas contra la influenza

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27 (1)

Tags: reformular vacunas de la gripe, dificultades para reformular vacunas influenza, virus de la influenza B Yamagata, prevenir la gripe, prevenir la influenza

Según la OMS y algunas agencias reguladoras, se debería eliminar el componente conocido como B/Yamagata de las vacunas contra la influenza lo más rápido posible, porque este linaje de virus de la influenza B parece haber sido eliminado durante la pandemia de covid-19, de acuerdo con un artículo publicado en Statnews [1].

Sin embargo, según el artículo, no se trata de un cambio fácil, y la Federación Internacional de Asociaciones y Fabricantes Farmacéuticos (*International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations o IFPMA*), dice que los fabricantes de vacunas contra la gripe no podrán realizar el cambio en todos los ámbitos hasta el ciclo 2025-2026 del hemisferio norte. Las vacunas para el hemisferio sur llegarían en el invierno de 2026.

Hay decenas de fabricantes de vacunas contra la gripe. La mayoría de esos productos son tetravalentes, es decir se dirigen a cuatro tipos de influenza: los virus de la influenza A H1N1 y H3N2, y dos linajes de los virus de la influenza B, B/Victoria y B/Yamagata.

Antes del 2012 solo protegía contra un linaje del virus de la influenza B, y el segundo linaje no siempre se ha elegido de forma correcta, lo que ha restado efectividad a las vacunas. Durante los años previos al inicio de la pandemia de covid, el virus B/Yamagata parecía perder fuerza. Durante la pandemia, la actividad de los virus de la influenza se paralizó, pero poco a poco se han ido recuperando, excepto el virus B/Yamagata. La última detección confirmada de un virus B/Yamagata fue a finales de marzo de 2020. De ahí la recomendación de eliminarlo de las vacunas, aunque no todos los virólogos están convencidos

de que ese linaje haya desaparecido, y hay cierta preocupación por que pueda resurgir.

Los expertos que asesoran a la FDA sobre la política de vacunas, el Comité Asesor de Vacunas y Productos Biológicos Relacionados (*Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee*), respaldaron la idea de eliminar el componente B/Yamagata de las vacunas contra la gripe lo más rápido posible. Varios objetaron la afirmación de la industria de que habría que esperar hasta el ciclo de vacunas 2025-2026 para hacerlo.

Según la industria, el cambio será lento por todas las trabas regulatorias. Hay aproximadamente 350 licencias de vacunas trivalentes que deben reactivarse, actualizarse o, en algunos casos, solicitarse de nuevo; y hay unas 170 agencias reguladoras que tendrán que aprobar los cambios. Hay que hacer alrededor de 1.500 cambios en las licencias existentes.

Los expedientes regulatorios son voluminosos y detallados. Si un fabricante de vacunas antigripales cambia, por ejemplo, el lugar donde realiza algunas pruebas de su producto, hay que modificar los expedientes de autorización para reflejar el cambio en todos los lugares donde se haga referencia a esas pruebas. Si se construyeran nuevas instalaciones de producción en el periodo posterior al inicio de la comercialización de una vacuna antigripal tetravalente en otras palabras, si nunca se hubieran fabricado productos trivalentes en ese lugar, las nuevas instalaciones tendrían que someterse a su aprobación para la producción de trivalentes.

Además, algunos de los fabricantes están en conversaciones no sólo con una agencia reguladora, sino con varias. Algunos tienen plantas de producción en varios países, y los principales fabricantes venden vacunas antigripales a múltiples países.

Sanofi, el mayor fabricante de vacunas antigripales del mundo, fabrica sus productos en Francia, México y China, así como en dos instalaciones estadounidenses. CSL Seqirus las fabrica en Australia, Reino Unido y EE UU, y las vende al menos a 14 países de América del Norte y del Sur, Europa, Australasia y Asia. GSK fabrica vacunas antigripales en Canadá y Alemania, que se venden en 30 países diferentes.

La complejidad de las realidades normativas a las que se enfrentan los fabricantes explica por qué la industria considera que el objetivo de la temporada de gripe 2024-2025 no se puede cumplir y por qué 2025-2026 es más realista.

Algunos consideran que no hay que hacer los cambios en todos los países a la vez. Algunos países podrían hacer la transición a vacunas trivalentes un año antes de lo que propone la industria, incluyendo EE UU. Todas las vacunas antigripales tetravalentes autorizadas en EE UU se comercializaban antes como trivalentes, por lo que la transición podría ser mucho más sencilla que si un fabricante tuviera que solicitar una licencia completamente nueva. Ninguno de los fabricantes renunció a esas licencias trivalentes, aunque si hay que reactivarlas.

Fuente Original

1. Branswell H. The WHO and drug regulators want to reformulate the flu vaccine. It's easier said than done. Statnews, Jan. 16, 2024

Duración de la revisión regulatoria y diferencias en el calendario de presentación de medicamentos en EE UU y Europa, 2011 a 2020

(Regulatory Review Duration and Differences in Submission Times of Drugs in the United States and Europe, 2011 to 2020)

Vokinger KN, Serra-Burriel M, Glaus CEG, Rohr UP, Hwang TJ, Dalla Torre di Sanguinetto S, Kesselheim AS.

Ann Intern Med. 2023 Oct;176(10):1413-1418. doi: 10.7326/M23-0623. PMID: 37844306.

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2024; 27 (1)

Tags: agencias reguladoras, revisión de medicamentos nuevos por parte de agencias reguladoras, acelerar la revisión de medicamentos, indicaciones primarias de medicamentos, aprobación indicaciones secundarias de medicamentos

Resumen

La rapidez con la que las agencias reguladoras de medicamentos en EE UU y Europa procesan las solicitudes de aprobación suele ser motivo de debate. El objetivo de esta investigación fue evaluar el tiempo que tardaron en hacer la revisión regulatoria para las primeras indicaciones de un producto nuevo y la de las indicaciones suplementarias que se aprobaron entre 2011 y 2020 en EE UU y Europa (Unión Europea [UE] y Suiza). También se estudiaron las diferencias en las fechas en que se presentaron las solicitudes en EE UU y Europa.

Se hizo un análisis descriptivo de los tiempos de revisión entre las jurisdicciones y por áreas terapéuticas. Se utilizó un análisis de regresión para estimar la asociación entre la agencia reguladora y los tiempos de revisión.

La cohorte del análisis primario incluyó 241 fármacos aprobados en EE UU, la UE y Suiza. De ellos, 128 fármacos tenían indicaciones suplementarias (331 en total) en EE UU y 87 tenían

indicaciones suplementarias (206 en total) en la UE. La duración media global del periodo de revisión, desde la presentación de la solicitud hasta su aprobación, restando los periodos en que oficialmente se interrumpió la revisión, fue de 39 semanas en EE UU, 44 semanas en la UE y 44 semanas en Suiza.

Cuando se compararon los tiempos de revisión para cada medicamento, la Agencia Europea de Medicamentos tardó una mediana de 3,7 semanas (intervalo intercuartil, -6,7 a 14,9 semanas) más que la FDA y *Swissmedic* una mediana de 0,3 semanas (intervalo intercuartil, -10,6 a 15,3 semanas) más.

La mediana de la duración total de la revisión para las indicaciones suplementarias fue de 26 semanas en EE UU y de 40 semanas en la UE. Las solicitudes se presentaron una mediana de 1,3 y 17,9 semanas más tarde en la UE y Suiza, respectivamente, que en EE UU. El análisis de regresión mostró pequeñas diferencias en los plazos de presentación entre EE UU y la UE (-2,1 semanas [IC 95%, -11,7 a 7,6 semanas]) y mayores diferencias entre EE UU y Suiza (33,0 semanas [IC, 23,1 a 42,8 semanas]). Sería beneficioso para los pacientes que las diferencias en los plazos de presentación entre EE UU y Europa se redujeran al mínimo.

Valor terapéutico de las primeras indicaciones aprobadas en EE UU y Europa frente al de las indicaciones suplementarias de medicamentos (2011-2020): Estudio de cohortes retrospectivo (1705P Therapeutic value of first vs supplemental indications of drugs in the US and Europe (2011-2020): Retrospective cohort study)

Vokinger KN, Glaus C, Kesselheim A et al

Annals of Oncology, 2023; 34, Supplement 2, S931

DOI:<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.2659>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2024; 27 (1)

Tags: valor terapéutico de medicamentos aprobados, valor de las primeras indicaciones terapéuticas versus las segundas, valor terapéutico de medicamentos nuevos

Antecedentes. Después de la primera aprobación de un fármaco nuevo, éste puede ser aprobado para indicaciones suplementarias.

El número de fármacos aprobados para indicaciones suplementarias ha aumentado, sin embargo, no está claro si aportan valor terapéutico. Comparamos el valor terapéutico de las indicaciones suplementarias con el valor terapéutico de las primeras indicaciones para los fármacos aprobados en EE UU y Europa (2011-2020).

Métodos. Se identificaron las indicaciones primarias y suplementarias que fueron aprobadas por la FDA y la EMA. Las clasificaciones de valor terapéutico se obtuvieron de Francia y Alemania. Se utilizó estadística descriptiva para analizar la proporción no ajustada de indicaciones primarias y suplementarias calificadas como de alto valor por las autoridades sanitarias francesas o alemanas. Para obtener una estimación ajustada de la probabilidad de que las indicaciones suplementarias recibieran una calificación alta, se hizo una regresión de Poisson.

Resultados. Se incluyeron 124 indicaciones primarias y 335 indicaciones suplementarias aprobadas por la FDA, y 88 indicaciones primarias y 215 indicaciones suplementarias aprobadas por la EMA. El mayor subconjunto de indicaciones fue para el tratamiento del cáncer. Se disponía de calificaciones terapéuticas para 107 (86%) de las indicaciones primarias y 179 (53%) de las indicaciones suplementarias aprobadas en EE UU, y para 87 (99%) indicaciones primarias y 184 (86%) indicaciones suplementarias aprobadas en Europa. Entre las indicaciones aprobadas por la FDA que habían sido calificaciones según su valor terapéutico, el 41% (44/107) de las indicaciones primarias habían sido calificaciones de alto valor terapéutico, en

comparación con el 34% (61/179) de las indicaciones suplementarias. En Europa, el 47% (41/87) de las indicaciones primarias y el 36% (67/184) de las indicaciones suplementarias estaban calificadas como de alto valor terapéutico.

Entre las aprobaciones de la FDA, cuando la muestra se restringió a las tres primeras indicaciones aprobadas, las aprobaciones de segundas indicaciones tenían una probabilidad 36% menor de tener una calificación de alto valor terapéutico ($RR=0,64$; IC 95%, 0,43-0,96) y las aprobaciones de terceras indicaciones tenían un 45% menos de probabilidades ($RR=0,55$; IC 95%, 0,29-1,01) en comparación con la aprobación de la indicación primaria. Se observaron resultados similares para Europa y al ponderar por el número inverso de indicaciones para cada medicamento.

Conclusiones. La proporción de indicaciones suplementarias calificadas como de alto valor terapéutico fue sustancialmente inferior que para las indicaciones primarias. Cuando las terapias no añaden valor terapéutico respecto a otros tratamientos disponibles, hay que comunicar esa información a pacientes y médicos.

Comparación de las vías regulatorias para el reposicionamiento de medicamentos en la UE, el Reino Unido y EE UU.

(Comparing regulatory pathways for drug repurposing in the EU, UK, and US.)

Mirre Scholte, Liam Bendicksen and Sabine Grimm et al.

RExPO23 Conference. 2023. DOI: 10.58647/REXPO.23000027.v1

<https://drugrepocentral.scienceopen.com/hosted-document?doi=10.58647/REXPO.23000027.v1> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2024; 27 (1)

Tags: reposicionar medicamentos existentes, encontrar indicaciones nuevas para medicamentos existentes, requisitos para reposicionar medicamentos antiguos

Resumen

El reposicionamiento (*drug repurposing*) de fármacos puede ser útil para poner a disposición de los pacientes tratamientos nuevos importantes. Con el objetivo de ayudar a los investigadores interesados en el reposicionamiento de fármacos, especialmente los que trabajan en el ámbito académico o sin ánimo de lucro, a gestionar el proceso regulatorio, comparamos las vías disponibles para reposicionar fármacos en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (*UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* o MHRA) y la FDA. Nos centramos en tres escenarios de reposicionamiento: un fármaco nunca aprobado por los organismos reguladores (fármaco archivado), un producto comercializado con exclusividad en el mercado y/o patentes activas (fármaco nuevo), y un fármaco que ya no está protegido por ninguna exclusividad (fármaco genérico), y generamos diagramas de flujo para ayudar a las organizaciones académicas y sin ánimo de lucro a navegar por el panorama normativo.

El reposicionamiento de medicamentos nuevos o archivados debe hacerlo el titular original de la propiedad intelectual o en colaboración con él. En el caso de los medicamentos archivados

se puede solicitar el permiso de comercialización presentando ensayos clínicos pivotaes completos, que demuestren su seguridad y eficacia. En el caso de los medicamentos nuevos, se pueden añadir indicaciones de reposicionamiento a la etiqueta del producto, con lo que, bajo determinadas circunstancias, los patrocinadores pueden optar por hasta tres años de exclusividad comercial.

Es más fácil reposicionar genéricos, y podría ser que los patrocinadores no necesitaran recopilar tantos datos preclínicos de seguridad, dado que los genéricos tienen perfiles de seguridad bien establecidos, aunque los reguladores exigirán pruebas clínicas sólidas de eficacia. Los que reposicionen genéricos pueden colaborar con los titulares de los permisos de comercialización para añadir nuevas indicaciones a las etiquetas de los medicamentos o convertirse ellos mismos en titulares de los permisos de comercialización.

El establecimiento de vías regulatorias simplificadas para el reposicionamiento de medicamentos de venta con receta podría mejorar el valor de esta práctica para la salud pública. La UE ha propuesto nueva normativa para facilitar el reposicionamiento de medicamentos, y para ello, en determinadas condiciones, ofrecen cuatro años de protección de datos y permiten que las entidades sin ánimo de lucro presenten pruebas sobre nuevas indicaciones que obliguen a los titulares de los permisos de comercialización a añadir la indicación al etiquetado.

Aprobación y valor terapéutico de las terapias génicas en EE UU y Europa*(Approval and therapeutic value of gene therapies in the US and Europe)*

Vokinger KN, Glaus CEG, Kesselheim AS.

Gene Ther. 2023;30(10-11):756-760. doi: 10.1038/s41434-023-00402-4.Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024*; 27 (1)**Tags:** terapias génicas aprobadas, tratamientos genéticos, valor terapéutico de los tratamientos genéticos, precios terapias génicas**Resumen**

La contribución de las terapias génicas a la innovación avanza rápidamente. Estas terapias podrían tratar enfermedades que actualmente no cuentan con tratamientos eficaces. Para conocer mejor la importancia clínica de las terapias génicas aprobadas, hicimos un análisis sistemático de las existentes y del valor terapéutico que aportan.

Hasta diciembre de 2022, en EE UU se han aprobado 13 terapias génicas, 15 en la UE y 9 en Suiza. Nueve terapias génicas se han aprobado en las tres jurisdicciones, y 11 tanto en EE UU como en la UE. Las 11 terapias génicas aprobadas en más de una

jurisdicción, no habían sido aprobadas para las mismas indicaciones por todas las agencias reguladoras, siendo más restrictivas las agencias europeas de medicamentos (EMA y Swissmedic).

De las terapias génicas que habían sido calificadas según su valor terapéutico, aproximadamente dos tercios aportaban valor terapéutico alto, una proporción que es sustancialmente superior a la proporción de medicamentos y productos biológicos nuevos que reciben esa calificación (aproximadamente un tercio). Sin embargo, las terapias que aportan alto valor terapéutico no serán útiles para los pacientes si sus excesivos precios limitan el acceso. Las reformas a los precios de los medicamentos deberían abordar las terapias génicas, para garantizar el acceso a las que puedan ofrecer un importante valor terapéutico a los pacientes.

Cómo llenar un vacío de conocimiento: comparar la regulación sobre excipientes farmacéuticos*(Bridging the Gap: A Comparative Investigation of Pharmaceutical Excipient Regulations)*

Mali A, Kuvar V, Bharadwaj, S

Ther Innov Regul Sci (2023). <https://doi.org/10.1007/s43441-023-00597-z>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024*; 27 (1)**Tags:** efectos adversos de excipientes de fármacos, toxicidad de excipientes de medicamentos, normas para los excipientes de fármacos**Resumen**

Desde que se tomó conciencia de los efectos adversos asociados a los excipientes farmacéuticos de las formulaciones de medicamentos, estas sustancias ya no se consideran inertes. Numerosos países han reconocido sus posibles riesgos para los pacientes y han puesto en marcha diversas normativas para

evaluar su seguridad, compatibilidad, toxicidad y calidad. Las autoridades reguladoras han sido proactivas en adoptar medidas para evaluar los excipientes y han formulado guías exhaustivas que los fabricantes están obligados a seguir. Esta revisión destaca las diferentes disposiciones que rigen la utilización de excipientes en la formulación de medicamentos por parte de las autoridades reguladoras de todo el mundo. No obstante, cabe señalar que todavía hay muchos países que no consideran que los excipientes sean una posible amenaza.

Comparación de dos evaluaciones de datos y evidencia del mundo real para tomar decisiones regulatorias*(Comparison of two assessments of real-world data and real-world evidence for regulatory decision-making)*

Yuan L, Rahman M, Concato J.

Clin Transl Sci. 2024;17(1):e13702. doi: 10.1111/cts.13702.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38093484/> (de libre acceso en inglés)Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024*; 27 (1)**Tags:** regulación de ensayos clínicos, datos aceptables en ensayos clínicos, datos que generan evidencia, aprobación de medicamentos, diseños de ensayos clínicos y evidencia de la práctica clínica**Resumen**

Los datos del mundo real (RWD) y la evidencia del mundo real (RWE) se utilizan cada vez más para apoyar la toma de decisiones regulatorias, pero las agencias reguladoras y las partes interesadas pueden utilizar diferentes definiciones de RWD y diferentes criterios para determinar cuándo el análisis de dichos datos se considera RWE para las decisiones sobre la aprobación de medicamentos. Para explorar esta cuestión, revisamos dos publicaciones destacadas que operacionalizaron las definiciones de RWD y RWE al describir como la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) utilizan la RWE en las aprobaciones de

fármacos. Ambas publicaciones consideraron que, en los estudios no intervencionales (observacionales), el uso RWD como brazo comparador para un ensayo de un solo brazo, las revisiones bibliográficas relacionadas con el producto y el uso RWD para apoyar la implementación de ensayos clínicos (por ejemplo, para identificar posibles participantes) generaban RWE. Por el contrario, se identificaron incoherencias en cuanto a los tipos de fuentes de datos y diseños de estudios que se consideró que no generaban RWE. Por ejemplo, hubo falta de acuerdo sobre si se genera RWE cuando los RWD describen contextos terapéuticos o se utilizan en ensayos intervencionales de fase I/II, estudios de extensión abiertos o actividades de farmacovigilancia. Estas discrepancias ponen de relieve las oportunidades para desarrollar una comprensión coherente del papel de la RWE en la toma de

decisiones regulatorias para la aprobación de medicamentos entre las agencias reguladoras y las partes interesadas.

Accesibilidad de los informes de estudios clínicos para apoyar la aprobación de medicamentos: una evaluación transversal

(*Accessibility of clinical study reports supporting medicine approvals: a cross-sectional evaluation*).

Hopkins AM, Modi ND, Rockhold FW, Hoffmann T, Menz BD, Veroniki AA, McKinnon RA, Rowland A et al.

J Clin Epidemiol. 2024;111263. doi: 10.1016/j.jclinepi.2024.111263.

[https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(24\)00018-0/pdf](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(24)00018-0/pdf) (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (1)

Tags: CSR, agencias reguladoras y acceso a CSR, solicitar CSR al patrocinador del estudio

según las políticas de intercambio de datos de los patrocinadores del ensayo.

Resumen

Objetivo: Los informes de estudios clínicos (en inglés *Clinical Study Report* CSR) son documentos muy detallados que desempeñan un papel fundamental en los procesos de aprobación de medicamentos. Aunque históricamente no han estado disponibles públicamente, en los últimos años entidades importantes, como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), *Health Canada* y la FDA han destacado la importancia de acceder a los CSR. El objetivo principal de este estudio fue determinar la proporción de CSR que respaldan la aprobación de medicamentos que están disponibles públicamente, así como la proporción de CSR que son elegibles para que un investigador independiente lo pueda solicitar al patrocinador del estudio.

Resultados: Hubo 316 ensayos clínicos patrocinados por la industria cuyos resultados se incluyeron en las etiquetas de los 30 medicamentos seleccionados que habían sido autorizados por la FDA. De estos ensayos, 70 CSR (22%) estaban disponibles para descarga pública, 37 estaban disponibles en la EMA y 40 en los repositorios de *Health Canada*. Si bien las plataformas de las compañías farmacéuticas no ofrecían descargas directas de CSR, los patrocinadores confirmaron que las CSR de 183 (58%) de los 316 ensayos clínicos eran elegibles para que investigadores independientes los solicitaran mediante la presentación de una propuesta de investigación. En general, 218 (69%) de los ensayos clínicos incluidos en la muestra tenían CSR disponibles para descarga pública y/o eran elegibles para ser solicitados al patrocinador del ensayo.

Diseño y entorno del estudio: Este estudio transversal analizó la accesibilidad de los CSR de ensayos clínicos patrocinados por la industria, cuyos resultados se informaron en las etiquetas de los medicamentos autorizados por la FDA, para los 30 medicamentos que generaron mayores ingresos en 2021. Determinamos: 1) si los CSR estaban disponibles para su descarga desde un repositorio público, y 2) si los CSR eran elegibles para ser solicitados por investigadores independientes,

Conclusión: Las CSR estaban disponibles para el 69% de los ensayos clínicos que respaldaban la aprobación regulatoria de los 30 medicamentos incluidos en la muestra. Sin embargo, solo el 22% de los CSR se podían descargar directamente desde las agencias reguladoras; el resto requería un proceso de solicitud formal para solicitar el acceso al CSR al patrocinador del estudio.

América Latina

Brasil. Evaluación regulatoria de los estudios clínicos para demostrar la seguridad y eficacia de los medicamentos

(*Avaliação regulatória dos estudos clínicos de comprovação de segurança e eficácia de medicamentos*).

Colli, Luciana Ferreira Mattos; Rosa Júnior, Ismael Aureliano; Abreu. In: Silva, Taísa Kelly Pereira (Org.). *Mente e corpo: uma jornada interdisciplinar em Ciências da Saúde*. Campina Grande: Licuri, 2023, p. 86-97. DOI: 10.58203/Licuri.21268

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2024; 27 (1)

Tags: equivalencia farmacéutica, vigilancia sanitaria, bioequivalencia, legislación ANVISA

Resumen

Una etapa importante y extensa del proceso de regulación de medicamentos por parte de ANVISA consiste en verificar la seguridad y eficacia de los medicamentos nuevos, de los genéricos, y de los similares. Se analizaron las legislaciones principales de ANVISA, y se hizo una revisión de la literatura y se extrajeron los principales criterios que hay que cumplir para presentar una solicitud de registro ante el órgano regulador.

La discusión se basa en los estudios clínicos, que se realizan para solicitar los permisos de comercialización de medicamentos nuevos, así como los estudios de bioequivalencia y equivalencia farmacéutica, que se realizan para el registro de medicamentos genéricos y similares, que son estudios que los comparan con el medicamento de referencia para garantizar su equivalencia terapéutica y, consecuentemente, la intercambiabilidad.

Los estudios necesarios para demostrar seguridad y eficacia son costosos, pero innegablemente necesarios para la regularización de un medicamento y su posterior comercialización, ya que no existe alternativa que garantice un uso seguro.

Brasil. **Anvisa aprueba las etiquetas reducidas**
Salud y Fármacos
Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27 (1)

Tags: promover el acceso a genéricos, modificar la etiqueta de los medicamentos de referencia, protección por patentes, eliminación de indicaciones patentadas de las etiquetas de medicamentos

Un artículo publicado en Lexology [1] afirma que la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA) ha decidido permitir que los medicamentos de marca y los genéricos lleven etiquetas diferentes. Ahora las etiquetas de los productos genéricos no incluirán las indicaciones protegidas por patente que aparecen en las etiquetas de los productos de marca, es lo que se conoce como etiquetas reducidas (*Skinny label*). Esta nueva normativa se hará efectiva el 6 de febrero de 2024.

Aunque la Ley Federal 6.830/1976 no permite la eliminación de los usos patentados de las etiquetas, el 6 de diciembre de 2023 el Consejo Colegiado (DICOL) de la ANVISA aprobó una modificación al artículo 14 de la RDC N° 47/2009, que prohibía que las etiquetas de los medicamentos genéricos y similares fueran diferentes a la etiqueta estándar correspondiente. Esto porque la agencia considera que tiene poder para regular la información que se debe incluir en la etiqueta para ampliar el acceso a los medicamentos, y por lo tanto no habría ninguna violación de la regulación.

El presidente de ANVISA señaló que la eliminación de la indicación terapéutica protegida por patente de la etiqueta,

acompañada de la razón por la que se suprimió la indicación, aporta transparencia a los médicos y pacientes. Deja claro que la eliminación no tiene ninguna relación con la intercambiabilidad del producto, y que la comercialización del producto en cuestión no infringe los derechos de patente de terceros.

ANVISA no supervisa las violaciones de patentes o compras de medicamentos para usos distintos de las indicaciones terapéuticas enumeradas en la etiqueta.

En las nuevas etiquetas es obligatorio incluir la frase "Se ha suprimido la información referente a las indicaciones patentadas del medicamento" en negrita en la sección "1. PARA QUÉ ESTÁ INDICADO ESTE MEDICAMENTO" en la etiqueta para el paciente y "1. INDICACIONES" en la etiqueta para el profesional".

La industria cree que esta nueva normativa puede dar lugar a la violación de patentes, y podría haber un aumento de los litigios en Brasil.

Fuente Original.

1. Kasznar Leonardos. Anvisa approves skinny labeling practice in Brazil. Lexology 12 de diciembre de 2023
<https://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=db63e74f-409e-411b-8130-b5e00a103621>

Anvisa aprueba una norma específica sobre buenas prácticas de fabricación de productos de terapia avanzada. La norma armoniza los criterios con las autoridades reguladoras internacionales. (*Anvisa aprova norma específica de boas práticas de fabricação para produtos de terapias avançadas. Norma harmoniza os critérios com autoridades reguladoras internacionais.*)

Anvisa, 21 de diciembre de 2023

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-aprova-norma-especifica-de-boas-praticas-de-fabricacao-para-produtos-de-terapias-avancadas>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27 (1)*

Tags: manufactura de terapias avanzadas, normas para producir terapias avanzadas, buenas prácticas de fabricación de medicamentos, producir tratamientos celulares, ingeniería tisular

ANVISA ha actualizado las normas sobre buenas prácticas de manufactura (BPF) de productos de terapia avanzada. La Norma (*Instrução Normativa*) 270/2023 se publicó el 18 de diciembre.

La norma armoniza los criterios regulatorios, basados en el Anexo 2A de la Guía del *Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* PIC/S (Esquema de convención y de cooperación para la inspección farmacéutica), denominado en inglés "*Annex 2A Manufacture of advanced therapy medicinal products for human use*", que trata de la fabricación de medicamentos de terapia avanzada para uso humano.

Anvisa, junto con otras autoridades reguladoras, participa en la Convención de Inspección Farmacéutica y en el PIC/S, liderando los esfuerzos internacionales para desarrollar y mantener estándares armonizados en buenas prácticas de fabricación. El PIC/S publicó la guía específica de buenas prácticas de fabricación para productos de terapia avanzada en 2022, después

de numerosas discusiones con los países miembros, entre ellos Brasil.

La IN 270/2023 integrará el marco regulatorio de los productos de terapia avanzada, complementando las guías de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos (RDC 658/2022) y de Buenas Prácticas Celulares, según se requiera.

Con esta aprobación, se reestructuró el RDC 508/2021, que trata de las Buenas Prácticas en las Terapias Celulares, excepto las disposiciones relacionadas con los productos de terapia avanzada. Los requisitos de Buenas Prácticas para el uso de Células Humanas en la terapia convencional están ahora en vigor bajo el RDC 836/2023. No ha habido ningún cambio de fondo en los requisitos de Buenas Prácticas en las Terapias Celulares que se incluyeron en el RDC 508/2021.

Cabe señalar que, en lo que respecta a la manipulación de células como materia prima o material de partida para la fabricación de productos de terapia avanzada, siguen siendo de aplicación, en su caso, los requisitos establecidos en el RDC 836/2023.

Acerca de las Buenas Prácticas de Manufactura para productos de terapia avanzada

La fabricación de productos de terapia avanzada, que incluye las categorías de productos de terapia celular avanzada, ingeniería tisular y productos de terapia génica, presenta complejidades desafiantes, dependiendo de la naturaleza y variabilidad de los productos. Además, sus procesos requieren controles diferenciados y adaptabilidad, en cumplimiento de las normas de buenas prácticas de manufactura.

Los procesos de fabricación deben estar bien diseñados y controlados para no añadir más variabilidad al producto.

La antigua RDC 508/2021 (originada a partir de la RDC 214/2018) presentaba elementos básicos y conceptuales para los productos de terapia avanzada que no cumplían con las exigencias de los rápidos avances tecnológicos y las medidas alternativas. Esta fue la primera norma publicada como parte de una estrategia regulatoria para introducir aspectos de calidad en los productos de terapia avanzada durante las primeras etapas de implementación en Brasil. Con el avance del conocimiento y el desarrollo de guías internacionales sobre estos temas, hubo necesidad de incluir principios adicionales de buenas prácticas de manufactura y guías transparentes, generadas a partir de la comprensión y de la práctica adquirida durante la gestión de calidad de los productos de terapia avanzada en estos los últimos años, tanto en Brasil como en todo el mundo.

La IN 270/2023 incluye requisitos complementarios a las buenas prácticas de manufactura de medicamentos y disposiciones alternativas para la fabricación de productos de terapia avanzada (desde el control de materiales e insumos hasta la producción final, controles y procedimientos de liberación para uso), así como disposiciones adicionales de fabricación, según las particularidades de las diferentes categorías de productos de terapia avanzada.

Las adaptaciones a los requisitos de fabricación de estos productos se deben basar en los principios de gestión de riesgos para la calidad (QRM). En general, la gestión de riesgos se aplica en todas las etapas de desarrollo, transferencia de tecnología, fabricación y abandono de un producto de terapia avanzada.

La IN establece la aplicación, en su caso, de lo dispuesto en las Buenas Prácticas en el uso de Sangre (RDC 34/2014), Buenas Prácticas Tisulares (RDC 707/2022) y Buenas Prácticas Celulares (RDC 836/2023). También prevé el cumplimiento de la Ley 11.105/2005 sobre la bioseguridad de los organismos genéticamente modificados (OGM) y su interrelación con el proceso de producción.

El proceso de fabricación del componente activo y del producto terminado debe recibir la Certificación de Buenas Prácticas de Fabricación (BPFBC) de la Anvisa, pero este no es necesario para los sitios de producción y/o las pruebas de los materiales de

partida, por ejemplo, centros de recolección de células para la producción de terapia génica ex vivo (fuera del organismo vivo).

Una de las estrategias incorporadas en la IN 270/2023 fue la posibilidad de adaptar los requisitos de las buenas prácticas de manufactura para que se aplicaran tanto a los procesos de fabricación industrial a mayor escala como a la fabricación a menor escala (por ejemplo, en centros académicos).

Los requisitos de las buenas prácticas de manufactura se aplican a los productos en investigación (utilizados en ensayos clínicos o en un programa asistencial), a los productos experimentales (los que aún no se han sometido a la aprobación en un ensayo clínico) y a los productos registrados (autorizados para su uso por el público en general).

Durante la elaboración de la IN 270/2023, Anvisa realizó consultas específicas y reuniones con la Cámara Técnica de Terapias Avanzadas (CAT) y los principales representantes del sector regulado brasileño: Sindicato de la Industria de Productos Farmacéuticos (Sindusfarma), Asociación de la Industria de Investigación Farmacéutica (Interfarma), Asociación Brasileña de Organizaciones Representativas de Investigación Clínica (Abracro), Sociedad Brasileña de Profesionales en Investigación Clínica (SBPPC), Asociación Brasileña de Hematología, Hemoterapia y Terapia Celular (SBHH) y Asociación Brasileña de Terapia Celular y Génica (ABTCel-Gen).

Para saber más

Anvisa ya ha registrado en Brasil cinco productos de terapia avanzada para el tratamiento de enfermedades genéticas raras y enfermedades oncológicas graves. En los próximos años, se espera que la agencia evalúe y apruebe nuevos productos para enfermedades raras sin alternativas terapéuticas, proporcionando una mejor calidad de vida a la población brasileña.

Uno de los requisitos para el registro sanitario en la Anvisa es la certificación de buenas prácticas de manufactura para los fabricantes de productos de terapia avanzada, con el fin de demostrar su capacidad para ofrecer continuamente productos seguros, de calidad y eficaces. Desde 2022, Anvisa ha realizado cerca de 14 inspecciones internacionales en diversos países donde se encuentran las fábricas de los productos registrados en Brasil.

La publicación de la IN 270/2023 consolida y armoniza, en Brasil, los requisitos de buenas prácticas de fabricación que se aplican en todo el mundo. También proporciona elementos normativos para el desarrollo del parque industrial brasileño, en consonancia con las mejores prácticas del sector en todo el mundo.

Vea el texto completo de la Instrucción Normativa (IN) 270/2023.

<https://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/514590>

México. Modificaciones a las condiciones de registro sanitario, estrategia de simplificación regulatoria

Comunicado 128 /2023

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), 13 de noviembre de 2023

<https://www.gob.mx/cofepris/articulos/modificaciones-a-las-condiciones-de-registro-sanitario-estrategia-de-simplificacion-regulatoria>

Dentro de las clasificaciones menores y moderadas se incluyen actualizaciones de domicilio fiscal o adición de un nuevo distribuidor, ya que son trámites de naturaleza administrativa que no comprometen la estabilidad del fármaco.

- Ventanilla de Resolución Inmediata atiende ingreso y modificaciones menores y moderadas con previa cita y sin espera
- Más de 200 trámites resueltos durante la implementación de la estrategia
- Etapa inicial enfocada en trámites relacionados con medicamentos alopáticos, herbolarios, homeopáticos y vitamínicos

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) agiliza la gestión de trámites de modificaciones a las condiciones de registro sanitario (MCRS) al implementar nuevos criterios de clasificación basados en estándares de agencias regulatorias de referencia internacionales y ejecuta acciones para obtener la resolución de manera inmediata.

Cofepris simplificó los criterios de clasificación para las MCRS, dividiéndolas en menores, moderadas y mayores. Esto aplica para trámites relacionados con medicamentos biotecnológicos, biológicos y vacunas; medicamentos alopáticos, herbolarios, homeopáticos y vitamínicos, así como dispositivos médicos.

Dentro de las clasificaciones menores y moderadas se incluyen actualizaciones de domicilio fiscal o adición de un nuevo distribuidor, ya que son trámites de naturaleza administrativa que

no comprometen la estabilidad del fármaco. En el caso de las clasificaciones mayores, se encuentran aquellas que resultan críticas a nivel químico, de fabricación y controles de calidad.

En la primera fase de la estrategia, se habilitó la Ventanilla de Resolución Inmediata en el Centro Integral de Servicios (CIS) desde el 29 de agosto para el ingreso de MCRS con cita previa para evitar esperas. Esta ventanilla atiende modificaciones menores y moderadas para medicamentos alopáticos, herbolarios, homeopáticos y vitamínicos sin estupefacientes y/o psicotrópicos.

La implementación de estos criterios reduce la carga administrativa en el proceso de evaluación de cada uno de los trámites. En menos de 40 días, la ventanilla ha atendido más de 200 trámites de modificaciones menores y moderadas. Este modelo de atención busca ampliarse, de manera progresiva, a las otras dos categorías de trámites.

En la Ventanilla de Resolución Inmediata se entrega al instante la constancia que detalla las modificaciones realizadas durante la cita. Esta constancia tiene el mismo valor que el oficio de registro sanitario y se puede utilizar para múltiples trámites en las diferentes áreas de Cofepris, así como en agencias de otros países, aduanas y demás dependencias de gobierno.

Se invita a los usuarios a consultar la siguiente liga donde podrán encontrar la información correspondiente, materiales y guías del nuevo esquema de clasificación y atención para las modificaciones a las condiciones de registro sanitario: <https://bit.ly/3QCf06v>
Cofepris simplifica y optimiza los procesos regulatorios para ser cada día una agencia más ágil, justa y transparente.

México. Cofepris ejecuta medidas regulatorias históricas para controlar oxicodona

Comunicado de prensa 124/2023

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 7 de noviembre de 2023

<https://www.gob.mx/cofepris/articulos/cofepris-ejecuta-medidas-regulatorias-historicas-para-controlar-oxicodona>

Cofepris, anuncia una serie de acciones regulatorias sobre la comercialización, prescripción y suministro de medicamentos opiáceos como la oxicodona

- El consumo de fármacos que contienen oxicodona puede generar trastorno por uso de opioide (TUO).
- Empaques deberán exhibir leyenda de riesgo de adicciones.
- Cofepris fortalece vigilancia de comercialización en web y redes sociales; exhorta a realizar prescripción bajo detallada valoración.

El Gobierno de México, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), anuncia una serie de acciones regulatorias sobre la comercialización, prescripción y suministro de medicamentos opiáceos como la

oxicodona, con el objetivo de reducir el riesgo de adicción y proteger la salud pública.

Como resultado de un análisis de riesgo exhaustivo y el estudio documental sobre información científica nacional e internacional, realizados por esta agencia reguladora, se concluyó que existe la posibilidad de que el consumo de fármacos con oxicodona genere trastorno por uso de opioide (TUO), es decir, abuso, dependencia y síndrome de dependencia hacia dicha sustancia.

Además, las y los pacientes pueden desarrollar trastornos de la respiración relacionados con el sueño, que pueden manifestarse con disnea, broncoespasmo, rinitis, depresión respiratoria, entre otros síntomas. También pueden experimentar posibles reacciones adversas que incluyen trastornos psiquiátricos, cardiovasculares, renales y urinarios, así como náuseas, vómitos, estreñimiento y boca seca, por citar algunos.

En México, según cifras de la Comisión Nacional contra las Adicciones (Conadic), se observa el incremento de urgencias hospitalarias, hospitalizaciones e incluso defunciones asociadas al uso de opiáceos en los últimos cinco años. Un fenómeno que, en las últimas décadas, ha tenido impacto significativo en la mortalidad de cientos de miles de personas alrededor del mundo.

Debido a esta problemática y utilizando criterios de prevención y control, Cofepris ha emprendido las siguientes acciones desde el ámbito regulatorio:

- Identificación de los productos que contengan este tipo de sustancias registrados ante Cofepris y su condición regulatoria.
- Solicitud de actualización de registros sanitarios vigentes de medicamentos con oxicodona, con el objetivo de incorporar en sus empaques una leyenda que contenga: “el abuso de este medicamento puede causar adicción”.
- Análisis de medicamentos que, debido a su composición fisicoquímica, pueden generar abuso o adicción, considerando su comportamiento epidemiológico en México y en otras partes del mundo.

- Implementación de medidas y ajustes destinados a reducir el riesgo de abuso, lo que implica la modificación de las condiciones de cada registro sanitario.
- Vigilancia para identificar y sancionar páginas web, plataformas de venta en línea y cuentas de redes sociales que promocionen y comercialicen estos medicamentos, que pertenecen a la fracción I del artículo 226 de la Ley General de Salud.

En adición, esta agencia reguladora llama a profesionales de la salud a realizar una correcta y detallada valoración, así como un seguimiento estrecho a pacientes a quienes se prescriba y suministre oxicodona, a fin de prevenir el desarrollo de TUO y otros trastornos. Aunado a ello, se exhorta a realizar reportes de reacciones adversas causadas por esta sustancia.

El Estado mexicano, a través de Cofepris, busca prevenir el desarrollo de tolerancia, dependencia física y psicológica que puede surgir del uso inadecuado de medicamentos con opioides. Por ello, pone a disposición de la población el teléfono 800 033 5050 o el enlace Denuncia Sanitaria para informar a esta autoridad sobre aquellos establecimientos físicos y plataformas digitales que comercialicen oxicodona de manera ilegal.

Europa y el Reino Unido

La EMA, HMA y la Comisión Europea publican por primera vez la información electrónica (ePI) de medicamentos de uso humano

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), 16 de noviembre de 2023

Referencia: MUH, 22/2023

<https://www.aemps.gob.es/informa/la-ema-hma-y-la-comision-europea-publican-por-primera-vez-la-informacion-electronica-epi-de-medicamentos-de-uso-humano/>

- Estas instituciones estarán llevando a cabo, hasta julio de 2024, un proyecto piloto de un año de duración en el que participa la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)
- El piloto está referido a 25 medicamentos evaluados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), o por las autoridades nacionales de Dinamarca, Países Bajos, España y Suecia
- La ePI ofrece una estructura informativa coherente en todos los Estados miembros y garantiza que la información funcione en diferentes plataformas de salud electrónica
- La iniciativa está enmarcada en la Estrategia Farmacéutica para Europa, apoyada por el programa de financiación de la Unión Europea EU4Health

La EMA, la Red de Jefes de Agencias de Medicamentos (HMA, en inglés) y la Comisión Europea han publicado, por primera vez, la información electrónica (ePI) de determinados medicamentos de uso humano (la ficha técnica, el prospecto y el etiquetado).

Esta iniciativa está enmarcada en la Estrategia Farmacéutica para Europa, apoyada por el programa de financiación de la UE **EU4Health**, y se está desarrollando mediante un **proyecto**

piloto de un año de duración en el que participa la AEMPS, y que finalizará en julio de 2024. Esto permitirá la transición al sistema electrónico de medicamentos evaluados, tanto a nivel nacional como europeo, y los resultados ayudarán a integrar la ePI en la práctica común y ampliar su uso a toda la UE.

El mencionado piloto está referido a 25 medicamentos evaluados por la EMA o por las autoridades nacionales de Dinamarca, Países Bajos, España y Suecia. Por su parte, los titulares de autorización de comercialización (TAC) participantes están creando y presentando la ePI como parte de una solicitud regulatoria real.

Toda la ePI publicada puede consultarse en la web **Product Lifecycle Management (PLM)**, en inglés para los medicamentos aprobados por procedimiento centralizado, y para los aprobados a nivel nacional, en la lengua local del país competente. Además, se están realizando pruebas para permitir el acceso a la ePI en todas las lenguas de la UE.

Por otro lado, se puede acceder a los datos de la ePI a través de una **application programming interface (API)** en la que los desarrolladores pueden explorar el potencial de este nuevo formato dentro de las plataformas digitales existentes. En este sentido, el formato electrónico abre nuevas posibilidades para compartir esta información, mantenerla constantemente actualizada y hacerla más accesible a profesionales de la sanidad y pacientes.

La ePI se creó siguiendo el estándar común de la UE, adoptado por la red europea de regulación de medicamentos, para proporcionar una estructura informativa coherente en todos los Estados miembros y garantizar que la información funcione en diferentes plataformas de salud electrónica. Un desarrollo futuro de la ePI podría incluir funcionalidades como notificaciones automáticas de actualización, acceso a vídeos de apoyo o

contenidos de audio y herramientas de notificación de sospechas de reacciones adversas en línea.

Enlaces de interés

First electronic product information (ePI) published for selected human medicines <https://ema.europa.eu/en/news/first-electronic-product-information-epis-published-selected-human-medicin>

Lo más destacado de los medicamentos de uso humano en 2023 (*Human Medicines Highlights 2023*)

Agencia Europea de Medicamentos (EMA), 2024

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/human-medicines-highlights-2023_en.pdf

El Global [1] publicó un comentario sobre este informe, y señala:

En 2023, la Agencia Europea de Medicamentos (en inglés EMA) otorgó el permiso de comercialización a 77 medicamentos. De ellos, 39 tenían un principio activo nuevo que nunca se había autorizado en la Unión Europea (UE).

El 32% (un total de 25) de todos los nuevos fármacos aprobados eran oncológicos. Entre ellos figuran Talvey (talquetamab, Janssen), para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante y refractario; Elrexfio (elranatamab, Pfizer), para pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario; Tepkinly (epcoritamab, AbbVie), para el tratamiento del linfoma difuso de células B grandes; o Tevimbra (tislelizumab, BeiGene), para el carcinoma de células escamosas de esófago.

En el listado de medicamentos neurológicos autorizados por la EMA figuran Agamree (vamorolone, Santhera), para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne; o Skyclarys (omaveloxolona, Reata), para el tratamiento de la ataxia de Friedreich. En el área de enfermedades cardiovasculares destacan Aquumeldi (maleato de enapril) para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en niños y adolescentes hasta los 18 años; o Camzyos (mavacamten, BMS), para tratar a adultos con miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO) sintomática.

Por otro lado, tres terapias (Talvey, Abrysvo y Arexvy) recibieron su aprobación por una vía acelerada (en un plazo máximo de 150 días en lugar de 210). Este mecanismo está reservado a los medicamentos que pueden satisfacer necesidades médicas no cubiertas. Por su parte, dentro del programa PRIME, que se estableció para apoyar el desarrollo de medicamentos para abordar necesidades médicas no cubiertas, la EMA ha recomendado la aprobación de tres medicamentos (Elrexfio, Talvey y Casgevy). (Nota de SyF: estas dos categorías no son excluyentes)

Hitos destacados

Entre los hitos más destacados por la propia EMA se encuentran la aprobación del primer medicamento de terapia avanzada que utiliza una tecnología innovadora de edición genética conocida como CRISPR/Cas9 para tratar dos trastornos sanguíneos raros: la anemia falciforme grave y la beta talasemia dependiente de transfusión. Se trata de Casgevy (exagamglogene autotemcel, Vertex). Otro de los logros ha sido la autorización de dos vacunas para proteger contra la enfermedad de las vías respiratorias bajas causada por el virus respiratorio sincitial (VRS): Abrysvo (Pfizer) y Arexvy (GSK).

El documento también se incluye un resumen de algunas de las recomendaciones más destacadas relacionadas con la seguridad de los medicamentos aprobados.

Otras fuentes han señalado lo siguiente:

El número de opiniones emitidas por la EMA en 2023 cayó en comparación con los dos años anteriores. Este año más reciente se registraron 80 opiniones en total, en comparación con 92 en 2022 y 97 en 2021.

El número de opiniones negativas en los últimos tres años se ha mantenido relativamente estable: tres en 2023, tres en 2022 y cinco en 2021.

Diecisiete productos eran medicamentos huérfanos, catorce eran genéricos y ocho eran biosimilares. Ocho productos recibieron una autorización de comercialización condicional y un producto fue revisado "en circunstancias excepcionales".

Las revisiones de medicamentos huérfanos y biosimilares se han mantenido estables durante los últimos tres años. En 2023 se revisaron 17 medicamentos huérfanos, en comparación con un promedio anual de 20,6 para los años 2020 a 2022.

Se revisaron ocho biosimilares en 2023, lo que es comparable a 2021 (siete) y 2022 (ocho), pero inferior a 2020 en el que se revisaron 12 biosimilares.

El número de opiniones sobre productos en el esquema PRIME se redujo a tres en 2023, en comparación con ocho en 2020, seis en 2021 y ocho en 2022. Sin embargo, al 20 de diciembre de 2023, había 76 productos activamente en desarrollo que habían sido considerado elegibles para PRIME, y tres de ellos se agregaron en diciembre.

Cuatro medicamentos cuya aprobación se recomendó en la UE no recibieron la aprobación de la FDA, y son los siguientes.

- Loargys (pegzilarginasa; Immedica Pharma), aprobado en la UE en 2023, recibió una carta de negativa de la FDA en 2022. "La FDA solicitó datos adicionales de eficacia, como evidencia que demuestre que la reducción de la arginina plasmática y los metabolitos predice un beneficio clínico para los pacientes". Además, la agencia solicitó más información sobre asuntos relacionados con la química, fabricación y controles (CMC). En ese momento, el producto estaba siendo desarrollado por Aeglea; sin embargo, Immedica adquirió los derechos globales del producto en julio de 2023.

- Ebglyss (lebrikizumab; Almirall) recibió una carta de respuesta completa (en inglés Complete Response Letter CRL) de la FDA en octubre de 2023. El producto fue aprobado en la UE para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes de 16 años o más el 17 de noviembre de 2023. La CRL de la FDA citó hallazgos de una inspección a una organización de fabricación por contrato.
- Yorvipath (palopegteriparatida; Ascendis Pharma), conocido como TransCon PTH en los EE UU, recibió una CRL de la FDA en mayo de 2023 por problemas de manufactura. Este medicamento de reemplazo hormonal, que viene en plumas precargadas de administración subcutánea, fue aprobado en la UE el 17 de noviembre de 2023 para el tratamiento de adultos con hipoparatiroidismo crónico. La CRL de la FDA expresó su preocupación por la “estrategia de control de fabricación por la variabilidad de la dosis administrada en la combinación de fármaco/dispositivo TransCon PTH”.
- Lyfnua (gefapixant; Merck) recibió una CRL de la FDA en 2022, seguida de una segunda CRL en diciembre de 2023. Gefapixant es un antagonista selectivo del receptor P2X3, de administración oral, no narcótico para el tratamiento de la tos crónica refractaria o la tos crónica inexplicable en adultos. El producto recibió su aprobación en la UE el 15 de septiembre de 2023 para el tratamiento de la tos crónica inexplicable o para la cual otros tratamientos no han funcionado. En la primera CRL, la FDA solicitó “información adicional sobre la medición de eficacia”. Luego, la agencia celebró una reunión del Comité Asesor de Medicamentos Alérgicos Pulmonares para discutir el gefapixant, que arrojó un voto de 12 a 1: “la evidencia no demuestra que gefapixant proporcione un beneficio clínicamente significativo”. Finalmente, el patrocinador recibió una segunda CRL de la FDA en diciembre de 2023 indicando que la “solicitud no aportaba evidencias sustanciales de efectividad”. La EMA señala que, aunque los efectos de Lyfnua son modestos con respecto a la reducción de la tos, los beneficios aún superan los riesgos.

Otras discrepancias entre las aprobaciones de la EMA y la FDA parecen estar relacionadas con la estrategia del patrocinador.

Evaluación de nuevos medicamentos y dispositivos médicos en Europa: un informe altamente crítico del KCE (Belgian Health Care Knowledge Centre o Centro Belga de Conocimientos de Salud)

(Evaluation of new drugs and medical devices in Europe: a highly critical report from the KCE)

Prescrire International 2023; 32 (253): 276-277

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27 (1)*

Tags: entrada de medicamentos nuevos en el mercado europeo, evaluación de medicamentos en Europa, acelerar la revisión de medicamentos, criterios de evaluación indirectos, diseños de los estudios clínicos, valor terapéutico de los productos que se comercializan, KCE

- A finales de 2021, el Centro Belga de Conocimiento de Salud (KCE), derivado de los términos neerlandés y francés *Kenniscentrum* y *Centre d'Expertise*, publicó un informe detallado y muy crítico que evaluaba las condiciones de entrada de nuevos medicamentos y dispositivos médicos en el mercado europeo.

Tevimbra (tislelizumab; BeiGene) está pendiente de revisión por parte de la FDA como tratamiento de primera línea; su reciente aprobación en la UE es como tratamiento de segunda línea. El 15 de septiembre de 2023, la UE aprobó Tevimbra para el tratamiento de adultos “con carcinoma de células escamosas de esófago metastásico, localmente avanzado o irreseccable después de una quimioterapia previa basada en platino”. En la Unión Europea, su aprobación fue respaldada por el estudio RATIONAL 302, un ensayo abierto, aleatorizado y con comparador activo como tratamiento de segunda línea. Sin embargo, BeiGene anunció que está solicitando la aprobación en EE UU en base de los datos del estudio RATIONAL 306, que fue un ensayo aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego que lo utilizó como tratamiento de primera línea.

Dos medicamentos aprobados por la EMA en 2023 recibieron la aprobación de la FDA más de un año antes, pero sólo como resultado de las fechas de solicitud. Inaqovi (cedazuridina/decitabina; Otsuka Pharmaceuticals) está aprobado en la UE para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda. La aprobación estadounidense (como Inqovi) se produjo en 2020 y conlleva una indicación más amplia para los síndromes mielodisplásicos. La EMA recibió la solicitud para este producto el 26 de julio de 2022 y fue aprobado el 15 de septiembre de 2023. Pyclari (piflufolastat; Curium Pet France) es para detectar células de cáncer de próstata que contienen antígeno de membrana específico de la próstata. El producto fue aprobado en la UE el 27 de noviembre de 2023 con una solicitud recibida por la EMA el 24 de junio de 2022. La aprobación en EE UU se produjo en 2021, lo que sugiere que cualquier retraso en la aprobación entre jurisdicciones está relacionado con las diferentes fechas de solicitud.

Referencia

1. Ana Sánchez Caja El 32% de los medicamentos que recibieron dictamen positivo por parte de la EMA en 2023 eran oncológicos. El Global 16 enero 2024 <https://elglobal.es/industria/el-32-de-los-medicamentos-que-recibieron-dictamen-positivo-por-parte-de-la-ema-en-2023-eran-oncologicos/>

- El informe del KCE incluye una lista de recomendaciones para garantizar que las distintas partes interesadas (pacientes, profesionales de la salud, agencias de evaluación de tecnologías de salud, organismos que aprueban reembolsos y que pagan por los medicamentos y servicios de salud) tengan acceso a las evaluaciones comparativas necesarias, antes de que los nuevos productos de salud entren en el mercado.

El KCE es un centro de investigación financiado por el gobierno federal belga. Suele analizar temas específicos propuestos por las autoridades belgas o por universidades u organizaciones profesionales, con el fin de ayudarles a tomar decisiones sobre asuntos relacionados con los servicios de salud y seguros

médicos [1]. El KCE publica informes exhaustivos acompañados de comentarios críticos, como el informe que publicó en 2021 sobre la evaluación de medicamentos y dispositivos médicos en Europa [2, 3].

Este informe analizó "la falta de evidencias comparativas que enfrentan las agencias de evaluación de tecnologías de salud (HTA o *health technology assessment*) y los pagadores al evaluar nuevos medicamentos y dispositivos médicos de alto riesgo cuando entran en el mercado". Los pagadores son las organizaciones responsables de reembolsar los gastos de los servicios de salud. Este informe incluye una importante revisión bibliográfica a nivel internacional, y también ilustra las lagunas en la evidencia en materia de salud, basándose en la situación de Bélgica, utilizando datos del sistema nacional de seguros médicos, Riziv-Inami [2, 3].

Falta de comparaciones relevantes para los nuevos medicamentos y dispositivos médicos antes de su comercialización. En Bélgica, el Riziv-Inami evalúa las solicitudes que las empresas presentan para obtener el estatus reembolsable de nuevas tecnologías de salud (incluidos medicamentos y dispositivos médicos). En julio de 2019, el KCE pidió al Riziv-Inami que proporcionara sus análisis más recientes de las solicitudes de reembolso de medicamentos y dispositivos médicos que según la empresa añadían valor terapéutico. El estudio del KCE incluyó 18 medicamentos y 18 dispositivos médicos clasificados como de alto riesgo (clase IIb y III, muchos de ellos destinados a uso cardiovascular), todos ellos evaluados por el Riziv-Inami en 2018 o 2019 [2].

La solicitud de reembolso de 15 medicamentos, que supuestamente añadían valor terapéutico (8 autorizados para diferentes indicaciones, entre ellas la diabetes y la alergia al polen de gramíneas, y 7 medicamentos huérfanos) incluía al menos un ensayo aleatorizado de doble ciego. Según el Riziv-Inami, 8 de estos 15 medicamentos se habían evaluado utilizando un comparador inadecuado (placebo en 7 casos). En 6 de los ensayos hubo problemas con los criterios de selección de la población en estudio. En 8 casos, los resultados del ensayo se consideraron problemáticos, porque se basaban en criterios de valoración indirectos (como valores de laboratorio o imágenes) o no se evaluaron durante un período suficientemente largo [2, 3].

Entre las solicitudes de reembolso correspondientes a dispositivos médicos, solo 12 estaban respaldadas por estudios de cohortes (la mayoría prospectivos), mientras que las otras 6 incluían al menos un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego. En 2 de estos 6 ensayos, el dispositivo médico estudiado difería del que había sido objeto de la solicitud de reembolso. En 2 de los 18 dispositivos, la población estudiada no coincidía con la población diana para la que se había solicitado el reembolso. Para 9 de los 18 dispositivos, no había datos referentes a la supervivencia general ni resultados de otros criterios de valoración relevantes para el paciente, como la calidad de vida [2, 3].

Problemas sistémicos. En su informe, el KCE expuso numerosas críticas a la forma en que se evalúan los productos para el sector salud en Europa, incluyendo las siguientes:

"Las iniciativas de la EMA (Agencia Europea de Medicamentos

o *European Medicines Agency*) para expedir más rápidamente la autorización de comercialización, a partir de estudios no aleatorizados o marcadores indirectos no validados, tienen como consecuencia que no se llegue a conocer la eficacia. Otra consecuencia es que la población estudiada, los comparadores utilizados y los criterios de valoración que son suficientes para la EMA pueden dificultar que se pueda hacer una evaluación de tecnologías de salud e impedir que los médicos practiquen una medicina basada en la evidencia" [2].

"Las diversas iniciativas que la EMA ha desarrollado para acelerar el acceso de los medicamentos al mercado también han supuesto que los datos de los ensayos clínicos disponibles al otorgar la autorización de comercialización ofrezcan menos certeza en cuanto a la eficacia del medicamento, y aún menos en cuanto a la eficacia relativa en comparación con las alternativas existentes (eficacia comparativa)" [2].

Recomendaciones para mejorar. El informe también propuso una serie de recomendaciones para los distintos agentes implicados en el sistema de salud. Entre tales recomendaciones se incluyen las siguientes:

El KCE pidió que, antes de comercializar un producto, se realizaran ensayos clínicos comparativos aleatorizados en "pacientes representativos, de modo que los organismos de evaluación de tecnologías de salud puedan evaluar la evidencia comparativa en el momento oportuno, para cumplir su función conforme a lo previsto en el reglamento de la UE sobre evaluación de tecnologías de salud", especificando que los ensayos clínicos deben incluir una comparación con el tratamiento estándar. En su opinión, las comparaciones con placebo o tratamientos simulados solo se deben utilizar si están "científica y éticamente justificadas". Cuando no se disponga de un tratamiento activo, se recomienda utilizar los mejores cuidados de apoyo en el grupo de comparación". Hay que estudiar los criterios de valoración más relevantes para los pacientes, como la calidad de vida, y "evitar el uso de criterios de valoración indirectos no validados" [2]. El KCE recomendó además que "la aprobación acelerada de medicamentos fuera utilizada solo [excepcionalmente] por la EMA, y solo en los casos en que la EMA pueda garantizar la entrega oportuna de la evidencia (comparativas) que falta, seguida de las acciones necesarias (por ejemplo, retirada acelerada)" [2].

En cuanto a los pacientes, el KCE hizo la siguiente petición: "Hay que informar a los pacientes y al público en general que la eficacia comparativa es un requisito de información clave para que los médicos puedan optimizar la atención y el tratamiento de los pacientes. También conviene comunicarles que esta información se puede obtener de forma oportuna mediante la realización de ensayos clínicos aleatorizados que comparen el nuevo tratamiento con el que ya existe, en una población de pacientes representativa, y que evalúen los resultados relevantes para el paciente". Sin estos ensayos comparativos, los médicos no pueden saber cuáles son los mejores tratamientos, sus dosis y duración, o las combinaciones con otros tratamientos para sus pacientes" [2].

Estas críticas y recomendaciones tan sólidas no sorprenderán a los lectores de *Prescrire* y *Prescrire International*.

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. “Missions and values”. kce.fgov.be/en accessed 16 August 2022: 2 pages.
2. Hulstaert F et al. “Synthesis. Evidence gaps for drugs and medical devices at market entry in Europe and potential solutions” KCE report

347Cs 2021: 46 pages.

3. Hulstaert F et al. “Evidence gaps for drugs and medical devices at market entry in Europe and potential solutions” KCE report 347 2021: 227 pages.

Publicación de los protocolos de los ensayos clínicos (*Publication of clinical trial protocols*)*Prescrire International* 2023; 32 (252): 251Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (1)**Tags: regulación de ensayos clínicos, base de datos de ensayos clínicos, CTIS, reglamento europeo de ensayos clínicos, protección de datos personales, publicación oportuna de ensayos clínicos**

● En una carta conjunta dirigida al Consejo de Administración de la Agencia Europea de Medicamentos (en inglés EMA), *Prescrire* cuestionó un plan de la Agencia que retrasaría la publicación de los protocolos de los ensayos clínicos de medicamentos.

En abril de 2022, la EMA publicó —para consulta pública— el borrador de una guía sobre la protección de los datos personales y la información comercial confidencial en los documentos que se publican en el registro de ensayos clínicos que gestiona, el Sistema Europeo de Información de Ensayos Clínicos (en inglés *Clinical Trials Information System CTIS*) [1].

Prescrire opina que la sección de esta guía que aborda la protección de la información comercial confidencial viola el espíritu del Reglamento Europeo de Ensayos clínicos de 2014, el cual enfatiza la importancia de que esta información sea transparente y accesible para todos [2].

Si se siguen las propuestas de la EMA, el secretismo y la publicación diferida de los documentos de los ensayos clínicos serían la norma. Según estas propuestas, la publicación de los protocolos se podría aplazar hasta cinco años después de finalizar un ensayo clínico, o hasta siete años en el caso de los ensayos clínicos de fase 1.

Si bien los ciudadanos europeos esperan, con razón, que la EMA se comprometa a aumentar la transparencia y el acceso público a los datos científicos, esta guía no contempla que aplazar la publicación de los documentos relacionados con los ensayos clínicos o eliminar porciones de la información que contienen afectaría la calidad de los servicios de salud y la investigación.

Por iniciativa de *Prescrire*, y con el apoyo de *TranspariMed*, en octubre de 2022 se envió una carta abierta conjunta al presidente del Consejo de Administración de la EMA, en la que se

cuestionaba el plan de aplazar la publicación de los protocolos de los ensayos clínicos de fase 2 y 3 hasta cinco años después de que hubiera finalizado el estudio [3]. Los cosignatarios (11 organizaciones y 4 expertos académicos) solicitaron que este asunto se incluyera en la agenda de la próxima reunión del Consejo de Administración de la EMA [3].

Instaron al Consejo de Administración que ordenara a la EMA proteger y promover los intereses de los pacientes implementando plenamente las disposiciones estipuladas por la ley europea. El protocolo de un ensayo clínico se debería publicar al mismo tiempo que los resultados, es decir, en un máximo de 12 meses después de finalizado [3].

En la respuesta a la carta conjunta, recibida a finales de noviembre de 2022, el presidente del Consejo de Administración de la EMA accedió a nuestra solicitud: afirmó que el asunto de debatiría en una reunión próxima [4] Durante su reunión en diciembre, el Consejo “*accedió a revisar las normas vigentes en cuanto a la publicación de algunos documentos de los ensayos clínicos y a revisar las medidas de transparencia del CTIS para 2023*” [5].

Referencias

1. EMA “Draft Guidance document on how to approach the protection of personal data and commercially confidential information in documents uploaded and published in the Clinical Trial Information System” 7 April 2022: 56 pages.
2. *Prescrire* Redaction “Submission of comments on draft Guidance document on how to approach the protection of personal data and commercially confidential information in documents uploaded and published in the Clinical Trial Information System (CTIS) (EMA/212507/2021)” 7 September 2022: 24 pages.
3. “Collective open letter to the Chair of EMA Management Board” 17 October 2022: 4 pages.
4. Chair of EMA Management Board “Reply to the Collective open letter” 14 November 2022: 2 pages.
5. Minutes of the 118th meeting of the Management Board held on 14-15 December 2022 (cf. page 8) https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-118th-meeting-management-board-14-15-december-2022_en.pdf.

Propuesta de plataforma multilateral para mejorar los ensayos clínicos en la Unión Europea*(Proposed multi-stakeholder platform to improve clinical trials in the European Union)**Prescrire International*, 2023; 32(254): 307Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (1)**Tags: sesgos en investigación, ensayos clínicos en Europa, medicina basada en la evidencia, transparencia en los ensayos clínicos, diseños de investigación clínica**

● *Prescrire* ha respondido a la consulta sobre las prioridades principales propuestas para la plataforma, pero decidió no solicitar la membresía para resguardar su independencia.

En enero de 2022, la Comisión Europea, la Red de Jefes de Agencias de Medicamentos (HMA, por sus siglas en inglés) y la Agencia Europea de Medicamentos (en inglés *European Medicines Association* EMA) lanzaron la iniciativa “Aceleración de los Ensayos Clínicos en la Unión Europea” (ACT EU).

Uno de los objetivos principales de esta iniciativa es establecer una plataforma que una a todas las partes interesadas relevantes, con el fin de desarrollar un mejor entendimiento de las perspectivas de todos los involucrados de una forma u otra con los ensayos clínicos.

En marzo de 2023, *Prescrire* respondió a la consulta pública en la que se solicitaban opiniones sobre la creación de esta plataforma [1]. Entre la docena de áreas de interés previstas, *Prescrire* consideró que las diferentes partes interesadas se debería concentrar primeramente en:

- Implementar el Reglamento de Ensayos Clínicos;
- Analizar los datos de los ensayos clínicos que apoyan el desarrollo de una política de salud y la toma de decisiones basada en la evidencia;
- Un programa de entrenamiento para investigadores que realizan ensayos clínicos que incluya módulos sobre el desarrollo de medicamentos y el marco reglamentario.

Prescrire también promovió la creación de una guía metodológica que apoye:

- La investigación clínica que aporte datos y resultados sólidos y confiables sobre la eficacia y los efectos adversos de los medicamentos y su utilidad para los pacientes;
- La identificación de sesgos en la investigación.

Basándose en las lecciones aprendidas de la covid-19, *Prescrire* observó que, durante la pandemia, los reguladores internacionales, incluyendo la EMA, habían subrayado la importancia de realizar ensayos clínicos aleatorizados y comparativos grandes, ya que son mejores para aportar la evidencia sólida y confiable necesaria para la toma de decisiones regulatorias.

Prescrire también enfatizó la importancia de la transparencia para que haya confianza mutua, y la necesidad de que se hagan disponibles públicamente los detalles sobre las posiciones y las perspectivas de las diferentes partes interesadas que participan en la plataforma. Para resguardar su independencia y evitar cualquier conflicto de interés, *Prescrire* decidió no solicitar unirse a la plataforma.

Referencias

1. *Prescrire*. “Public consultation on ACT EU multi-stakeholder platform (ACT EU MSP) participation and priorities for discussion” Réponse de *Prescrire*, 23 March 2023: 4 pages.

Disponibilidad de los resultados de los ensayos clínicos registrados en el Registro de Ensayos Clínicos de la UE: una auditoría transversal (*Availability of results of clinical trials registered on EU Clinical Trials Register: cross sectional audit study*)

DeVito NJ, Morley J, Smith JA, et al

BMJ Medicine 2024;3:e000738. doi: 10.1136/bmjmed-2023-000738

<https://bmjmedicine.bmj.com/content/3/1/e000738> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (1)

Tags: EUCTR, registros de ensayos clínicos, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, informar los resultados de los ensayos clínicos

Resumen

Objetivo. Identificar la disponibilidad de los resultados de los ensayos registrados en el Registro de Ensayos Clínicos de la Unión Europea (en inglés *European Union Clinical Trials Registered EUCTR*) y compararla con su disponibilidad en otras vías de difusión, para entender mejor su valor como repositorio de resultados.

Diseño. Auditoría transversal.

Entorno. Protocolos EUCTR y secciones de resultados, datos extraídos entre el 1 y el 3 de diciembre de 2020.

Población. Muestra aleatoria de 500 ensayos registrados en EUCTR que se habían finalizado más de dos años antes del inicio de las búsquedas (es decir, 1 de diciembre de 2018).

Principales medidas de resultado. Proporción de ensayos con resultados en alguna de las formas de difusión analizadas (EUCTR, ClinicalTrials.gov, registro ISRCTN y publicaciones en revistas) e individualmente en cada vía de difusión. Los

resultados secundarios preespecificados fueron el número y la proporción de resultados únicos, y la oportunidad en la presentación de los resultados para cada ruta de difusión.

Resultados. En la muestra de 500 ensayos, la disponibilidad de resultados en EUCTR (53,2% intervalo de confianza del 95%: 48,8% a 57,6%) fue similar a la de la literatura revisada por pares (58,6%, [54,3% a 62,9%]) y superó la proporción de resultados disponible en otros registros con los mismos expedientes. Entre los 383 ensayos con resultados, 55 (14,4%, [10,9% a 17,9%]) solo estaban disponibles en EUCTR. Además, después del lanzamiento de la base de datos de resultados EUCTR, el tiempo medio para publicar los resultados fue más rápido en EUCTR (1.142 días, intervalo de confianza del 95%: 812 a 1492), comparable con las publicaciones en revistas (1.226 días, [1074 a 1551]) y más rápido que ClinicalTrials.gov. (3321 días, [1653 hasta indefinido]). Sin embargo, en el caso de 117 ensayos (23,4%, [19,7% - 27,1%]), los resultados se publicaron en otro lugar pero no se presentaron al registro EUCTR, y no se localizaron resultados en ninguna vía de difusión para 117 ensayos (23,4%, [19,7% - 27,1%]).

Conclusiones. Se debe tener en cuenta el EUCTR para hacer búsquedas de resultados para revisiones sistemáticas, ya que

puede ayudar a los investigadores y al público a acceder a los resultados de los ensayos clínicos que no están disponibles en otros lugares de manera oportuna. Los requisitos de presentación de informes, como los de la UE, pueden ayudar a evitar el desperdicio de investigación al garantizar que se informen los resultados. Sin embargo, el verdadero valor del registro no se ha materializado debido al cumplimiento inadecuado de las directrices de la UE y a problemas con la calidad de los datos, lo que complica el uso rutinario del registro. A medida que la UE completa la transición hacia el nuevo registro, es importante seguir enfatizando la importancia del EUCTR y del suministro de datos completos y oportunos. En el futuro, EUCTR seguirá almacenando información importante de las últimas dos décadas de investigación clínica en Europa. Con mayores esfuerzos por parte de patrocinadores y reguladores, el registro puede seguir creciendo como fuente de resultados de ensayos clínicos, muchos de los cuales podrían no estar disponibles a través de otras vías de difusión.

Qué es lo que ya se sabe sobre este tema:

- Los registros de ensayos clínicos deberían ser una herramienta clave para conocer los resultados de los ensayos clínicos.
- Las regulaciones europeas exigen la presentación de informes de ensayos al Registro de Ensayos Clínicos de la Unión Europea (EUCTR), y el cumplimiento ha ido aumentando sustancialmente con el tiempo.
- Sin embargo, los problemas con la calidad de los datos enturbian el verdadero valor del registro como fuente de información sobre ensayos clínicos.

Lo que agrega este estudio:

- Este estudio analizó si EUCTR ofrece valor a los investigadores y al público como depósito de información sobre ensayos clínicos.
- Los hallazgos sugirieron que EUCTR tiene ensayos que no están registrados en otros lugares, los resultados a menudo aparecían primero en EUCTR y, en ocasiones, es la única publicación de resultados para un número apreciable de ensayos.
- Las búsquedas bibliográficas para la síntesis de evidencia deberían considerar seriamente el uso directo del EUCTR

Cómo este estudio podría afectar la investigación, la práctica o las políticas:

- Los esfuerzos para informar la práctica clínica se basan en una visión completa de la evidencia, y la síntesis de la evidencia, el desarrollo de las guías y la práctica clínica se ven comprometidos cuando se retienen los resultados de los ensayos clínicos.
- Al buscar en EUCTR, las partes interesadas podrían obtener una visión más completa y sistemática de la información más reciente sobre una intervención específica para informar la toma de decisiones clínicas.

Europa. Experiencias y retos con el nuevo Reglamento Europeo sobre la Regulación de Ensayos Clínicos.

(Experiences and challenges with the new European Clinical Trials Regulation)

Patrick-Brown TDJH, Bourner J, Kali S. et al.

Trials 2024;25(3) <https://doi.org/10.1186/s13063-023-07869-x>

<https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-023-07869-x> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (1)

Tags: CTIS, regulación de los ensayos clínicos en Europa, acelerar la aprobación de los ensayos clínicos

Resumen

Antecedentes. El nuevo Sistema de Información de Ensayos Clínicos (en inglés *Clinical Trials Information System* CTIS) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), basado en el Reglamento de Ensayos Clínicos de la Unión Europea (CTR EU 536/2014), entró en vigor el 31 de enero de 2022 y tenía como objetivo establecer un mecanismo más fácil y ágil para registrar los ensayos clínicos que se hacen en Europa. Este artículo se basa en la experiencia acumulada por los autores con el nuevo marco regulatorio tras haber realizado tres estudios multinacionales europeos de investigación clínica relacionados con enfermedades infecciosas propensas a brotes, y describe las ventajas y desventajas del nuevo procedimiento de presentación de solicitudes para realizar ensayos clínicos.

Métodos. Informamos el tiempo hasta la aprobación, el tamaño del expediente de la solicitud y el número de solicitudes de información (en inglés *Requests for Information* RFI) para cada

estudio. También exploramos la experiencia de cada estudio con el marco regulatorio y el uso de CTIS, con el objetivo de documentar las consecuencias prácticas del sistema en la implementación de cada uno de los estudios. Este artículo evalúa la experiencia con tres estudios multinacionales realizados en Europa, que incluyeron entornos regulatorios de la UE y fuera de la UE.

Resultados. Si bien el tiempo necesario para recibir la aprobación regulatoria y ética ha mejorado desde que se implementó la nueva regulación, los plazos para las aprobaciones siguen siendo inaceptablemente lentos, especialmente en el caso de los estudios que se realizan en el contexto de un brote en evolución. Hay evidencia de que el nuevo procedimiento de aprobación regulatoria incluye requisitos contradictorios para la presentación de solicitudes, acarrea mayor carga burocrática, incluye barreras para presentar modificaciones importantes y obstáculos técnicos debilitantes.

Conclusiones. El CTIS prometió bajar el listón administrativo, pero lamentablemente no lo ha logrado. Hay desafíos urgentes

que se deben abordar y superar para que los que colaboran en proyectos de investigación internacional puedan gestionar eficazmente las futuras crisis de salud. Si bien el valor de la investigación multinacional sobre brotes es claro, las limitaciones y retrasos impuestos por el sistema, que plantean cuestiones éticas desafiantes sobre la regulación, son perjudiciales para toda la investigación clínica, especialmente para los estudios académicos financiados con fondos públicos. Este informe es relevante tanto para los reguladores como para los investigadores clínicos. Se espera que estos hallazgos ayuden a mejorar los

ensayos clínicos paneuropeos, especialmente con fines de preparación y respuesta a epidemias.

Registro del ensayo

Este artículo hace referencia a las experiencias adquiridas durante la gestión de tres ensayos paneuropeos: EU-SolidAct's Bari-SolidAct (CT No. 2022-500385-99-00 - 15 March 2022) y AXL-SolidAct (CT No. 2022-500363-12-00 - 19 April 2022), y MOSAIC (CT No. 2022-501132-42-00 - 22 June 2022).

Revisión de las normas de transparencia para el Sistema de Información sobre Ensayos Clínicos (CTIS) de la UE

(Revised transparency rules for the EU Clinical Trials Information System [CTIS])

EMA, 6 de octubre de 2023

<https://www.ema.europa.eu/en/news/revised-transparency-rules-eu-clinical-trials-information-system-ctis>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (1)

Tags: CTIS, transparencia en los ensayos clínicos, publicación oportuna de los datos de los ensayos clínicos

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha adoptado la Revisión de las Reglas de Transparencia CTIS [1] para la publicación de información sobre ensayos clínicos que se presentado a través del Sistema de Información de Ensayos Clínicos. Los cambios realizados facilitarán el acceso a la información de los ensayos clínicos por las partes interesadas, incluyendo a los pacientes y a los profesionales de la salud, de una manera más rápida y eficiente.

Uno de los cambios clave que se incluyen en la norma revisada es la eliminación del mecanismo de aplazamiento, que permitía que los patrocinadores retrasaran la publicación de ciertos datos y documentos hasta siete años después de la conclusión del ensayo para proteger los datos personales y la información comercial confidencial (CCI).

Las normas actualizadas logran un equilibrio entre la transparencia de la información y la protección de la información comercial confidencial. Benefician a los pacientes porque la información clave de los ensayos clínicos, que los pacientes señalaron como más relevante para ellos, se publica tempranamente. También simplifican los procesos que benefician a los patrocinadores de ensayos clínicos que tienen que proteger la información comercial y los datos personales. Finalmente, benefician a los profesionales de la salud porque el sistema resultante es más fácil de usar, facilita el acceso a la información sobre ensayos clínicos y la inscripción en ensayos clínicos, y también aumenta el conocimiento sobre las posibles opciones terapéuticas.

Estas actualizaciones fueron impulsadas por los comentarios de las partes interesadas y la experiencia acumulada tras el

lanzamiento del sistema. Entre mayo y junio de 2023 se llevó a cabo una consulta pública de ocho semanas.

Las reglas de transparencia revisadas se aplicarán después de su implementación técnica en CTIS, incluyendo la creación de un portal público, que se espera esté finalizado en el segundo trimestre de 2024. La fecha efectiva de finalización del proceso y la fecha de entrada en vigor de las nuevas reglas se comunicarán a los usuarios del sistema antes de su aplicación.

Acerca de CTIS

El CTIS es el punto de entrada único en la UE para que los patrocinadores soliciten la aprobación de los ensayos clínicos y los reguladores evalúen estas solicitudes. El sistema incluye una base de datos pública con una herramienta de búsqueda que pueden usar los profesionales de la salud, pacientes y público en general, y pretende ofrecer el elevado nivel de transparencia previsto en la regulación.

La autorización y supervisión de los ensayos clínicos es responsabilidad de los Estados miembros de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo (UE/EEE), mientras que la EMA es responsable del mantenimiento del CTIS. La Comisión Europea supervisa la implementación del Reglamento de ensayos clínicos [2].

Referencias

1. EMA. Revised CTIS Transparency Rules
https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/revised_ctis_transparency_rules_en.pdf
2. EMA. Clinical Trials Regulation.
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/clinical-trials-human-medicines/clinical-trials-regulation>

España. Aumentar el acceso a la innovación y a la producción local: la exención hospitalaria

Salud por Derecho, noviembre de 2023

https://saludporderecho.org/wp-content/uploads/2023/11/HE_SaludporDerecho_ES.pdf (de libre acceso en español)

En 2007, el Reglamento europeo [CE] n° 1394/2007 sobre medicamentos de terapia avanzada (MTA) habilitó una vía regulatoria alternativa conocida como exención hospitalaria

(EH). Este procedimiento ha mejorado considerablemente el acceso de los pacientes a estas terapias innovadoras en la Unión Europea. Actualmente, está siendo revisada dentro de la reforma

de la legislación farmacéutica de la Unión Europea. Por ello, este documento pretende contribuir a reforzar este instrumento clave en un momento decisivo.

Los medicamentos de terapia avanzada (MTA) han revolucionado el ámbito farmacéutico [1] y representan una oportunidad para tratamientos individuales o de pequeños grupos de pacientes. Sin embargo, uno de los principales desafíos es que estas innovaciones actuales y las futuras respondan a muchas de las necesidades clínicas que no han sido cubiertas hasta ahora. El acceso de los pacientes es una cuestión crítica para estos productos innovadores, muchos de los cuales se desarrollan en entornos clínicos o académicos públicos [2]. En este contexto, en la Unión Europea se introdujo legalmente la cláusula de la exención hospitalaria como una posible solución para adaptar esta realidad a los marcos normativos vigentes de los Estados miembro [3]. Ha demostrado ser un instrumento apropiado con capacidad para ampliar el acceso a la innovación en todos los contextos posibles y para reforzar la I+D dentro de los ámbitos públicos y académicos.

La fabricación "*in house*" de MTA en estos centros puede llevarse a cabo aplicando esta cláusula según el artículo 28 del Reglamento (CE) 1394/2007 [4]. La exención permite que algunos MTA sigan una vía diferente a la del procedimiento centralizado de autorización de la EMA. Las condiciones que deben cumplirse bajo el artículo 28 incluyen la preparación de "una prescripción facultativa individual para un producto hecho a medida destinado a un solo paciente", realizada "ocasionalmente". Además, la fabricación de estos MTA debe ser autorizada por cada Estado miembro de la Unión Europea, garantizando que la trazabilidad, la farmacovigilancia y las normas de calidad sean las mismas que para el resto de MTA.

Tanto autoridades como expertos han destacado las posibilidades tan interesantes que este enfoque abre para la I+D en terapias avanzadas (5,6), aunque existen todavía barreras regulatorias y discrepancias entre los distintos actores. Desde una perspectiva clínica, la posibilidad de producir células CAR-T dentro del propio hospital ofrece ventajas relacionadas con el proceso que benefician directamente al paciente.

Por ejemplo, reduce los tiempos de espera y las cargas logísticas, minimiza el riesgo de errores de identificación o retrasos en la disponibilidad, promueve una mejor coordinación entre las personas y los equipos implicados en el proceso y, al mismo

tiempo, permite la mejora constante del proceso global a través de la experiencia clínica práctica (7–9).

Referencias

- Schneider CK, Celis P, Salmikangas P, Figuerola-Santos MA, D'Apote L, Oliver-Diaz O, et al. Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them. *Nature Reviews Drug Discovery* 2010 9:3. 2010;9(3): 195–201. <https://doi.org/10.1038/nrd3052>.
- de Wilde S, Guchelaar HJ, Zandvliet ML, Meij P. Clinical development of gene- and cell-based therapies: overview of the European landscape. *Molecular Therapy -Methods and Clinical Development*. 2016;3: 16073. <https://doi.org/10.1038/mtm.2016.73>.
- Coppens DGM, Gardarsdottir H, Bruin MLD, Meij P, Gm Leufkens H, Hoekman J. Regulating advanced therapy medicinal products through the Hospital Exemption: an analysis of regulatory approaches in nine EU countries. *Regenerative Medicine*.2020;15(8): 2015–2028. <https://doi.org/10.2217/RME-2020-0008>.
- Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. 2007.
- Cuende N, Boniface C, Bravery C, Forte M, Giordano R, Hildebrandt M, et al. The puzzling situation of hospital exemption for advanced therapy medicinal products in Europe and stakeholders' concerns. *Cytotherapy*. 2014;16(12): 1597–1600. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2014.08.007>.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Comments to the public consultation paper on regulation on advanced therapy medicinal products.2012. p. 1.
- Delgado J. Desarrollo de un programa clínico de CAR-T. In: Curso de Inmunoterapia y Terapia Celular en Hemato-oncología. Madrid: Clínica Universidad de Navarra; 2019.
- Juan M, Delgado J, Calvo G, Trias E, Urbano-Ispizua Á. Is Hospital Exemption an Alternative or a Bridge to European Medicines Agency for Developing Academic Chimeric Antigen Receptor T-Cell in Europe? Our Experience with ARI-0001. *Human Gene Therapy*. 2021;32(19–20): 1004–1007. <https://doi.org/10.1089/hum.2021.168>
- Sánchez-Guijo F, Avendaño-Solá C, Badimón L, Bueren JA, Canals JM, Delgadillo J, et al. Role of Hospital Exemption in Europe: position paper from the Spanish Advanced Therapy Network (TERAV). *Bone Marrow Transplantation*. 2023;58(6): 727. <https://doi.org/10.1038/S41409-023-01962-0>.

Nota de Salud y Fármacos. El documento contiene un capítulo que explica cómo se han podido producir productos Car -T en un hospital público; y otros dos capítulos que describen lo que se debería hacer para seguir promoviendo la innovación y el acceso en la Unión Europea.

España. Nueva web de comercialización de medicamentos de la AEMPS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), 14 de diciembre de 2023
<https://www.aemps.gob.es/la-aemps/nueva-web-de-comercializacion-de-medicamentos-de-la-aemps/>

La web de comercialización de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) permite a las empresas farmacéuticas indicar el estado de comercialización de un medicamento, así como actualizarlo en función de su situación. Asimismo, a través de este recurso, se pueden consultar datos tales como el momento en que se pone en el mercado el primer lote de un medicamento o la información relativa a su serialización.

Estos procesos tienen un notable impacto en el mercado, ya que van a mostrar la disponibilidad de los medicamentos a tiempo real. Además, la permanente actualización de los datos incidirá de manera directa en Nomenclator y en los sistemas de prescripción y dispensación de las comunidades autónomas.

Sin embargo, en ocasiones, la información contenida en dicha aplicación no es correcta, impactando en acciones asociadas, como pueden ser las relativas a la búsqueda de alternativas en caso de problemas de suministro.

Por ello, y dada la importancia que tiene este recurso, la Agencia está optimizando las funcionalidades que ofrece esta web, apostando por un uso más ágil e intuitivo, lo que repercutirá en

un mayor control del mercado por parte de las autoridades sanitarias.

Francia. El origen de los primeros medicamentos en su clase: innovación versus beneficio clínico

(*The Origin of First-in-Class Drugs: Innovation Versus Clinical Benefit*).

Osipenko L, Potey P, Perez B, Angelov F, Parvanova I, Ul-Hasan S, Mossialos E.

Clin Pharmacol Ther, 2024;115: 342-348. <https://doi.org/10.1002/cpt.3110>

<https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.3110> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2024; 27 (1)

Tags: incertidumbre al designar primero en su clase, medicamentos de eficacia incierta, valor terapéutico de los medicamentos que se comercializan

Resumen

La designación de un medicamento como “primero en su clase” se ha convertido en el sello distintivo de la innovación; sin embargo, cuando se otorga el permiso de comercialización, se sabe poco sobre los beneficios clínicos que ofrecen estos productos.

Identificamos la procedencia de los medicamentos que recibieron la designación de “primero en su clase” que ingresaron al mercado francés entre 2008 y 2018, y los comparamos con la clasificación de beneficio clínico de la Agencia Reguladora Francesa (*Haute Autorité de Santé* o HAS) y Prescrire. Se hizo un análisis descriptivo para presentar los hallazgos sobre el origen de fármaco y su área terapéutica, y se estableció el grado de concordancia entre agencia reguladora francesa y Prescrire.

De los 135 medicamentos identificados como “primeros en su clase” identificados, el 71,1% (n = 96) se originaron en la industria, el 16,3% (n = 22) en el mundo académico y el 12,6%

(n = 17) en asociaciones conjuntas. Tres áreas terapéuticas representaron la mayoría de los medicamentos “primeros en su clase”: antineoplásicos (25,9%, N = 35), antiinfecciosos (14,1%, N = 19) y metabólicos (11,1%, N = 15). HAS y Prescrire coincidieron en el 60,74% de las calificaciones de beneficios clínicos. Según HAS, sólo el 5% de todos los medicamentos “primeros en su clase” aportaron beneficios terapéuticos significativos, y sólo el 3%, según Prescrire.

HAS y Prescrire calificaron al 45,9% y el 68,2%, respectivamente, de los medicamentos “primeros en su clase” como que no aportaban beneficio clínico, y al 48,9% y el 28,9%, respectivamente, como que aportaban algún beneficio clínico. Los medicamentos designados “primeros en su clase” son principalmente de origen industrial (> 70%), más que académico.

Descubrimos que el 55% de los “medicamentos primeros en su clase” que ingresaron al mercado francés durante el período de 10 años no aportaron ningún beneficio clínico adicional. Mientras los medicamentos “primeros en su clase” pueden representar importantes avances científicos en el desarrollo de fármacos, en > 50% de los casos, esta estrategia no se traduce en beneficios clínicos adicionales para los pacientes.

Procedencia y beneficio clínico de los medicamentos introducidos en el mercado francés, entre 2008 y 2018.

(*Provenance and Clinical Benefit of Medicines Introduced to the French Market, 2008 to 2018*)

Osipenko L, Potey P, Perez B, et al

JAMA Intern Med. 2024;184(1):46–52. doi:10.1001/jamainternmed.2023.6249

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2811777> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2024; 27 (1)

Tags: investigación clínica académica versus comercial, evaluación por autoridad sanitaria vs boletín independiente de medicamentos, Prescrire, HAS, medicamentos nuevos que no añaden valor terapéutico, medicamentos de origen comercial, innovación farmacéutica

Resumen

Importancia. Tanto el sector comercial como el académico desempeñan un papel vital en el desarrollo de medicamentos. Hay discusión en torno a su contribución y al valor de los medicamentos que ingresan al mercado.

Objetivo. Identificar la procedencia y el beneficio clínico de los medicamentos que ingresaron al mercado francés entre 2008 y 2018.

Diseño y entorno. En este estudio transversal, la procedencia de cada medicamento que está disponible en el mercado francés se estableció mediante la revisión de múltiples fuentes que

documentaban al menos dos hallazgos iguales por producto. El beneficio clínico se asignó utilizando la escala desarrollada a partir de las clasificaciones Prescrire y la agencia reguladora francesa (*Haute Autorité de Santé* o HAS). Se utilizó la prueba de χ^2 para analizar las proporciones y frecuencias de los medicamentos clasificados por Prescrire y HAS según su origen, categoría terapéutica y beneficio clínico.

Resultados y medidas principales. El origen y las categorías terapéuticas de los medicamentos. Beneficio clínico basado en las clasificaciones de Prescrire y HAS. Concordancia de las calificaciones de Prescrire y HAS.

Resultados. De los 632 medicamentos que ingresaron al mercado francés entre 2008 y 2018, 464 (73%) se originaron en el sector comercial y 168 (27%) en el entorno académico o en colaboración con empresas comerciales. El porcentaje más alto de medicamentos que no aportaron ningún beneficio adicional,

según la clasificación de Prescrire, pertenecía a los psicotrópicos (13/14 [93%]), mientras que cuando se utilizaba la clasificación de HAS eran los productos para el sistema respiratorio (24/25 [96%]).

Prescrire calificó 360 medicamentos (77,6%) que se originaron en la industria y 108 medicamentos (64,3%) que se originaron en el entorno académico ($P = .001$) como sin beneficio clínico adicional. HAS asignó dicha calificación a 331 ([71,3%] industria) frente a 104 ([61,9%] academia) ($P = .02$). Según la calificación de Prescrire, el mundo académico inventó más medicamentos que aportaron algún beneficio adicional 57 (33,9%) frente a 98 (21,1%) inventados por la industria ($P = .001$).

La calificación de HAS “aporta algún beneficio”: 51 ([30,4%] academia) versus 121 ([26,1%] industria) no alcanzó

significación estadística ($P = .29$). Sin embargo, la calificación de HAS sobre los medicamentos que aportan un beneficio clínico adicional sustancial alcanzó significancia estadística a favor del mundo académico (13 [7,7%] frente a 12 [2,6%] en la industria; $p = 0,003$), mientras que la calificación de Prescrire no lo hizo (1,8% académico frente a 1,3% industria; $P = .64$).

Conclusiones y relevancia. Más del 70% de los medicamentos que ingresaron al mercado francés durante un período de 10 años se originaron en el sector comercial. Aunque la mayoría de los medicamentos no recibieron una calificación de que aportan beneficios clínicos, los medicamentos originados en el entorno académico tenían más probabilidades de ser clasificados como que confieren beneficios clínicos que aquellos originados en el entorno comercial.

Aporte terapéutico de los medicamentos que desarrollan las empresas y se aprueban en Francia

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (1)

Tags: falta de innovación terapéutica, HAS, descubrimiento de medicamentos por académicos, valor terapéutico de medicamentos nuevos, productos que añaden valor terapéutico, evidencia de eficacia de los medicamentos, bajo valor terapéutico, desperdicio en I+D farmacéutica

Joel Lexchin ha publicado un artículo en JAMA [1] comentando un artículo de Osipenko y sus colegas [2], lo resumimos a continuación. Osipenko et al. descubrieron que el 27% de los 632 medicamentos nuevos introducidos en el mercado francés entre 2008 y 2018 se originaron únicamente en el entorno académico o fueron fruto de una colaboración entre la academia y el sector comercial. Los autores también evaluaron el valor terapéutico de los fármacos nuevos utilizando la escala de Prescrire y de la agencia reguladora francesa (*Haute Autorité de Santé* o HAS). Según los criterios de Prescrire, los académicos inventaron más medicamentos que añadieron valor terapéutico que la industria (33,9% frente a 21,1%; $p < .001$). Según la metodología de HAS, el 7,7% de los medicamentos que descubrieron los académicos aportaron valor terapéutico, en comparación con sólo el 2,6% de los descubiertos por la industria ($P = 0,003$).

Estos hallazgos confirman los hallazgos de un estudio que había evaluado los 26 medicamentos transformadores aprobados por la FDA entre 1984 y 2009, que reveló que muchos se basaban en descubrimientos realizados por investigadores académicos que habían recibido apoyo del gobierno federal [3]. Estos resultados demuestran que la industria farmacéutica no ha descubierto todos los medicamentos nuevos que se comercializan y que no todos los medicamentos aprobados ofrecen más opciones terapéuticas a los pacientes.

Los Institutos Nacionales de Salud (NIH) financiaron los 356 medicamentos nuevos que aprobó la FDA entre 2010 y 2019 [4], especialmente la ciencia básica relacionada con la diana terapéutica, más que el medicamento en sí. La investigación con apoyo público también desempeña un papel importante en la última etapa del desarrollo de al menos uno de cada cuatro medicamentos nuevos [5].

Los ensayos clínicos que financian las empresas no suelen incluir a los pacientes que han interrumpido tratamientos previos por falta de eficacia o porque no los toleraban bien. Además, los diseños de muchos ensayos pivotaes son problemáticos, porque no utilizan comparadores apropiados, se basan en criterios de valoración indirectos o subrogados, y suelen tener una duración demasiado corta, sobre todo cuando se trata de medicamentos para dolencias crónicas. Consecuentemente, cuando se comercializan los medicamentos nuevos, los médicos y los pacientes ignoran como estos se comparan con los tratamientos existentes.

El estudio de Osipenko et al [2] encontró que, en el mejor de los casos, menos del 8% de los medicamentos nuevos ofrecían un beneficio clínico adicional importante que no aportaban los medicamentos existentes. Esta cifra es inferior a una estimación previa de 31%, independientemente de si se originan en el mundo académico o en la industria [6].

Los resultados de Osipenko et al [2] sobre el bajo valor terapéutico de los nuevos fármacos no deberían sorprender, pues las empresas farmacéuticas se centran en desarrollar productos con valor comercial. Ésta es la razón por la que la mayoría de las empresas evitan invertir en la investigación y el desarrollo de medicamentos para enfermedades desatendidas y para las que predominan en los países de bajos ingresos. Entre 2000 y 2011, solo se comercializaron cuatro medicamentos nuevos para enfermedades desatendidas, lo que representa el 1% de los 336 medicamentos nuevos aprobados, aunque las enfermedades como el dengue, la filariasis linfática y las helmintiasis transmitidas por el suelo afectan anualmente a cerca de 2.000 millones de personas distribuidas en todo el mundo.

Más de una cuarta parte de los nuevos medicamentos se originan en el sector público y esos medicamentos aportan más valor terapéutico que los que provienen de la industria. Sin embargo, dado que la industria sigue siendo responsable de la última etapa del desarrollo de hasta el 75% de los medicamentos nuevos, hay que prestar atención a como se estructuran las políticas públicas

para alinear mejor las actividades de investigación y desarrollo de las empresas farmacéuticas con las necesidades de salud pública.

Las soluciones que se suelen proponer se centran en estímulos financieros para las empresas farmacéuticas: ampliación del periodo de protección por patente o de la exclusividad de datos, y exenciones fiscales. Sin embargo, permitir que una de las industrias más rentables del mundo aumente aún más sus ingresos, no ha sido particularmente efectivo.

Las reformas regulatorias se han utilizado para incentivar la innovación. Sin embargo, estos esfuerzos, como la Ley estadounidense de Curas del Siglo XXI de 2016, se han centrado en acelerar el proceso de aprobación de medicamentos. Se ha prestado mucha menos atención a las medidas que estimularían el desarrollo de terapias que aportan valor terapéutico, como el exigir ensayos de superioridad, cuando sea posible, utilizando la terapia más eficaz como comparador; restringir el uso de criterios de valoración indirectos o subrogados no válidos; y contar con al menos un ensayo pivotal realizado por entidades independientes de la empresa que presenta la solicitud de comercialización.

Otra opción para abordar los precios persistentemente altos de los medicamentos es que el NIH utilice de derechos de entrada (*march-in rights*). Los derechos de entrada permitirían que los NIH concedieran licencias para los productos desarrollados con financiación pública, creando así competencia, reduciendo los precios de los medicamentos y aumentando su disponibilidad.

Un acercamiento más radical consistiría en utilizar la cláusula de necesidad médica noruega [7], por la que solo se aprobaban los medicamentos que demostraban ser superiores a los existentes. Esto hizo que Noruega contara con un número bajo de medicamentos disponibles, lo que se consideró una característica positiva del sistema noruego [7].

Los medicamentos se deben desarrollar, ante todo, para mejorar la salud. Con demasiada frecuencia, los nuevos medicamentos no satisfacen esta necesidad. Se requieren intervenciones importantes de política pública, incluyendo cambiar los requisitos para los ensayos previos a la comercialización, hacer cumplir los derechos de entrada y prepararse para pensar en aprobar únicamente medicamentos que añadan valor terapéutico. Cuando muchos medicamentos nuevos no ofrecen ninguna ventaja terapéutica a los pacientes, los únicos beneficiarios son las empresas que los comercializan. Esta situación no es aceptable y requiere medidas urgentes para corregirla.

Referencias

1. Lexchin J. Therapeutic Benefit From New Drugs From Pharmaceutical Companies. *JAMA Intern Med.* 2024;184(1):52–53. doi:10.1001/jamainternmed.2023.6256
2. Osipenko L, Potey P, Perez B, et al. Provenance and clinical benefit of medicines introduced to the French market, 2008-2018. *JAMA Intern Med.* Published online November 20, 2023. doi:10.1001/jamainternmed.2023.6249
3. Kesselheim AS, Tan YT, Avorn J. The roles of academia, rare diseases, and repurposing in the development of the most transformative drugs. *Health Aff (Millwood).* 2015;34(2):286-293. doi:10.1377/hlthaff.2014.1038
4. Cleary E, Jackson M, Ledley F. Government as the first investor in biopharmaceutical innovation: evidence from new drug approvals 2010. Institute for New Economic Thinking. Published September 2020. Accessed October 18, 2023. <https://www.ineteconomics.org/research/research-papers/government-as-the-first-investor-in-biopharmaceutical-innovation-evidence-from-new-drug-approvals-2010-2019>
5. Nayak RK, Avorn J, Kesselheim AS. Public sector financial support for late stage discovery of new drugs in the United States: cohort study. *BMJ.* 2019;367:l5766. doi:10.1136/bmj.l5766
6. Hwang TJ, Ross JS, Vokinger KN, Kesselheim AS. Association between FDA and EMA expedited approval programs and therapeutic value of new medicines: retrospective cohort study. *BMJ.* 2020;371:m3434. doi:10.1136/bmj.m3434
7. Hobaek B, Lie AK. Less is more: Norwegian drug regulation, antibiotic policy, and the “need clause”. *Milbank Q.* 2019;97(3):762-795. doi:10.1111/1468-0009.12405

Organismo francés de evaluación de tecnologías para la salud: ¿se le presiona para bajar sus estándares!

(France's health technology assessment body: pushed to lower the bar!)

Prescrire International, 2023;32 (254): 305

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2024; 27 (1)

Tags: acelerar la aprobación de tecnologías para la salud, beneficio clínico de los medicamentos, valor terapéutico de los medicamentos, reducir los requisitos de aprobación de medicamentos, calidad de la revisión de los medicamentos por agencia reguladora, medicamentos mal evaluados

- Los nuevos principios de la Autoridad de Salud de Francia (HAS) para evaluar medicamentos, diseñados para facilitar el acceso a tratamientos nuevos, permiten que la calidad de las evaluaciones sea más baja. Esto puede no representar el mejor interés de los pacientes.

A comienzos de 2023, el “Comité de Transparencia”, que es parte de la Autoridad de Salud de Francia (HAS) —el organismo que evalúa la tecnología en la salud en Francia— publicó sus nuevos principios para evaluar el “beneficio clínico” que aportan los medicamentos nuevos y el “valor clínico que añaden” (es

decir, si representan un avance terapéutico en comparación con otras alternativas existentes). Estas dos evaluaciones afectan los precios de los medicamentos y la cantidad de reembolso que provee el seguro médico nacional [1].

A la vez que reafirma que los ensayos clínicos aleatorizados comparativos son “*el prerrequisito y la referencia esencial para evaluar cualquier producto médico*”, la HAS ahora considera aceptable “*incorporar datos que no estén tan bien consolidados, siempre que permitan [que los medicamentos] se comparen con los tratamientos disponibles*” [1,2]. Detrás de esta decisión de aceptar evidencia de menor calidad está la solicitud del gobierno francés, que presiona a la HAS para que adapte su metodología a los nuevos tipos de ensayos clínicos, en particular a los que emplean las farmacéuticas para eludir los ensayos clínicos aleatorizados comparativos.

Bajo los nuevos principios de la HAS, se vuelve aceptable evaluar nuevos medicamentos mediante solo una comparación indirecta, con datos obtenidos de controles históricos o de grupos de pacientes inscritos en otros ensayos clínicos o en estudios de cohorte (grupos control “externos”) [1,2]. Se han bajado los estándares.

Bajo los nuevos principios de la HAS, es probable que se considere que menos medicamentos aportan un beneficio clínico insuficiente y no añaden valor clínico, y que más medicamentos sean aptos para reembolso en la comunidad y aprobados para el uso en hospitales, a pesar de la falta de solidez en su evaluación. Este desarrollo encaja bien con el nuevo esquema francés de “acceso temprano”, en el que el sistema de seguro médico nacional cubre el costo de los medicamentos para tratar algunos problemas clínicos antes de que hayan sido evaluados por el Comité de Transparencia [3]. Los nuevos principios ayudarán a evitar que las autorizaciones otorgadas por este programa sean posteriormente evaluadas como que aportan un beneficio clínico insuficiente, tal como ocurrió con el antiguo programa de permiso temporal de uso (ATU), cuando el Comité recomendaba posteriormente que se revocara el reembolso de al menos una indicación de una cuarta parte de los medicamentos que recibieron un permiso temporal de uso entre 2014 y 2021 [4].

Sin duda, estos principios también se desarrollaron como respuesta al cabildeo de la industria farmacéutica, algunos grupos de pacientes y especialistas médicos [5-7].

Muchos más medicamentos se evalúan de forma deficiente. Aunque algunas partes interesadas quieren un acceso ultrarrápido

a nuevos medicamentos poco evaluados, no deberían, durante el proceso, eliminar el concepto de beneficio clínico y el valor clínico añadido. Estas evaluaciones proveen información útil sobre el beneficio de los medicamentos, información que beneficia a un gran número de pacientes en el presente y el futuro, y a toda la sociedad, cuando se toman decisiones sobre la mejor manera de usar los recursos de los que dispone.

Referencias seleccionadas de la revisión bibliográfica de Prescrire

1. HAS “Doctrine de la Commission de la Transparence” 15 February 2023 + Press release 17 February 2023: 38 pages.
2. Vanier A et al. “Rapid access to innovative medicinal products while ensuring relevant health technology assessment. Position of the French National Authority for Health” *BMJ Evid Based Med* 2023; online: 5 pages.
3. Prescrire Editorial Staff “Early and compassionate access to drugs in France” *Prescrire Int* 2023; **32** (248): 136-137.
4. Juillard-Condât B et al. “Articulation entre l'accès précoce et l'accès de droit commun aux médicaments: quel impact peut-on attendre de la réforme de 2021?” *Panorama de droit pharmaceutique*; 2023 (10): 9-27.
5. Leem “3 défis pour 2019: l'accès des patients à l'innovation, la reconquête industrielle, et l'amélioration de la réputation du secteur” 15 January 2019: 10 pages.
6. Association Française des Malades du Myélome Multiple “Mobilisons-nous contre la mise en danger de la vie des malades par la HAS” www.af3m.org accessed 11 April 2023: 2 pages.
7. APM “Plus de 150 oncologues interpellent Emmanuel Macron sur les difficultés d'accès aux nouveaux anticancéreux” *APMNews* 5 April 2023: 3 pages.

Isotretinoína. **La MHRA emite nuevas guías para su prescripción** (MHRA issues new guidelines for isotretinoin prescribing)

Mary Ellen Schneider

Regulatory Focus 2 de noviembre de 2023|

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/11/euro-roundup-uk-regulators-to-create-a-%E2%80%98sandbox%E2%80%99-f>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: tratamiento del acné, problemas sexuales ocasionados por medicamentos, problemas psiquiátricos ocasionados por medicamentos

La *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* del Reino Unido (MHRA) ha introducido nuevas medidas de seguridad para la prescripción de isotretinoína, el medicamento contra el acné, incluyendo la evaluación por dos profesionales sanitarios cuando se prescriba a pacientes de 12 a 18 años.

Otras nuevas medidas de seguridad incluyen la provisión de información detallada sobre los posibles riesgos de la isotretinoína, así como de sus beneficios. La información sobre el

medicamento se actualizará para incluir una declaración en la que se indique que los profesionales de la salud deben advertir a los pacientes y a sus familias del riesgo de efectos secundarios psiquiátricos y sexuales, y se enumerarán los posibles efectos secundarios. Además, todos los pacientes se deben someter a evaluaciones presenciales de su salud mental y sexual antes de iniciar el tratamiento, y se deben monitorear para detectar efectos colaterales durante el tratamiento.

Los cambios fueron recomendados por el Grupo de Trabajo Consultivo de Expertos en la Aplicación de la Isotretinoína de la Comisión de Medicina Humana, que incluye expertos en dermatología, medicina general y psiquiatría.

Reino Unido. **La MHRA anuncia nuevas vías de reconocimiento para facilitar el acceso seguro a nuevos medicamentos con siete aliados internacionales**

(MHRA announces new recognition routes to facilitate safe access to new medicines with seven international partners)

MHRA, 26 de mayo de 2023

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

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27 (1)*

Tags: confianza regulatoria, acelerar el acceso de los pacientes a los medicamentos nuevos, reconocimiento de los dictámenes de otras agencias regulatorias, proyecto Orbis

Las nuevas rutas de reconocimiento abren opciones adicionales para que la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos para el Cuidado de la Salud del Reino Unido (inglés MHRA) facilite con mayor rapidez el acceso de los pacientes del Reino Unido a medicamentos de vanguardia, aprovechando la experiencia y la toma de decisiones de otras reguladoras confiables

La MHRA ha anunciado nuevas vías de reconocimiento regulatorio para los medicamentos: se usarán las autorizaciones de Australia, Canadá, la Unión Europea, Japón, Suiza, Singapur y Estados Unidos.

Esto significa que los pacientes accederán a medicamentos seguros y eficaces que ya han sido aprobados por reguladoras confiables en otros países. Las nuevas vías de reconocimiento internacional coexistirán con la vía única de la MHRA para la innovación farmacéutica, que integra el asesoramiento regulatorio temprano con el asesoramiento sobre la evaluación de tecnologías para la salud.

Estas vías de reconocimiento facilitadas por las colaboraciones internacionales, como las que se crearon mediante el Consorcio Access [1] y el Proyecto Orbis [2], marcan el inicio de un nuevo marco de reconocimiento internacional para medicamentos, que entrará en vigor en el primer trimestre de 2024.

El nuevo marco permitirá que la MHRA aproveche al máximo la experiencia y la toma de decisiones de aliados regulatorios confiables para agilizar la evaluación de productos específicos. Como resultado, los medicamentos de vanguardia que ya hayan sido aprobados en otros países llegarán a los pacientes del Reino Unido con mayor rapidez, y para la industria será un proceso más barato y ágil.

Como regulador soberano, el regulador del Reino Unido aún será responsable de aprobar todas las solicitudes hechas mediante la “vías de reconocimiento” bajo el nuevo marco, garantizando que todos los productos son seguros y de calidad suficiente para obtener una licencia en el Reino Unido. La MHRA seguirá examinándolos minuciosamente y conservará la autoridad para rechazar solicitudes si considera que la evidencia presentada no tiene suficiente solidez.

Cuando el Reino Unido abandonó la Unión Europea, la MHRA implementó vías de comercialización temporales —que se conocen como vías de “dependencia” de la Unión Europea— para permitir la venta en Gran Bretaña de los productos aprobados en Europa y garantizar que los pacientes siguieran

teniendo acceso oportuno a nuevos tratamientos. Estas vías expiraron a finales de 2023.

Mientras que las vías de reconocimiento internacional que se anunciaron hoy se centran en los medicamentos, se está trabajando para establecer vías similares para los dispositivos médicos. Como parte de este trabajo en curso, la MHRA lanzará una nueva consulta específica sobre dispositivos médicos que reunirá opiniones sobre una amplia variedad de temas, incluyendo el reconocimiento de las evaluaciones de conformidad o las autorizaciones de los reguladores internacionales con los que se ha asociado.

La doctora June Rain, directora ejecutiva de la MHRA, afirmó: “Estamos enfocados en proporcionar a los pacientes del Reino Unido un acceso más rápido a los mejores, más vanguardistas y más seguros tratamientos médicos. Al acelerar el acceso a productos que ya fueron aprobados en otros países, nos aseguramos de que las soluciones innovadoras para la salud lleguen sin demora a quienes las necesitan”.

“Lanzar estas nuevas vías complementará el trabajo que se está haciendo mediante la Vía de Acceso y Licencia Innovadora (*Innovative Licensing and Access Pathway* o ILAP) [3] de la MHRA, estableciendo una ruta adicional para el acceso acelerado a nuevos medicamentos que salvan vidas. Al combinar los altos estándares de la MHRA, reconocidos internacionalmente, con una mayor flexibilidad y un enfoque de colaboración permanente en todo el sistema de salud, la ILAP ayuda a reducir el plazo de lanzamiento de los tratamientos innovadores, desarrollando medicamentos que ya están listos en términos de regulación y de acceso”.

“Mediante este nuevo enfoque dual, contribuiremos a la ambición del Reino Unido de ser una superpotencia científica global convirtiéndolo en uno de los mejores lugares para facilitar el acceso de los pacientes, de manera segura, a productos para la salud que pueden cambiar sus vidas”.

A principios del año pasado, se anunció un financiamiento de £10 millones del Tesoro británico [4] para apoyar el desarrollo de este nuevo marco de reconocimiento.

Referencias

1. Gov.UK. Access Consortium. 10 de diciembre de 2020. <https://www.gov.uk/guidance/access-consortium>
2. Gov.UK. Project Orbis. 10 de diciembre de 2020. <https://www.gov.uk/guidance/guidance-on-project-orbis>
3. Gov.UK. Innovative Licensing and Access Pathway. 30 de marzo de 2021. <https://www.gov.uk/guidance/innovative-licensing-and-access-pathway>
4. Gov.UK. [MHRA to receive £10m from HM Treasury to fast-track patient access to cutting-edge medical products](https://www.gov.uk/government/news/mhra-to-receive-10m-from-hm-treasury-to-fast-track-patient-access-to-cutting-edge-medical-products) 15 de marzo de 2023 <https://www.gov.uk/government/news/mhra-to-receive-10m-from-hm-treasury-to-fast-track-patient-access-to-cutting-edge-medical-products>

Reino Unido. **Censura de información en las evaluaciones del NICE** (*Redaction at the heart of NICE appraisals*)

James A. Cave

Drug and Therapeutics Bulletin 2023;61:130.<https://dtb.bmj.com/content/61/9/130>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2024; 27 (1)

Tags: transparencia en la información, censura de los informes técnicos, cemiplimab, EMPOWER-CSCC, entrega de información por parte de agencias públicas, mavacamten

En 2019, el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (*National Institute for Health and Care Excellence* o NICE) realizó una evaluación técnica del *cemiplimab* para tratar el carcinoma de células escamosas cutáneo metastásico o localmente avanzado [1]. En ese momento, existía una incertidumbre significativa sobre el beneficio clínico del fármaco, tanto sobre sus datos de la supervivencia como su rentabilidad, pero NICE consideró que tenía “potencial” y recomendó su uso a través del Fondo de Medicamentos contra el Cáncer (*Cancer Drug Fund* o CDF), una práctica que es cada vez más frecuente. Existe un acuerdo de acceso administrado entre el NHS y la farmacéutica, que tiene dos componentes clave: un acuerdo de recopilación de datos que establece los resultados que se deben reunir para resolver las áreas sobre las que no hay certeza y un acuerdo comercial que establece (confidencialmente) el precio del medicamento durante el período de acceso administrado [2].

El NICE finalizó su análisis de tres años del *cemiplimab* y publicó una evaluación técnica actualizada en junio de 2022 [3]. Aprobó el *cemiplimab* basándose en que, si bien existe una ‘incertidumbre considerable sobre las estimaciones de la supervivencia con el *cemiplimab* y el mejor tratamiento paliativo’, es probable que el medicamento mejore la expectativa de vida y que su rentabilidad cumpla con los criterios del NICE. Un observador podría afirmar razonablemente que la postura del NICE ha cambiado poco entre 2019 y 2021.

Para esta actualización, el NICE incluyó dos fuentes principales de datos [3]. La primera fueron los datos recopilados rutinariamente de los tratamientos sistémicos contra el cáncer sobre el uso del *cemiplimab* en el National Health Service de Inglaterra entre julio de 2019 y marzo de 2021, que sugieren que la mediana general de la supervivencia entre los 352 pacientes que recibieron *cemiplimab* fue de 21 meses. Sanofi aportó más datos de la fase 2 del estudio EMPOWER-CSCC-1 con 193 pacientes con carcinoma de células escamosas cutáneo localmente avanzado o metastásico [3,4]. Sin embargo, estos datos fueron tachados en todos los documentos del NICE. La correspondencia personal entre el NICE y Sanofi reveló que consideraron necesario censurar esa información porque el estudio EMPOWER-CSCC-1 estaba en marcha y aún no había sido publicado. En septiembre de 2022, se aceptó la publicación del estudio en la conferencia de la Sociedad Médica de Oncología de Europa y se solicitó al NICE que proporcionara las copias de sus documentos del comité sin tachaduras bajo la Ley de Libertad de Información [5]. El NICE se negó a suministrar los informes sin censurar parte de la información argumentando que el costo de hacerlo excedería un límite razonable, ya que los datos que Sanofi proveyó al comité deberían ser cotejados con los datos que ellos habían publicado.

Este es solo un ejemplo de las evaluaciones técnicas del NICE que eliminar evidencia que podría ser beneficiosa para los médicos y los pacientes. Más del 80% de las evaluaciones técnicas del NICE contienen tachaduras: un cuarto contiene muchas censuras [6]. La evaluación que el NICE hizo del *mavacamten* para tratar la miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática, que en este momento es un borrador, censuró evidencia importante y, asombrosamente, también censuró la indicación del medicamento, elementos de la posología y las investigaciones [7]. La base de datos *Clinical Practice Research Datalink* (que se proporciona gratuitamente a miles de médicos en el país) que Bristol Myers Squibb usó para la evaluación técnica del *mavacamten* también contiene información censurada.

Que un organismo financiado con fondos públicos censure información para no hacerla pública es muy perjudicial. En la actualidad, parece que las farmacéuticas están tomando las decisiones, determinando qué datos son confidenciales desde el punto de vista comercial o académico, sin tener la obligación de publicar los descubrimientos de sus investigaciones.

Recientemente, el NICE publicó una declaración conjunta con otras dos agencias nacionales de evaluación de medicamentos que sugiere que ya no omitirán rutinariamente datos de los documentos que están por ser publicados [8]. Aunque este cambio es bien recibido, no está claro si proporcionará a los pacientes y a los médicos la transparencia que merecen, ya que no parece que exista una obligación de que las farmacéuticas publiquen sus datos ni parece haber ningún cambio en su capacidad de valerse de motivos comerciales para justificar la omisión de información importante. Toda la evidencia que se relaciona con un medicamento aprobado en el Reino Unido que cuente con el aval del *National Health Service* y que se haya financiado con fondos públicos debería estar disponible para los médicos y los pacientes. Hasta que eso se convierta en una práctica habitual, parece que se permite que los intereses comerciales anulen los intereses de los pacientes y del personal de salud.

Referencias

1. National Institute for Health and Care Excellence. Cemiplimab for treating metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (TA592) [online], 2019. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta592> [Accessed 6 Jul 2023].Google Scholar
2. National Institute for Health and Care Excellence. Managed access [online], 2023. Available: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/managed-access> [Accessed 6 Jul 2023].Google Scholar
3. National Institute for Health and Care Excellence. Cemiplimab for treating cutaneous squamous cell carcinoma (CDF review of TA592) [online], 2022. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta802/evidence/committee-papers-pdf-11129324797> [Accessed 6 Jul 2023].Google Scholar
4. US National Library of Medicine. Study of REGN2810 in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma [online], 2023.

- Available: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02760498> [Accessed 6 Jul 2023].Google Scholar
5. Migden MR, Schmults C, Khushanlani N, et al. 814P phase II study of Cemiplimab in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): final analysis from EMPOWER-CSCC-1 groups 1, 2 and 3. *Annals of Oncology* 2022;33:S918–9. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.940 Google Scholar
6. Osipenko L. Audit of data Redaction practices in NICE technology appraisals from 1999 to 2019. *BMJ Open* 2021;11:e051812. doi:10.1136/bmjopen-2021-051812 Google Scholar

7. National Institute for Health and Care Excellence. Mavacamten for treating symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (ID3928) [online], 2023. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10824/documents/committee-papers> [Accessed 6 Jul 2023].Google Scholar
8. National Institute for Health and Care Excellence. NICE collaborates with international partner agencies to streamline the confidential marking process [online], 2023. Available: <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-collaborates-with-international-partner-agencies-to-streamline-the-confidential-marking-process> [Accessed 6 Jul 2023].

Reino Unido. Conflictos de interés en las decisiones sobre el inclisiran Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27 (1)

Tags: presiones políticas para aprobar medicamentos, Leqvio, interferencia política en decisiones regulatorias

The Pharmaceutical Journal estuvo investigando durante un año cómo participó el gobierno del Reino Unido y el Servicio Nacional de Salud (en inglés NHS) de Inglaterra en la decisión de Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y los Servicios de Salud en inglés NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) sobre el inclisiran. En una nota sobre los resultados encontrados [1] afirman que el 13 de enero de 2020, en la conferencia anual de salud de JP Morgan en San Francisco, California, el NHS anunció su intención de llegar a un acuerdo con Novartis en relación con su producto inclisiran (Leqvio), un inyectable que se administra cada seis meses para reducir el colesterol, por considerar que podría transformar las perspectivas de salud de decenas de miles de personas con enfermedades cardíacas".

En enero de 2020, cuando se hizo el anuncio, el inclisiran todavía no contaba con el permiso de comercialización, y NICE no había emitido ninguna opinión. Sin embargo, durante los 18 meses siguientes, el Departamento de Salud y Atención Social (DHSC) y el NHS de Inglaterra trataron de acelerar este proceso.

Más de 200 páginas de correspondencia entre el NICE y funcionarios gubernamentales, sugieren que el NICE recibió presiones para hacer una evaluación rápida, a pesar de las objeciones del comité de revisión que “no estaba en condiciones de hacer una recomendación positiva basada en las pruebas que se presentaron”.

El inclisiran actúa sobre la producción de proteína PCSK9, lo que permite que el hígado procese más colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), reduciendo los niveles en sangre alrededor de un 50% en los ensayos clínicos.

Novartis se hizo con el inclisiran al comprar *The Medicines Company* en 2019 por US\$9.700 millones.

Fuente Original

1. Cohen D, McCartney M. Inclisiran: the ‘extremely unusual’ political influence behind the novel drug’s approval. *Pharmaceutical Journal*, 15 de diciembre de 2023 <https://pharmaceutical-journal.com/article/feature/inclisiran-the-influence-behind-the-novel-drugs-approval> (de libre acceso en inglés)

Reino Unido. Nuevas guías de ensayos clínicos para mejorar la transparencia y avanzar en el desarrollo de nuevas terapias (New clinical trial guidelines set to increase transparency and support progress in developing new therapies)

Institute of Cancer Research, 20 de octubre de 2023

<https://www.icr.ac.uk/news-archive/new-clinical-trial-guidelines-set-to-increase-transparency-and-support-progress-in-developing-new-therapies>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (1)

Tags: transparencia de los ensayos clínicos, calidad de los informes de ensayos clínicos, CONSORT -DEFINE, SPIRIT-DEFINE

Se han desarrollado nuevas guías para ayudar a los investigadores a garantizar que los protocolos e informes de sus ensayos clínicos estén completos, sean de gran calidad y transparentes. Una mayor coherencia entre estos documentos facilitará las comparaciones entre diferentes estudios y reducirá las ineficiencias en la investigación.

Un equipo internacional de expertos en ensayos clínicos ha desarrollado dos guías, ambas se centran en ensayos clínicos de búsqueda de dosis, es decir de fases tempranas. A largo plazo, este trabajo podría tener un impacto significativo en el futuro de la investigación, mejorando su calidad y aumentando la

divulgación del conocimiento científico, al mismo tiempo que mejora la atención y la seguridad del paciente.

Mejorar la seguridad del paciente y la eficiencia de los ensayos clínicos

Hay mucha variabilidad en la forma como se informan los resultados de los ensayos, pudiendo limitar su utilidad para otros investigadores, lo que podría obstaculizar el progreso médico. A la vez, los bajos estándares para la presentación de informes y los protocolos mal diseñados ponen en riesgo la seguridad del paciente y desperdician los limitados recursos.

Investigadores de la Unidad de Estadísticas y Ensayos Clínicos (CTSU) del Instituto de Investigación del Cáncer de Londres (ICR) [1], junto con expertos internacionales, lideraron el

proyecto DEFINE (*Dose-Finding Extensions*) [2]. Este esfuerzo de colaboración fue impulsado por la necesidad crítica de ofrecer orientación específica para los ensayos de búsqueda de dosis de fase temprana [3], y dio como resultado la creación de nuevas listas de verificación para los equipos de investigación. Estos estudios, comúnmente conocidos como ensayos de fase I, son fundamentales y aportan información sobre cómo una terapia nueva interactúa con el cuerpo humano. Los investigadores los utilizan para controlar de cerca los posibles efectos secundarios y establecer las dosis efectivas y seguras de la terapia en investigación.

Los ensayos de fase I representan una proporción significativa de los ensayos clínicos en curso: en un año determinado puede haber casi el doble de ensayos de fase I que de fase III. Por esta razón, es importante que los investigadores que trabajan en esta etapa del desarrollo clínico cuenten con una guía clara, tanto en entornos oncológicos como no oncológicos.

El ICR tiene experiencia significativa en esta área, ya que muchos ensayos de fase I se llevan a cabo en la Unidad de Desarrollo de Medicamentos conjunta del ICR y *The Royal Marsden NHS Foundation Trust*, incluyendo los ensayos de medicamentos descubiertos en el ICR.

Cómo buscar aportes de expertos internacionales

La primera guía, CONSORT-DEFINE, se basa en la declaración de Estándares Consolidados de Informes de Ensayos (*CONsolidated Standards of Reporting Trials* o CONSORT) de 2010. La segunda, SPIRIT-DEFINE, amplía la declaración de 2013 sobre los Elementos del Protocolo Estándar: Recomendaciones para Ensayos Intervencionistas (*Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials* o SPIRIT).

Artículos sobre CONSORT-DEFINE [4] y SPIRIT-DEFINE [5] se han publicado en el *British Medical Journal*. Van acompañados de una editorial [6] escrita por la autora e investigadora principal, la profesora Christina Yap, quien dirige el equipo de ensayos adaptativos y de fase temprana en el ICR-CTSU [7].

Aunque SPIRIT y CONSORT representan lados opuestos del proceso de investigación clínica (planificación e informes), están fuertemente conectados. Por lo tanto, los investigadores decidieron desarrollar las dos ampliaciones de las guías simultáneamente.

Para el desarrollo de las guías siguieron el marco metodológico de la Red de Mejora de la Calidad y Transparencia de la Investigación en Salud (*Enhancing Quality and Transparency of Health Research Network* o EQUATOR) [8]. Tras decidir sobre 36 elementos candidatos para la lista de verificación SPIRIT-DEFINE y 44 para la lista de verificación CONSORT-DEFINE, el equipo DEFINE llevó a cabo un proceso Delphi modificado de dos rondas. Esta técnica estructurada utiliza un enfoque sistemático e interactivo para lograr una visión consensuada por el panel multidisciplinario de partes interesadas.

En la primera ronda participaron 206 participantes de 24 países, y 151 participantes dieron su opinión en la segunda ronda. Luego, un grupo de 34 especialistas de siete países sostuvo una

reunión de consenso para discutir los resultados y determinar cuáles de los elementos que eran los candidatos más importantes para ser incluidos.

Después de la etapa final (prueba piloto de los borradores de las listas de verificación), el equipo confirmó 17 elementos nuevos y 15 modificados para SPIRIT-DEFINE, y 21 elementos nuevos y 19 modificados para CONSORT-DEFINE. Estos incluyen estrategias de dosificación, prevención de daños y características de diseño adaptativo, tales como adaptaciones provisionales y métodos estadísticos subyacentes. Estos elementos deberían ayudar a los equipos de investigación a proveer informes detallados de los diseños y resultados de los ensayos de búsqueda de dosis de fase temprana realizados en todo tipo de entornos clínicos.

“Llenar una brecha crítica en la guía”

La Dra. Olga Solovyeva de la División de Estudios Clínicos del ICR, metodóloga del ensayo DEFINE y autora de ambos artículos, dijo:

“Los ensayos tempranos de búsqueda de dosis son una parte importante del proceso de desarrollo clínico y tienen características únicas que no se abordan adecuadamente en los informes y protocolos existentes. Creemos que estamos llenando un vacío crítico en la guía.

“Mejorar la transparencia en los informes de ensayos clínicos es fundamental para el progreso científico y el bienestar público. Los informes transparentes mejoran el diseño de los ensayos, generan confianza pública, descubren conflictos de intereses y promueven el crecimiento académico. También fomentan la responsabilidad y las prácticas de investigación éticas”.

Fomentar la adopción generalizada

Las guías sólo pueden ser eficaces si se implementan y se siguen. Los investigadores decidieron estructurar las pautas DEFINE de forma similar a las conocidas pautas CONSORT 2010 y SPIRIT 2013, para que otros investigadores las pudieran usar de forma relativamente fácil y se pudieran aplicar a todos los entornos clínicos. Para maximizar el impacto de su trabajo, también impartieron varias clases magistrales que mostraban a los asistentes cómo utilizar las guías.

En una encuesta de seguimiento en línea, el 80% de los investigadores se describieron como “muy interesados” o “extremadamente interesados” en utilizar las directrices DEFINE. El equipo DEFINE está respondiendo a este interés con más clases magistrales y dos artículos que amplían la información, y escribirán otros con ejemplos prácticos para facilitar el aprendizaje de los usuarios.

En su editorial [6], la profesora Christina Yap, profesora de bioestadística de ensayos clínicos en el ICR, predice que las guías DEFINE mejorarán la calidad de los informes y, en última instancia, reducirán las ineficiencias e inconsistencias en la investigación. Al hacerlo, deberían impulsar avances fundamentales en la atención clínica.

También enfatiza que la presentación temprana de informes de ensayos clínicos de gran calidad es un aspecto fundamental para realizar investigaciones de calidad y no se debe considerar

opcional. Ella cree que juntos podemos mejorar la presentación de informes de los ensayos de búsqueda de dosis de fase temprana, garantizando que la sociedad se beneficie de la investigación clínica transformadora.

CONSORT-DEFINE fue financiado por el Programa de Investigación Metodológica MRC-NIHR. Además, el ICR-CTSU recibe financiación para infraestructura programática de *Cancer Research UK*, que ayudó a respaldar este trabajo. SPIRIT-DEFINE no recibió otra financiación.

Referencias

1. <https://www.icr.ac.uk/our-research/centres-and-collaborations/centres-at-the-icr/clinical-trials-and-statistics-unit>
2. **DEFINE (Dose-Finding Extensions) project** <https://www.icr.ac.uk/our-research/researchers-and-teams/professor-christina-yap/dose-finding-consort-extension-project>
3. Yap C, Bedding A, de Bono J, Dimairo M, Espinasse A, Evans J, Hopewell S, Jaki T, Kightley A, Lee S, Liu R, Mander A, Solovyeva

- O, Weir CJ. The need for reporting guidelines for early phase dose-finding trials: Dose-Finding CONSORT Extension. *Nat Med.* 2022 Jan;28(1):6-7. doi: 10.1038/s41591-021-01594-1
4. Yap C, Solovyeva O, de Bono J, Rekowski J, Patel D, Jaki T et al. Enhancing reporting quality and impact of early phase dose-finding clinical trials: CONSORT Dose-finding Extension (CONSORT-DEFINE) guidance *BMJ* 2023; 383 :e076387 doi:10.1136/bmj-2023-076387
5. Yap C, Rekowski J, Ursino M, Solovyeva O, Patel D, Dimairo M et al. Enhancing quality and impact of early phase dose-finding clinical trial protocols: SPIRIT Dose-finding Extension (SPIRIT-DEFINE) guidance *BMJ* 2023; 383 :e076386 doi:10.1136/bmj-2023-076386
6. Yap C. Let's make poor reporting of early phase dose finding clinical trials a thing of the past *BMJ* 2023; 383 :p2865 doi:10.1136/bmj.p2865
7. <https://www.icr.ac.uk/our-research/research-divisions/division-of-clinical-studies/icr-cts-early-phase-and-adaptive-trials>
8. Enhancing QUALity and Transparency Of health Research (EQUATOR) Network's methodological framework <https://www.equator-network.org/>

Canadá y EE UU

Canadá. Calidad y cantidad de datos que ha usado *Health Canada* para aprobar nuevos medicamentos

(Quality and quantity of data used by *Health Canada* in approving new drugs)

Lexchin, J

Front. Med., Sec. Regulatory Science, 2023; 10 <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1299239>

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2023.1299239/full> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2024; 27 (1)

Tags: estándares para regular los medicamentos, criterios para aprobar medicamentos nuevos, medicamentos huérfanos, aprobación de medicamentos huérfanos, reformas a la regulación de medicamentos

Resumen

Antecedentes: Este estudio analizó múltiples aspectos relacionados con la aprobación de medicamentos nuevos: las características de los medicamentos, la calidad y cantidad de información que *Health Canada* divulga sobre la demografía de los pacientes inscritos en los ensayos clínicos, las características del ensayo y el tipo de revisión que hace. Explora si ha hubo cambios en estas medidas entre el 1 de septiembre de 2012 y el 31 de marzo de 2022.

Métodos: Utilizando los informes anuales de *Health Canada* se generó una lista de todos los medicamentos nuevos aprobados, el tipo de revisión utilizada y las características de los medicamentos. Las categorías terapéuticas se identificaron utilizando la metodología del Centro Colaborador de Metodología de Estadísticas de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud. Se utilizaron los documentos “Resumen de la base de decisión de *Health Canada*” (*The Summary Basis of Decision of Health Canada*) para identificar los datos demográficos de los pacientes que participan en los ensayos clínicos y sus características.

Resultados: *Health Canada* aprobó 326 medicamentos nuevos para 407 indicaciones. El porcentaje de medicamentos huérfanos aprobados aumentó del 35,6 al 51,3%. El número de indicaciones por fármaco disminuyó ($p = 0,0817$) al igual que el número de ensayos pivotaes presentados por fármaco ($p = 0,0091$). El porcentaje de ensayos de fase 3 disminuyó del 76,3 % en 2012-2015 al 64,8 % en 2019-2022 ($p = 0,005$). También hubo una disminución estadísticamente significativa en el porcentaje de ensayos aleatorios, controlados y ciegos.

Las características de los ensayos clínicos con medicamentos huérfanos y el tipo de revisión utilizada fueron significativamente diferentes en comparación con los medicamentos no huérfanos. El porcentaje de ensayos que tenían información sobre el número de pacientes inscritos, el porcentaje de ensayos que proporcionaron la edad de los pacientes y el desglose por sexo aumentaron significativamente.

Conclusión: Los resultados muestran que ha habido un cambio en los estándares regulatorios, que se pueden deber a que están siendo menos rigurosos, a una adaptación al número de medicamentos huérfanos que se presentan o a una combinación de ambas razones. Al mismo tiempo, ha habido cierta mejora en la transparencia de los datos. Recientemente, *Health Canada* ha hecho una serie de reformas en la regulación de medicamentos y la gestión de ensayos clínicos. Estos cambios se deben evaluar con cuidado para asegurar que mejoran la eficacia y seguridad de los medicamentos nuevos.

EE UU. Los pacientes necesitan acceder a información esencial sobre la medicación. Una nueva norma de la FDA lo limitaría
(Patients need access to critical medication information. A new FDA rule would limit it)

John Whyte

The Hill, 24 de noviembre de 2023

<https://thehill.com/opinion/healthcare/4325878-patients-need-access-to-critical-medication-information-a-new-fda-rule-would-limit-it/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (1)

Tags: prospectos de medicamentos, prospecto electrónico de medicamentos, eliminar la información impresa, educar al paciente

Los profesionales médicos saben que cuando comparten información clara y precisa sobre la salud con los pacientes, los empoderan para tomar decisiones acertadas que les encaminen hacia una vida más sana. Educar a los pacientes sobre sus medicamentos de venta con receta es especialmente importante. Dado que millones de estadounidenses dependen de los medicamentos de venta con receta, ofrecer información eficaz sobre estos medicamentos a los pacientes es más importante que nunca.

La información sobre el medicamento que necesita el paciente figura en el folleto que se entrega en la farmacia al dispensar las recetas, e incluye datos importantes como los efectos secundarios, las instrucciones de uso y los errores más frecuentes que hay que evitar. Recibir el folleto en la farmacia permite que los pacientes interactúen con su farmacéutico, hagan preguntas y revisen la información sobre la forma correcta de tomar sus medicamentos. Para los pacientes con regímenes de prescripción complejos, tener esta información a mano puede marcar la diferencia entre mantenerse sano o acabar en urgencias.

Como antiguo regulador que trabajó en la FDA, me desconcierta que la agencia haya propuesto recientemente una norma que probablemente limitaría el acceso del paciente a esta importante información. Parece que la FDA está tratando de que el folleto esté disponible exclusivamente en un formato digital. Y aunque esto parece ser un esfuerzo de buena fe, el folleto no tiene que ser digital o impreso - debe estar en ambos formatos.

Además de ser un médico en ejercicio que trata regularmente a pacientes, trabajo como director médico en WebMD, la plataforma de educación sanitaria en línea líder en el país. No trabajaría en WebMD si no creyera en el valor de las herramientas digitales para educar a los pacientes.

Pero eso no significa que toda la información deba estar totalmente en línea. Hay una razón por la que algunos de los documentos más importantes de nuestras vidas son físicos -desde los certificados de nacimiento hasta los títulos de propiedad de los coches- y por la que las ventas de los libros impresos siguen superando ampliamente a las electrónicas. Para muchas personas, el formato impreso es mejor para transmitir información, por lo que no tiene sentido que la FDA arranque de las manos de los pacientes la información impresa que les puede salvar la vida. En un momento de desinformación descontrolada, que la FDA dijo explícitamente que iba a combatir, la FDA debería facilitar que los pacientes aprendieran acerca de sus medicamentos, no dificultarlo.

Un principio general de la práctica médica es que, al educar a los pacientes es importante conocer donde están. Mientras algunos podrían sentirse cómodos utilizando un enlace en línea para

acceder a su folleto, muchos otros pacientes mayores o pobres carecen de las habilidades tecnológicas necesarias para hacerlo.

Además, si un paciente toma varios medicamentos a la vez, puede resultar bastante difícil hacer referencias cruzadas electrónicamente. Limitarse a entregar a los pacientes un enlace digital para que lo utilicen posteriormente ignora que la mejor forma de comunicar la información de salud es en el lugar de atención, cuando es más probable que los pacientes estén interesados y absorban la información. La FDA prácticamente está generando que muchos pacientes tengan dificultades para acceder a esa información.

La FDA trató de tener esto en cuenta al exigir que los farmacéuticos imprimieran el folleto a solicitud de los pacientes. Pero se trata de una idea errónea, poco práctica y realista. De todos modos, la mayoría de los pacientes no sabrán o no recordarán que pueden pedir el folleto a su farmacéutico. De hecho, pedir el folleto no debería ser responsabilidad del paciente. Como comunidad sanitaria, es nuestro deber colectivo proporcionar a los pacientes todo lo que necesitan para mantenerse sanos, no crear nuevas barreras a la información que salva vidas.

Los propios cálculos de la FDA sobre esta norma muestran que exigir a los farmacéuticos que impriman el folleto supondría 81 millones de horas adicionales de trabajo y costaría a las farmacias US\$1.600 millones más al año. Dado que los farmacéuticos ya están sobrecargados de trabajo, esta carga adicional pondría en grave peligro la atención farmacéutica y la vida de los pacientes. Decimos que estamos comprometidos con la lucha contra el agotamiento, ¿cómo se aborda esto añadiendo más trabajo?

La norma de la FDA tiene otro problema, y es el formato del folleto en sí. En la actualidad, no hay ninguna norma para diseñar el folleto, lo que significa que muchos incluyen demasiada información, son confusos y la letra es demasiado pequeña para que se pueda leer y demasiado complicada de entender. Aunque la FDA está estandarizando el formato del folleto con esta norma, no se ha hecho ni una sola prueba con el nuevo formato para evaluar si será eficaz para educar al paciente.

Esto es extraño dada la importancia de esta información y dado que, en otras áreas, la Oficina de Promoción de Medicamentos Recetados de la FDA analizó en profundidad cómo los pacientes responden a la publicidad farmacéutica. Es muy preocupante que no estén asignando recursos similares para comprender la educación de los pacientes.

Este asunto puede parecer trivial, pero no nos equivoquemos: afectará a miles, sino millones, de personas. Una de cada cuatro hospitalizaciones y más de 125.000 muertes al año son consecuencia de errores de medicación o interacciones adversas entre medicamentos. Al limitar el acceso a información crítica

sobre los medicamentos, la FDA puede aumentar inadvertidamente estas cifras.

Todos en la FDA, incluido el Comisionado Robert Califf, hacen un trabajo increíble para que nuestra nación sea más segura y saludable. Pero la norma propuesta recientemente está seriamente fuera de lugar porque no se basa en una comprensión del proceso

por el que los pacientes reciben los medicamentos y sus interacciones con la farmacia.

La misión de la FDA es centrarse en lo que requieren los pacientes, pero esta nueva norma abandona esa misión al limitar el acceso de los pacientes a información crítica. La FDA debería proteger la información impresa sobre medicamentos para todos los pacientes de Estados Unidos.

El proceso de aprobación de medicamentos genéricos por la FDA

Saludbydiaz, 8 enero, 2024

<https://saludbydiaz.com/2024/01/08/el-proceso-de-aprobacion-de-medicamentos-genericos/>

Hablando con Ted Sherwood, Director, Oficina de Operaciones Regulatorias, Oficina de Medicamentos Genéricos (en inglés OGD, Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER))

Nota: Esta conversación del CDER con Ted Sherwood se actualizó en 2022 para reflejar el progreso de OGD y las actividades actuales.

Los medicamentos genéricos son copias de medicamentos recetados innovadores o de marca y representan alrededor del 90 por ciento de las recetas en los Estados Unidos. Los medicamentos de marca deben demostrar su seguridad y eficacia a través de programas de investigación y desarrollo costosos y que requieren mucho tiempo, incluidos estudios clínicos. Los desarrolladores de medicamentos genéricos no tienen que repetir estos estudios, lo que da como resultado programas de desarrollo mucho menos costosos y un acceso más asequible a los tratamientos para muchos pacientes y consumidores.

La FDA exige que una compañía de medicamentos genéricos produzca datos suficientes para demostrar que puede fabricar un medicamento que pueda sustituir adecuadamente al producto de marca. El desafío del fabricante de medicamentos genéricos es demostrarle a la FDA que su medicamento genérico se puede sustituir por un medicamento de marca que haya demostrado ser seguro y eficaz. Mientras tanto, el desafío de la FDA es revisar cuidadosamente esos datos para garantizar que demuestren lo mismo.

Veamos cómo ambos hacen su trabajo.

¿Qué tipo de datos envían las compañías de medicamentos genéricos a la FDA?

Hay varios tipos de datos que las empresas genéricas deben enviarnos para su revisión y evaluación. Por un lado, es fundamental que los datos muestren el proceso de fabricación: cómo se elaborará el medicamento genérico combinando el ingrediente activo, que realmente proporciona el tratamiento, y los ingredientes inactivos. Estos datos nos permiten saber si el fabricante puede fabricar de manera confiable un producto de alta calidad.

La empresa también debe demostrar que su producto genérico se comportará de la misma manera en los pacientes que el producto de marca. Para demostrar esto, a menudo se requiere que la compañía realice estudios con voluntarios humanos que toman tanto productos farmacéuticos de marca como genéricos. La

FDA compara los datos de estos ensayos para validar que el medicamento genérico es seguro, eficaz y puede sustituirse por el producto de marca. Los pacientes deberían poder tomar el medicamento de marca un día y el medicamento genérico otro día y recibir el mismo efecto del tratamiento.

Básicamente, los fabricantes tienen que demostrar que el ingrediente activo es el mismo que el del medicamento de marca que se está copiando. Los fabricantes también deben demostrar que la cantidad correcta del ingrediente activo llega al lugar del cuerpo donde tiene efecto, y que cualquier ingrediente inactivo utilizado es seguro. Las empresas deben demostrar que el medicamento no se deteriorará con el tiempo, que el fabricante puede producir el mismo medicamento cada vez y que el etiquetado es el mismo que el del medicamento de marca.

¿Cuál es el papel de la FDA una vez que los datos de los medicamentos genéricos se envían para su revisión?

Los profesionales de la salud y los científicos de la FDA con una amplia gama de experiencia trabajan juntos para garantizar que cada medicamento genérico sea seguro, eficaz, de alta calidad y sustituible al medicamento de marca. Examinamos minuciosamente los datos que envía la compañía de medicamentos genéricos y evaluamos la información que nuestros investigadores obtienen mientras inspeccionan las instalaciones de prueba y fabricación relacionadas. Con estas revisiones, los pacientes pueden tener confianza en el medicamento genérico que están tomando.

Una vez que se aprueba un medicamento genérico, los fabricantes deben informarnos de cualquier problema y efecto adverso grave para la salud para su evaluación.

Inspeccionaremos periódicamente las plantas de fabricación y continuaremos monitoreando la calidad de los medicamentos. Y evaluamos cualquier cambio propuesto al medicamento genérico después de su aprobación. Los cambios importantes requieren la revisión y aprobación de la FDA antes de que el medicamento genérico modificado se entregue a los pacientes.

¿Por qué las empresas no pueden llevar al mercado un medicamento genérico de marca inmediatamente después de que se apruebe el medicamento de marca?

Cuando se aprueba, el medicamento de marca a menudo recibe patentes y otras protecciones. El período de protección de la patente le da tiempo a la compañía farmacéutica de marca para recuperar el costo de descubrir y desarrollar el medicamento.

¿Cuándo puede una empresa empezar a comercializar un medicamento genérico una vez que recibe la aprobación?

Después de que la FDA aprueba un medicamento, el titular de la solicitud toma la decisión final sobre cuándo comercializarlo. Las consideraciones comerciales y de otro tipo pueden afectar la rapidez con la que un genérico esté disponible.

¿Cómo reducen los medicamentos genéricos el costo general de los medicamentos en los EE. UU.?

Por lo general, a medida que la FDA aprueba más genéricos de un medicamento de marca, el costo baja. Generalmente, varios medicamentos genéricos para el mismo producto crean competencia en el mercado. Un solo competidor genérico puede dar lugar a reducciones de precios del 30%, mientras que cinco genéricos competidores se asocian con caídas de precios de casi el 85%. Según datos de IQVIA, los medicamentos genéricos ahorraron al sistema de atención médica de EE. UU. 2,2 billones de dólares entre 2009 y 2019.

¿Cuál es el tiempo promedio entre la presentación y la aprobación de la solicitud de medicamento genérico?

Depende de la complejidad del medicamento y de lo completa que sea la solicitud. Algunos genéricos de medicamentos prioritarios (medicamentos que el CDER de la FDA ha determinado que son importantes para la salud pública) han sido aprobados en seis meses o menos. Otras veces, pueden ser necesarias varias revisiones de la solicitud y varios ciclos de revisión antes de que una solicitud cumpla con nuestros rigurosos estándares de aprobación.

Debido a su complejidad, algunos genéricos son más difíciles de desarrollar para los solicitantes y la FDA tarda más en revisarlos. Los ejemplos incluyen medicamentos que incluyen un dispositivo, como plumas autoinyectoras; medicamentos dermatológicos que se administran sobre la piel; o medicamentos que se inhalan por la nariz. Estos medicamentos, conocidos como genéricos complejos, requieren investigaciones y datos más complejos para garantizar que sean iguales a los medicamentos de marca. Debido a la dificultad que implica el desarrollo de estos productos complejos, la FDA ha implementado varios esfuerzos mejorados para garantizar que los solicitantes tengan la información científica y regulatoria más reciente que necesitan para cumplir con los estándares de aprobación de la FDA y, en última instancia, mejorar el acceso de los pacientes a estos importantes tratamientos.

Por ejemplo, la FDA publica Guías Específicas de Productos (en inglés *Product-Specific Guidances* PSG) que describen el pensamiento de la agencia sobre las expectativas científicas para medicamentos genéricos específicos, incluidos los genéricos complejos. Estos PSG tienen como objetivo ayudar a la industria a agilizar el proceso de desarrollo y evaluación para que, en última instancia, puedan llegar al mercado más genéricos. A través de estas directrices, así como de talleres científicos, comunicaciones con desarrolladores de medicamentos genéricos y otros esfuerzos, la FDA está trabajando para maximizar el uso

de su vía de aprobación de medicamentos genéricos para medicamentos genéricos.

Los tiempos de aprobación más rápidos también ayudan a que muchos medicamentos genéricos obtengan la aprobación tan pronto como expiren las protecciones de patente y exclusividad. Debo agregar que todos los genéricos, incluidos los que tienen tiempos de aprobación más rápidos, deben cumplir con los rigurosos estándares de aprobación de la FDA.

¿Qué pueden hacer las empresas para reducir los tiempos de aprobación de genéricos?

Las empresas pueden estudiar las directrices apropiadas de la FDA, incluidas las PSG, antes de desarrollar su producto o enviarnos su solicitud. Las empresas también pueden solicitar reuniones con la FDA para hacer preguntas al principio del proceso de desarrollo del medicamento o durante el proceso de revisión de la solicitud.

Si aún quedan dudas, las empresas pueden aprovechar el proceso de correspondencia controlada para confirmar su camino a seguir. Luego, deben asegurarse que presentan una solicitud que contiene toda la información necesaria para demostrar que el medicamento genérico es seguro, eficaz, de alta calidad y sustituible por el de marca. Además, las empresas pueden asegurarse de que sus instalaciones y contratistas estén al día con la FDA.

Si las empresas siguen los pasos para la aprobación que la FDA ha descrito, pueden reducir los tiempos de revisión y aprobación de sus medicamentos genéricos. Como resultado, habrá más medicamentos genéricos disponibles para los pacientes. Estamos tomando medidas durante la fase de revisión para ofrecer más información a las empresas antes y durante el período de revisión de solicitudes, para reducir los tiempos de aprobación, mientras trabajamos para que el público tenga medicamentos genéricos que sean alternativas seguras y, efectivas y sustituibles de los medicamentos originales.

¿Cómo se priorizan las revisiones?

Damos prioridad a las revisiones de ciertos productos, como productos que tienen escasez, posibles primeros genéricos y productos relacionados con emergencias de salud pública, monitoreando las cuestiones legales que afectan la competencia genérica, determinando la fecha más temprana en que un primer genérico podría ser elegible para aprobación, y ayudando a garantizar que las aprobaciones sean lo más oportunas posible.

¿Cómo han impactado las enmiendas la Ley Generic Drug User Fee (GDUFA) a las tarifas para usuarios de medicamentos genéricos en los tiempos de aprobación?

GDUFA nos proporciona recursos adicionales que nos ayudan a dotar de personal adecuado a nuestro programa, lo que puede reducir el tiempo para revisar los productos farmacéuticos genéricos. Hemos visto caer los tiempos de aprobación desde que comenzó GDUFA en 2012.

Preservar la competencia oportuna de medicamentos genéricos con legislación sobre "etiquetas reducidas"*(Preserving Timely Generic Drug Competition with Legislation on "Skinny Labeling")*

Tu, S.S. and Kesselheim, A.S.

Clin Pharmacol Ther, 2024; 115 (1): 22-24. <https://doi.org/10.1002/cpt.3075><https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.3075>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Propiedad Intelectual* 2024; 27 (1)**Tags: facilitar el acceso a medicamentos baratos, etiquetas reducidas de medicamentos****Resumen**

Las patentes impiden la entrada de medicamentos genéricos. Las empresas de marca registran nuevas patentes de "método de uso" para fármacos antiguos, con el objetivo de impedir la entrada de

genéricos. El Congreso abordó este problema mediante la creación de la vía de la "etiqueta reducida (*Skinny label*)", que permite a las empresas de genéricos utilizar la etiqueta del medicamento para indicar que el medicamento antiguo sólo se puede utilizar para usos no patentados. Esta vía está ahora en peligro debido a un reciente caso judicial. Este documento expone los problemas y sugiere posibles soluciones legislativas.

Montelukast. 'Una crisis de salud mental que nadie reconoce': el caso del fármaco Singulair[Christina Jewett](#) y [Benjamin Mueller](#)*The New York Times*, 17 de enero de 2024<https://www.nytimes.com/es/2024/01/17/espanol/singulair-montelukast-asma-alucinaciones.html>Editado por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Un medicamento contra el asma, que ya está disponible como genérico, y sigue siendo utilizado por millones de personas en EE UU, incluso después de que miles de pacientes y decenas de estudios hayan descrito sus riesgos.

A principios de 2020, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) respondió a décadas de crecientes preocupaciones sobre un medicamento que solía recetarse para el asma y las alergias que contenía una fuerte advertencia en la etiqueta del fármaco que avisaba de que podía provocar agresividad, agitación e incluso pensamientos suicidas.

La etiqueta de la agencia, dirigida principalmente a los médicos, debía alertar sobre Singulair, un medicamento de 25 años de antigüedad también conocido por su nombre genérico, montelukast. Pero apenas hizo mella en su uso: en 2022, el fármaco se seguía recetando a 12 millones de personas en EE UU.

Los niños son los más vulnerables a los efectos nocivos del fármaco y, aunque su uso en menores disminuyó, 1,6 millones de ellos seguían tomándolo, incluido el hijo de Nicole Sims. Ella no tenía ni idea de por qué, a los 6 años, su hijo había empezado a tener pesadillas y alucinaciones en las que veía una mujer en la ventana. Cuando le dijo que quería morir, Sims, desesperada, buscó respuestas en internet.

Fue entonces cuando se enteró de la advertencia de la FDA. También encontró en Facebook un grupo de apoyo para personas que habían experimentado los efectos secundarios del medicamento, que contaba con 20.000 miembros. Los miembros del grupo relataron efectos perturbadores que lograron vincular con el fármaco con la ayuda de sus compañeros, no de sus médicos.

"Esta es una crisis de salud mental que nadie reconoce", dijo Anna Maria Rosenberg, administradora del grupo.

La forma en que la FDA gestionó Singulair es un ejemplo de las lagunas sistémicas en las medidas que la agencia toma para

abordar los problemáticos efectos secundarios de medicamentos aprobados hace mucho tiempo, así como las advertencias al público en general y a los médicos cuando surgen problemas serios. La agencia había notificado a los grupos de médicos la inclusión de una advertencia en la etiqueta en 2020, conocida como "recuadro negro de advertencia" (el nivel de mayor urgencia), pero no había exigido que los médicos se informaran sobre los efectos secundarios del fármaco.

En 1998, los reguladores federales al principio desestimaron la evidencia que surgió durante el proceso de aprobación sobre el potencial del fármaco para afectar al cerebro y no revisaron su evaluación hasta dos décadas después. La FDA tardó en alertar al público cuando aparecieron informes de problemas psiquiátricos, lo que puso de manifiesto las deficiencias de un sistema de control de fármacos que deja que recaiga en los fabricantes la responsabilidad de notificar los problemas.

Los mismos reguladores federales pueden no ser conscientes de la magnitud de un problema: la FDA descubrió hace casi una década que Merck, el fabricante de Singulair, había recibido miles de informes más que la agencia o que sus contrapartes acerca de los efectos secundarios del medicamento. Y tras el sonado suicidio de un adolescente en 2007, la FDA no llegó a obligar a Merck a realizar estudios más rigurosos y costosos que podrían haber aclarado la frecuencia de las reacciones adversas.

La prescripción del fármaco se ha mantenido en niveles elevados, lo que ha suscitado dudas sobre si la alerta llegó a suficientes médicos y pacientes, que muchas veces no leen la letra pequeña del folleto del medicamento.

Muchos médicos apoyan la disponibilidad del fármaco y consideran suficientes las advertencias existentes. Pero los investigadores están cada vez más alarmados por sus efectos, sobre todo en los niños, y por lo que consideran un fracaso de la FDA a la hora de informar a los médicos o de determinar cuántos han resultado perjudicados.

“¿Cuáles son los grandes estudios que nos dicen con qué frecuencia ocurre? No hay ninguno”, dijo Thomas Moore, del Centro Johns Hopkins para la Seguridad y Eficacia de los Medicamentos, que ha [seguido durante mucho tiempo](#) los informes de los efectos psiquiátricos del montelukast. “Se trata de un problema estructural”.

Reshma Ramachandran, profesora adjunta de la Universidad de Yale y médica familiar, dijo que la advertencia no había llegado a los canales que los médicos siguen y que la agencia “tiene que hacer mucho más en términos de comunicación directa a los médicos, y deben de usar canales más ágiles”.

El recuadro de advertencia del Singulair

La FDA agregó un recuadro negro de advertencia a Singulair en 2020.

WARNING: SERIOUS NEUROPSYCHIATRIC EVENTS
Serious neuropsychiatric (NP) events have been reported with the use of SINGULAIR. The types of events reported were highly variable, and included, but were not limited to, agitation, aggressive depression, sleep disturbances, suicidal thoughts and behavior (including suicide). The mechanisms underlying NP events associated with SINGULAIR use are currently not well understood [see Warnings and Precautions (5.1)].
Because of the risk of NP events, the benefits of SINGULAIR may not outweigh the risks in some patients, particularly when the symptoms of disease may be mild and adequately treated with alternative therapies. Reserve use of SINGULAIR for patients with allergic rhinitis who have an inadequate response or intolerance to alternative therapies [see Indications and Usage (1.3)]. patients with asthma or exercise-induced bronchoconstriction, consider the benefits and risks before prescribing SINGULAIR.
Discuss the benefits and risks of SINGULAIR with patients and caregivers when prescribing SINGULAIR. Advise patients and/or caregivers to be alert for changes in behavior or new NP symptoms when taking SINGULAIR. If changes in behavior are observed, or if new NP symptom or suicidal thoughts and/or behavior occur, advise patients to discontinue SINGULAIR and contact a healthcare provider immediately [see Warnings and Precautions (5.1)].

Fuente: Organon

En busca de respuestas

Al emitir la advertencia en marzo de 2020, la FDA exigió a los farmacéuticos que entregaran una guía del medicamento y añadieran la advertencia, con una delgada línea negra como borde, a la etiqueta del medicamento. La agencia también envió una alerta de seguridad a los suscriptores de correo electrónico, señaló la advertencia a decenas de grupos profesionales y de pacientes y publicó un artículo en una revista médica [sobre sus motivos](#).

Pero no ejerció sus facultades para exigir una [vigilancia de los efectos secundarios](#) ni la capacitación de los médicos. Pocas veces se prohíbe totalmente la venta de medicamentos aprobados con efectos secundarios conocidos.

Aunque los investigadores observan indicios que apuntan a una relación entre el fármaco y los efectos secundarios psiquiátricos, los estudios varían significativamente en cuanto a la frecuencia con la que aparecen o, en algunos casos, en cuanto a si aparecen o no. Los informes incluyen una amplia gama de efectos psiquiátricos, lo que dificulta precisar la causa.

En el cálculo de riesgos y beneficios del montelukast, la agencia sopesó sus riesgos psiquiátricos en relación con su amplio uso en el tratamiento del asma, que en muchos pacientes puede ser mortal.

Los funcionarios de la FDA dijeron que habían tomado las medidas pertinentes. En una entrevista, los funcionarios dijeron que había una serie de informes convincentes sobre los problemas psiquiátricos que parecían estar relacionados con el

fármaco y que el recuadro negro de advertencia estaba diseñado para generar mayor conciencia sobre ello.

La agencia sigue [analizando las notas](#) de las historias clínicas electrónicas en busca de pistas sobre los efectos secundarios, y los funcionarios afirmaron que “la agencia sigue vigilando e investigando esta importante cuestión”. Pero quizás no sea posible determinar con precisión los riesgos: se necesitaría un gran estudio para captar sucesos como los suicidios, que siguen siendo muy poco frecuentes, según Sally Seymour, directora de la división de medicamentos pulmonares de la FDA.

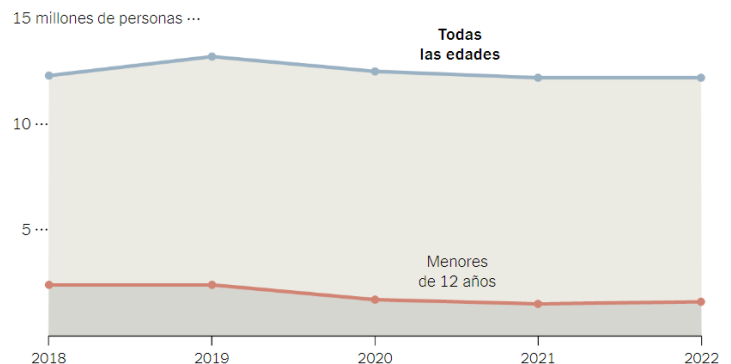
Ante las reiteradas preocupaciones, los investigadores, incluidos algunos de la FDA, han vuelto a los estudios básicos con animales para a los posibles efectos del montelukast en el cerebro, una búsqueda que podría tardar una década en completarse.

Merck, que ha ganado miles de millones de dólares con la venta del medicamento, lo cedió en 2021 a la empresa Organon. Merck remitió comentarios a Organon, pero en una presentación judicial de abril de 2023 negó “un vínculo significativo entre Singulair y los eventos neuropsiquiátricos”.

Organon dijo en un comunicado que la empresa había transmitido la información adecuada a los pacientes y proveedores de salud sobre los riesgos y beneficios del medicamento. “Nada es más importante para Organon que la seguridad de nuestros medicamentos y de las personas que los utilizan”, afirmó la empresa. Otras empresas de genéricos también venden el medicamento.

Recetas de Singulair

Más de 12 millones de personas en Estados Unidos obtienen al menos una receta de Singulair o montelukast cada año.



Por The New York Times | Fuente: Komodo Health

La advertencia se añadió antes de que el hijo de Sims empezara a hablar de oír voces aterradoras y ver paredes que parecían derretirse. De haberlo sabido, Sims hubiera dejado de darle el medicamento de inmediato.

Ashley Bracken también desearía que el médico alergólogo que veía a su familia en Utah le hubiera avisado del recuadro negro de advertencia.

La hija de Bracken, Genevieve, tomaba el medicamento desde los 7 años y comenzó a deprimirse cada vez más después de que un médico aumentó la dosis a la de adulto en abril de 2021,

cuando tenía 13 años. Al principio, su madre atribuyó el lavado de manos obsesivo de su hija a la pandemia y sus cambios de humor a la angustia adolescente.

Bracken dijo que vio por primera vez una lista de los efectos secundarios del medicamento, que incluyen el trastorno obsesivo-compulsivo, en una captura de pantalla del teléfono de Genevieve de octubre de 2021.

Ella y su esposo habían estado buscando alguna pista de por qué la adolescente, entonces de 14 años, se había suicidado días antes de la Navidad de ese año. La advertencia de la FDA incluía el suicidio, aunque la agencia ha dicho que ningún estudio ha evaluado el riesgo de manera concluyente. El médico familiar rechazó una solicitud de entrevista.

“Nos sentimos horrible”, dijo Bracken. “En ese momento buscábamos respuestas, porque no podíamos entender lo que había hecho mi hija”.

Anécdotas del Singulair

Extractos de testimonios presentados a la FDA en 2022 ante una reunión de expertos que estudiaban cómo montelukast afectaba al cerebro.

“En abril comenzaron las voces. Pensé que me estaba volviendo loco. Miraba alrededor de la habitación y sabía que escuchaba una voz incluso cuando no había nadie allí. Empezó a decirme que cerrara las ventanas. O simplemente me decía palabras sueltas insultándome (p*ta, idiota, perdedor). En ese momento me retraí aún más sin saber qué hacer. Dormía durante días seguidos, solo para evitar la voz. ... El día que me dijo que me hiciera daño con un cuchillo dejé de tomar Singulair... Al cabo de una semana noté que la voz había desaparecido”.

“Preocupada por nuestro hijo, busqué en Google sobre psicosis en niños pequeños. Mientras intentaba descifrar la situación, mi hijo empezó a perder la esperanza, tras grandes arrebatos explosivos. Si no negaba por completo un arrebato (literalmente no recordaba nada sobre ellos), estaba tan angustiado que decía que estaba demasiado asustado y que no quería vivir. Golpeaba la cabeza contra la pared y encontré cuchillos de cocina debajo de su almohada; afortunadamente, solo podía acceder a los cuchillos para untar mantequilla. Todo con solo tres años”.

“Y luego llegaron las frases. Él decía: “No valgo nada”. “Soy muy estúpido”. “Todo sería mejor si no estuviera aquí”. Se obsesionó con la muerte. Siempre me hacía preguntas sobre la muerte. Me dijo que no creía que debía estar vivo. A los 7 años intentó quitarse la vida. Tuve que forcejear con mi hijo de 7 años mientras peleábamos por un cuchillo que agarró en la cocina. Tuve que sujetarlo mientras gritaba incontrolablemente que ya no quería seguir vivo. A LOS 7 AÑOS”.

Ventas en aumento, preocupaciones crecientes

Singulair, un medicamento que la FDA aprobó en 1998, no tardó en convertirse en un éxito de ventas. Con un mercado de 25 millones de personas asmáticas y alérgicas, los representantes de ventas abarrotaron los consultorios. Promocionaban el fármaco como una alternativa diaria a los corticosteroides inhalados, considerados más eficaces, pero también más engorrosos.

Singulair se vendía en una presentación de pastillas masticables sabor cereza para niños.

Surgen problemas en Merck: [en una demanda de 2008](#), un informante interno afirmó que la empresa pagaba a los médicos de manera indebida para que recetaran medicamentos, incluyendo Singulair, y que el fármaco “provoca agresividad y problemas de déficit de atención” en los niños. Merck [llegó a un acuerdo sobre las demandas](#), en gran parte relacionadas con otros fármacos, y no admitió haber cometido ningún delito.

Efectos secundarios de Singulair

Las personas que toman el medicamento tienen 30 veces más probabilidades de reportar un comportamiento anormal o agresión en comparación con quienes toman otros fármacos.



Por The New York Times | Fuente: Ryogo Umetsu et al., *Frontiers in Pharmacology*. Datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA, 2004-18.

Merck promocionó el medicamento entre los padres y, en 2009, [se asoció](#) con la celebridad de televisión Jo Frost, conocida como “Supernanny” en los programas de telerrealidad. Merck, que también fabrica un inhalador para el asma, financió a la Academia Estadounidense de Pediatría para formar a los médicos en el diagnóstico y la prescripción del asma, según informó una [filial de Fox](#) en 2010 (una filial de la NBC también informó [sobre problemas con](#) el medicamento).

El medicamento, un éxito mundial, le haría ganar a Merck alrededor de US\$50.000 millones, según un análisis reciente de [Reuters](#) de la controvertida historia del medicamento.

En 2007, sus posibles desventajas llamaron la atención de todo el mundo cuando Elizabeth Little, senadora del estado de Nueva York, se puso en contacto con la FDA acerca de un adolescente de 15 años que tomaba Singulair y que se sentía desesperanzado y ansioso, según muestran los registros de la agencia. El adolescente se suicidó 17 días después de empezar a tomar el medicamento.

En lugar de ordenar nuevos estudios de Singulair, la FDA permitió que Merck [revisara los ensayos existentes](#). La empresa concluyó en 2009 que esos ensayos no estaban diseñados para identificar problemas psiquiátricos o suicidios, y que se habían observado pocos. Ese mismo año, la FDA revisó los informes sobre efectos secundarios, lo que llevó a Merck a añadir a la etiqueta advertencias sobre alucinaciones, hostilidad, ansiedad y suicidio.

Desde 2019, la FDA ha documentado 82 suicidios de personas que tomaban montelukast. También se ha vinculado a más de 500 intentos de suicidio con el medicamento en informes no verificados que se han presentado a la agencia. Los problemas despertaron interés en todo el mundo. Los investigadores que analizaron los informes de efectos secundarios enviados a la Organización Mundial de la Salud en 2015 [descubrieron](#) índices muy elevados de ansiedad y comportamiento suicida entre los niños que tomaban montelukast, un hallazgo que los investigadores consideraron “impactante” en niños pequeños.

Este tipo de estudios basados en informes voluntarios pueden identificar problemas, pero no precisar con qué frecuencia aparecen. Las investigaciones que intentan hacerlo utilizando historiales médicos más detallados son dispares. Los estudios sobre [adultos mayores](#) y [veteranos del ejército estadounidense](#), además de un [estudio de la FDA](#) sobre depresión y suicidio, hallaron pocos problemas.

Algunos médicos citan esos estudios para argumentar que la advertencia de la FDA en 2020 era suficiente. Dijeron que montelukast seguía siendo muy recetado porque trataba el asma y las alergias al mismo tiempo, sin efectos secundarios para algunas personas. El fármaco facilita la respiración al suprimir la inflamación de las vías respiratorias.

“Algunos estudios encuentran un mayor riesgo, y otros, no”, dijo John Kelso, un alergólogo de la Clínica Scripps en San Diego.

Algunas revisiones continúan encontrando problemas. Un [estudio de 2021](#) sobre datos de salud coreanos reveló que los adultos mayores que tenían asma y luego desarrollaron problemas psiquiátricos tenían un 70% más de probabilidades de haber tomado medicamentos con montelukast y similares que los que no lo habían hecho. Los adultos más jóvenes en Dinamarca a quienes se les recetó el medicamento tuvieron un 38% más de probabilidades de necesitar en poco tiempo tratamiento psiquiátrico o medicamentos para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, encontró [un estudio de 2023](#).

Incluso este tipo de informes “observacionales” pueden estar sesgados por las características únicas de las personas que toman un medicamento, dijo Moore, de Johns Hopkins.

Aun así, afirmó que otras evidencias daban a entender que el medicamento estaba causando los problemas: surgen en niños sin antecedentes psiquiátricos. Desaparecen cuando se suspende el medicamento. Suelen regresar si se reinician las dosis.

Sigue siendo poco probable descifrar qué tan comunes son los problemas, afirmó Daniel Benjamin, investigador de la Universidad de Duke que ayuda a distribuir los escasos fondos federales asignados al estudio de los medicamentos pediátricos más antiguos.

“Hay un tsunami de medicamentos que realmente no sabemos qué le están haciendo a los niños”, dijo.

El fármaco dirigido a las vías respiratorias llega al cerebro

El escrutinio de montelukast por parte de la FDA ha sacado a la luz nueva información y ha aportado una nueva perspectiva a los datos más antiguos.

En los registros de la aprobación del medicamento en 1998, la agencia dijo que solo una cantidad “mínima” del fármaco pasó al cerebro, aunque sus datos mostraron niveles persistentes en el cerebro de una rata 24 horas después de una dosis. Esa siguió siendo su postura durante décadas.

La agencia revirtió esa conclusión en 2020. Citó un [estudio de 2015](#) —el cual destacó los datos de la agencia de hace 25 años— diciendo que mostraba una penetración “significativa” de la barrera hematoencefálica en ratas. La agencia [concluyó](#) nuevamente que “montelukast podría actuar directamente sobre las células del cerebro” en ratas y actualizó la etiqueta del medicamento en 2020.

La FDA también ha tenido problemas para determinar cuántos pacientes sufrieron daños.

En 2014, cuando Merck buscó sin éxito la autorización para poder vender Singulair sin receta, los registros de la FDA [de una reunión de supervisión](#) mostraron que Merck tenía datos sobre unos 46.500 casos de eventos adversos. Los funcionarios estadounidenses y la Organización Mundial de la Salud solo sabían de 14.000.

Aunque Merck no estaba obligada a reportar efectos secundarios no graves o los que figuran en la etiqueta que ocurren fuera de Estados Unidos, la agencia señaló que las cifras de los reguladores eran “aun así mucho menores” que las de Merck.

La extensión de los problemas siguió siendo urgente para los líderes del grupo de Facebook, el cual en 2017 instó a la FDA a considerar un recuadro negro de advertencia. Eso condujo a una emotiva audiencia en 2019.

Una madre de Massachusetts testificó que cuando le aumentaron la dosis a su hija de 12 años, esta comenzó a escuchar voces que le decían que se hiciera daño; soñaba con personas torturadas y decapitadas.

Una madre de Wisconsin dijo que su hijo, de 11 años, soñó que asesinaban a su familia. Una madre de Arizona dijo que su hijo de 7 años desarrolló tics severos, un problema que [un estudio francés](#) ha vinculado al medicamento.

Meses después, la FDA anunció el recuadro negro de advertencia y comenzó a realizar estudios sobre las interacciones del fármaco con el cerebro.

‘Dejar este medicamento solo para los adultos’

Otros científicos también han estado [examinando](#) el efecto del medicamento en el sistema nervioso central y su potencial para acumularse en el cerebro.

Un estudio sueco [encontró que](#) los ratones que tomaron el medicamento durante dos semanas tuvieron un crecimiento celular deficiente en el hipocampo, una región del cerebro crítica para la memoria y el aprendizaje. Un [estudio realizado en](#)

[2022](#) en Portugal encontró niveles alterados de dopamina y serotonina en ratas, así como defensas reducidas contra el estrés, dijo Gonçalo Justino, investigador de bioquímica de la Universidad de Lisboa.

Justino dijo que le perturbaba la gran cantidad de estudios de caso, en la literatura médica, sobre niños angustiados. Dado el grado de daño causado a algunos niños, dijo, los médicos deberían “dejar este medicamento solo para los adultos”.

Marc Flajolet, neurocientífico de la Universidad Rockefeller, dijo que la evidencia que da a entender que el medicamento podría afectar el cerebro en desarrollo significa que “probablemente, lo más seguro en este momento sea no usarlo en niños hasta que sepamos más”.

Otros investigadores han analizado la [interacción del fármaco con los genes](#) o discutido su potencial para [liberar toxinas](#) o [acumularse](#) en el cerebro, especialmente en niños.

Los padres de niños que han tenido problemas con el medicamento instan a tener precaución.

En Tennessee, el hijo de Nicole Sims, que ahora tiene 8 años, lleva casi dos años sin consumir el medicamento. Sus dibujos de demonios de ojos rojos dieron paso a dibujos de un niño sonriente pescando bajo el sol.

A Sims todavía le preocupan los signos persistentes de depresión. Después de lo que parecieron ser días fantásticos, el niño suele comentar: “No fue divertido”. Pocos estudios examinan si existen efectos a largo plazo.

Bracken dijo que ella y su esposo supieron más sobre el estado mental de su hija después de su muerte. Su nota de suicidio hacía referencia a “voces fuertes”. Algunos mensajes de texto a amigos mencionaban pesadillas.

Bracken dijo que le gustaría que se redujera la prescripción a los niños y, si esto continúa, que hubiera una comunicación obligatoria sobre los riesgos.

“¿Sobre quién recae esto?”, preguntó. “¿Por qué soy yo, tras perder a mi hija, la que siente la necesidad de crear un PowerPoint y presentárselo a los médicos para salvar vidas?”

La FDA emite cartas de advertencia a compañías que comercializan colirios no aprobados

FDA, 12 de septiembre de 2023

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-emite-cartas-de-advertencia-companias-que-comercializan-productos-de-gotas-para-los-ojos-no>

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) ha emitido cartas de advertencia a ocho compañías por fabricar o comercializar productos farmacológicos oftálmicos no aprobados que infringen la ley federal. Estas cartas de advertencia forman parte del esfuerzo continuo de la agencia por proteger a las personas de productos oftálmicos potencialmente perjudiciales.

Las gotas para los ojos a las que se refieren en las ocho cartas de advertencia se comercializan ilegalmente para tratar afecciones como la conjuntivitis, las cataratas, el glaucoma, entre otras. Algunas de las cartas de advertencia de la FDA también mencionan a las compañías involucradas en cuestiones de calidad relacionadas con la esterilidad del producto.

La FDA está particularmente preocupada porque estos productos farmacológicos oftálmicos no aprobados y comercializados ilegalmente representan un mayor riesgo de daño para los usuarios ya que los medicamentos aplicados en los ojos evaden algunas de las defensas naturales del cuerpo. Las etiquetas de algunos de estos productos para los ojos indican la presencia de plata, que puede estar caracterizada como sulfato de plata o argenta. El uso a largo plazo de medicamentos que contienen plata puede hacer que algunas áreas de la piel y otros tejidos del cuerpo, incluidos los tejidos en el ojo, adquieran una tonalidad gris o gris azulado de forma permanente, lo que se denomina “argiria.” Además, los medicamentos no aprobados que afirman curar, tratar o prevenir afecciones graves pueden hacer que los consumidores retrasen o interrumpan los tratamientos médicos que se han determinado como seguros y eficaces mediante el proceso de revisión de la FDA.

“La FDA se compromete a garantizar que los medicamentos que se usan sean seguros, eficaces y de alta calidad. Cuando identificamos medicamentos no aprobados que se comercializan ilegalmente y fallas en la calidad de los medicamentos que plantean posibles riesgos, la FDA trabaja para notificar a las compañías involucradas sobre las infracciones”, explicó Jill Furman, directora de la Oficina de Cumplimiento del Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA. “Continuaremos investigando gotas para los ojos potencialmente perjudiciales y trabajaremos para garantizar que los productos ilegales se mantengan lejos de los estantes de las tiendas.”

La agencia emitió cartas de advertencia a las siguientes compañías:

- [Boiron Inc.](#)
- [CVS Health](#)
- [DR Vitamin Solutions](#)
- [Natural Ophthalmics, Inc.](#)
- [OcuMed LLC](#)
- [Similasan AG/Similasan USA](#)
- [TRP Company, Inc.](#)
- [Walgreens Boots Alliance, Inc.](#)

Los consumidores que actualmente usan las gotas para los ojos incluidas en estas cartas de advertencia deben consultar con su profesional de atención médica. La FDA invita a los consumidores y profesionales de atención médica a informar cualquier reacción adversa al [programa MedWatch](#) de la agencia.

La FDA ha solicitado a las compañías que respondan en un período de 15 días posteriores a la recepción de las cartas, indicando cómo corregirán las infracciones. Si no se corrigen las

infracciones de inmediato, la FDA puede iniciar acciones legales, incluida la incautación de productos y/o una orden judicial que exija a una compañía dejar de fabricar y distribuir un producto no aprobado. Además, la agencia ha puesto a algunas de estas compañías en [alerta de importación](#) para ayudar a evitar que sus productos ingresen en EE UU y lleguen a los consumidores.

La investigación de la FDA sobre los productos oftalmológicos está en curso, y la agencia puede tomar medidas normativas o de aplicación de la ley adicionales, según corresponda.

Consejos para el consumidor (12 de diciembre de 2023)

<https://www.fda.gov/drugs/buying-using-medicine-safely/what-you-should-know-about-eye-drops>

- Lávese las manos antes de usar gotas para los ojos y no toque la punta del frasco con las manos, los ojos, la ropa ni ninguna superficie.
- Deje de usar gotas para los ojos si experimenta algún problema mientras usa los productos para los ojos, como secreción del ojo, dolor o malestar.
- Si experimenta algún efecto secundario inesperado mientras usa gotas para los ojos, hable con su médico e informe a la [FDA](#).
- No utilice productos oftálmicos que:
 - Se comercializan como productos de venta libre para tratar afecciones oculares graves como glaucoma, cataratas, retinopatía o degeneración macular. No existen tratamientos de venta libre para estas afecciones.
 - Están etiquetados como [homeopáticos](#), ya que estos productos no deben comercializarse.
- Algunos productos no aprobados contienen ingredientes que no son apropiados para su uso en los ojos, como:
 - Sulfato de plata o argemum, que puede cambiar permanentemente el color blanco de tus ojos.
 - Metilsulfonilmetano (MSM) como ingrediente activo. Estos productos son medicamentos que no están aprobados y se comercializan ilegalmente en EE UU. No existen medicamentos oftálmicos comercializados legalmente que contengan MSM como ingrediente activo.
- Revise cuidadosamente la etiqueta de sus productos para los ojos para asegurarse de que el producto no incluya estos ingredientes.
- Revise los problemas de seguridad de las gotas para los ojos a continuación y verifique si sus gotas para los ojos son parte de una advertencia o [retirada del mercado](#).
- Hable con un profesional de la salud sobre tratamientos seguros y eficaces para su afección ocular.

Ensayos Clínicos

Hacer realidad la promesa de la evidencia de la práctica clínica (*Realizing the Promise of Real-World Evidence*)

Robert M. Califf, M.D., Commissioner of Food and Drugs

FDA, 12 de diciembre de 2023

<https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/realizing-promise-real-world-evidence>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (1)

Tags: datos de la práctica clínica, evidencia de la práctica clínica, RWD, RWE, datos de la práctica clínica para decisiones regulatorias, limitaciones de los datos de la práctica clínica

Lo que ahora llamamos datos de la práctica clínica o del mundo real (RWD, por sus siglas en inglés) se han utilizado durante años para el desarrollo de productos médicos, informar el diseño de estudios y seleccionar los criterios de valoración, identificar a posibles participantes y sitios para hacer el ensayo, y evaluar la seguridad en el entorno poscomercialización.

La evidencia del mundo real (RWE) es la evidencia clínica relacionada con el uso y los posibles beneficios o riesgos de un producto médico que se deriva del análisis de datos de la práctica clínica (RWD). Me gustaría hablar sobre algunos de los desafíos y avances en RWD y RWE.

Comprensión de RWD, RWE y los desafíos del ecosistema

Es importante comprender que los datos de la práctica clínica (RWD) se relacionan con el estado de salud del paciente y/o la prestación de atención médica y se recopilan de forma rutinaria a partir de una variedad de fuentes. Los ejemplos de RWD incluyen datos derivados de historias clínicas electrónicas, facturas médicas, registros de productos o enfermedades y datos

recopilados de otras fuentes (como tecnologías de salud digitales) que informan sobre el estado de salud. La distinción clave es que los RWD no se recopilan en una clínica o entorno de investigación especial.

Para obtener evidencia de la práctica clínica, además de hacer un análisis apropiado, es importante que el diseño del estudio sea el adecuado para obtener evidencia (RWE); y la evidencia se puede generar mediante varios tipos de diseños de estudio. Estos incluyen estudios no intervencionales, así como estudios intervencionales, como los ensayos aleatorios que recopilan los resultados de fuentes de RWD (los llamados ensayos en el lugar de atención) y ensayos controlados externamente con brazos control que provienen de fuentes de RWD.

Recientemente ha aumentado el interés por utilizar RWE para la toma de decisiones regulatorias antes de comercializar un producto, incluso para respaldar la determinación de efectividad de un producto médico e informar el análisis de riesgo-beneficio de los dispositivos para nuevos usos. Aprovechar todo el potencial de RWE en la toma de decisiones regulatorias presenta varios desafíos, y la FDA está trabajando para comprender mejor esta área.

Un desafío es encontrar los datos adecuados de la práctica clínica (RWD) para ese objetivo. La información de los centros de atención de rutina se centra en los pacientes hospitalizados o ambulatorios, y hay que tener en cuenta la confiabilidad y relevancia de los datos para abordar las cuestiones regulatorias. Por ejemplo, en las facturas para los seguros de salud puede faltar información clínica sobre la gravedad de la enfermedad, y se requieren mejores estrategias para analizar los datos no estructurados de las historias clínicas electrónicas. Otra categoría de desafíos se relaciona con salvaguardar la privacidad del paciente y al mismo tiempo contar con mecanismos adecuados

para acceder a los datos y que sean inspeccionados por las agencias reguladoras. Estos desafíos requerirán una colaboración continua entre una variedad de partes interesadas, incluyendo los reguladores, la industria, el mundo académico y la comunidad de investigación clínica.

En este mundo en rápida evolución con una gran cantidad de datos digitales, la FDA tiene la intención de ayudar a desarrollar los mejores métodos (en referencia a la calidad, diseño y análisis) para obtener datos y evidencia de la práctica clínica (RWD y RWE).

La FDA publica una base de datos que identifica a los responsables de ensayos clínicos que no informan los resultados

Salud y Fármacos

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (1)

Tags: transparencia de los ensayos clínicos, informar los resultados de los ensayos clínicos, avergonzar al que no cumple las norma, desempeño de la FDA

Ed Silverman informó [1] que en un intento para mejorar la transparencia de los ensayos clínicos, la FDA publicó a principios de diciembre de 2023 una página [2] con los avisos preliminares enviados a las empresas, universidades e investigadores que no registraron los ensayos clínicos ni informaron los resultados de los estudios de forma oportuna.

Hasta ahora, la agencia ha enviado alrededor de 120 avisos preliminares, y si los interesados no responden, la FDA puede emitir un aviso de incumplimiento e imponer sanciones.

Statnews [1] explica que la Ley Federal de Enmiendas a la FDA, adoptada en 2007, exige que los patrocinadores registren los ensayos en ClinicalTrials.gov dentro de los 21 días posteriores a la inscripción del primer participante, y publiquen en esa misma base de datos un resumen de los resultados dentro de los 12 meses posteriores a la conclusión del ensayo. Pero esta ley no se cumple. Aproximadamente el 22% de más de 19.400 ensayos no han informado los resultados, según FDA *Trials Tracker* [3], un sitio web creado por investigadores del Reino Unido para monitorear el desempeño de la FDA. El sitio estima que, hasta el momento, la FDA podría haber impuesto multas por valor de más de US\$56.900 millones y sin embargo todavía no ha recaudado nada.

La FDA apenas comenzó a enviar los llamados avisos de incumplimiento hace dos años y sólo ha amenazado cinco veces con imponer una multa por no publicar los resultados de los estudios en ClinicalTrials.gov.

La buena noticia es que más del 90% de los fabricantes de medicamentos y universidades que recibieron las advertencias preliminares de los reguladores por no haber presentado los resultados oportunamente respondieron rápidamente colgando la información en ClinicalTrials.gov, según un análisis de 2021 realizado por *Universities Allied for Essential Medicines*, una organización sin fines de lucro dirigida por estudiantes de medicina que buscan mejorar el acceso a los medicamentos y reforzar la transparencia de la investigación.

El análisis también encontró que el tiempo promedio que los patrocinadores tardaron en responder después de recibir el aviso fue de solo tres semanas. La UAEM también señaló que la FDA no había utilizado su poder para imponer multas civiles y solicitó a la FDA que fuera más asertiva. Una de las sugerencias fue publicar los datos en una página web.

Los Institutos Nacionales de Salud también están siendo presionados para mejorar la supervisión de la publicación de los resultados de los estudios que financian.

A principios de este año, un análisis encontró que los NIH proporcionaron US\$362 millones en becas para realizar ensayos clínicos que inscribieron al menos a 41.000 niños durante un período de tres años, pero muchos resultados nunca se publicaron. En marzo, los NIH publicaron datos que mostraban que la notificación de los resultados de los ensayos clínicos patrocinados por la agencia ha ido mejorando: en el año fiscal 2022, el 41% de los resultados de los ensayos se publicaron en ClinicalTrials.gov, frente al 34% del año anterior y solo el 29% del año fiscal 2020. Como término medio, el 96% de los resultados de los estudios se enviaron finalmente a la base de datos, pero solo un tercio se presentaron en el plazo establecido.

El año pasado, un informe emitido por la Oficina del Inspector General del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE UU encontró que los NIH no verificaron que se informaran los resultados en ClinicalTrials.gov de la mitad de los 72 ensayos financiados en 2019 y 2020.

La FDA reconoció la falta de "recursos presupuestarios específicos, dedicados exclusivamente a verificar el uso adecuado de ClinicalTrials.gov".

Fuente Original

1. Silverman E. In response to criticism, FDA publishes new database of wayward clinical trial sponsors. Stat 14 de diciembre de 2023. <https://www.statnews.com/pharmalot/2023/12/14/fda-nih-clinical-trial-transparency/>
2. <https://www.fda.gov/science-research/fdas-role-clinicaltrialsgov-information/pre-notices-potential-noncompliance>
3. <https://fdaaa.trialstracker.net/>

Mejorar el registro y la notificación oportuna, precisa y completa del resumen de resultados en ClinicalTrials.gov. Iniciativa de Transformación de Ensayos Clínicos (CTTI) *Improving Timely, Accurate, and Complete Registration and Reporting of Summary Results Information on ClinicalTrials.gov Clinical Trial Transformation Initiative [CTTI]*
2024 CTTI Report

https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2024/01/CTTI_SuggestedPractices_ClinicalTrials-gov_FINAL.pdf
(de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (1)

Tags: transparencia de los ensayos clínicos, registro de ensayos clínicos, saber utilizar el registro de ensayos clínicos, CTTI

Resumen

La Iniciativa para Transformar los Ensayos Clínicos (en inglés *Clinical Trial Transformation Initiative* CTTI), como parte de su asociación público-privada con la FDA, realizó este proyecto para apoyar y fortalecer el registro y la publicación del resumen de los resultados de los ensayos clínicos en ClinicalTrials.gov de forma más sistemática, oportuna, precisa y completa. El estudio requirió una búsqueda bibliográfica y entrevistas en profundidad para investigar los factores y barreras para el registro y para la presentación de los resúmenes de los resultados de los ensayos, y obtener sugerencias para mejorar.

Posteriormente, CTTI utilizó la información obtenida a través de estas actividades para desarrollar una encuesta sobre las barreras para el registro y la presentación de los resúmenes de resultados de manera oportuna, precisa y completa, y proponer soluciones.

Los encuestados dijeron que el principal desafío para registrar y reportar el resumen de los resultados de los ensayos clínicos era

la falta de comprensión por parte de los responsables de hacerlo, de los tipos de ensayos que se deben registrar, cuándo se debe registrar el ensayo, y cuando y para qué ensayos hay que colgar el resumen de los resultados.

También se identificaron problemas relacionados con la claridad de los requisitos, las políticas organizacionales y la falta de armonización con los requisitos de otras agencias reguladoras y registros. Los encuestados identificaron a la comunicación como factor clave para abordar los desafíos para el registro y la presentación de resúmenes oportunos, precisos y completos de los resultados en ClinicalTrials.gov, y sugirieron una estrategia centralizada y proactiva que incluya la comunicación y la educación de las partes responsables del registro y la presentación de resúmenes de resultados en ClinicalTrials.gov.

Los encuestados también sugirieron que la FDA puede ayudar proporcionando recursos, por ejemplo sesiones informativas pregrabadas, eventos virtuales y presenciales, conferencias y talleres, y mejorando la comunicación para explicar las normas y las estrategias que utiliza para exigir su cumplimiento.

EE UU. Guías de la FDA relacionadas con los datos y la evidencia de la práctica clínica

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (1)

Tags: uso de datos de la práctica clínica, generar evidencia de la práctica clínica, guías de la FDA

La guía [Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices](#) [1] actualiza y aclara cómo la FDA evalúa los datos de la práctica clínica (RWD) para determinar si son suficientes y se pueden utilizar en la toma de decisiones regulatorias sobre productos para la salud. También amplía las recomendaciones para los patrocinadores de ensayos que recopilan datos de la práctica clínica.

La guía [Real-World Data: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products](#) [2] presenta las consideraciones que deben tener en cuenta los patrocinadores que proponen diseñar un registro o utilizar uno existente para apoyar la toma de decisiones regulatorias sobre la eficacia o seguridad de un medicamento.

Los aspectos relacionados con el uso de los estándares de los datos que acepta la FDA para ser incluidos en solicitudes de comercialización que utilizan datos de la práctica clínica se han incluido en la guía [Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data](#) [3].

Apoyar el establecimiento de una infraestructura de datos sólida, el desarrollo de nuevos métodos y pruebas analíticas y la integración de la evidencia de la práctica clínica con los

resultados de los ensayos clínicos tradicionales requerirá la colaboración de todos los sectores: servicios de salud, investigación y tecnología, además de la participación directa de los pacientes. Para contribuir a este proceso, la FDA está apoyando proyectos de investigación (o "demostración") que tengan como objetivo mejorar la calidad de los datos y de la evidencia que proviene de la práctica clínica (RWD y RWE). Es fundamental fortalecer los sistemas de generación y recopilación de nuevos y mejores datos, y analizarlos para obtener evidencia que informe y mejore las numerosas decisiones que tomamos como consumidores, pacientes, familias, médicos y reguladores.

La FDA ya es capaz de revisar las solicitudes que incluyen o se basan exclusivamente en datos de la práctica clínica. Aceptar los análisis avanzados de datos, incluyendo los de la práctica clínica, también se ha incorporado en la Estrategia de Tecnología de la Información de la FDA para los años fiscales 2024-2027 [4]. Las iniciativas que está implementando la FDA seguirán promoviendo la concienciación y la coherencia en la revisión de las solicitudes de comercialización con datos de la práctica clínica.

En 2024, las agencias de salud de EE UU enfatizarán la evidencia que proviene de la práctica clínica, incluyendo los ensayos clínicos prospectivos que se realizan en los centros de

atención médica, en el ámbito posterior a la comercialización y en el campo de las políticas de salud.

Referencias

1. FDA. Draft: Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices. December 2023. Not for implementation. Contains non-binding recommendations. This guidance is being distributed for comment purposes only. Submit Comments by 02/20/2024.
2. FDA. Real-World Data: Assessing Registries To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products. December 2023.

3. FDA. Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data. Guidance for Industry. December 2023. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/real-world-data-assessing-registries-support-regulatory-decision-making-drug-and-biological-products>
4. FDA. FDA Information Technology Strategy for Fiscal Years 2024-2027 <https://www.fda.gov/media/172067/download?attachment>

La FDA actualiza los requisitos del consentimiento informado en los ensayos con riesgo mínimo

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2024; 27 (1)

Tags: consentimiento informado, regulaciones CEI, investigaciones de riesgo mínimo

El 21 de diciembre, *Regulatory News* [1] informó que la FDA ha publicado la versión definitiva de la norma que permite que los CEI (que en EE UU se conocen como *Institutional Review Boards* o IRB) dejen de exigir o cambien la información que se debe incluir en el consentimiento informado de los ensayos clínicos que acarrear un riesgo mínimo para los participantes. La nueva guía armoniza las normas de la FDA con otros requisitos federales, incluyendo la Regla Común (Ver [Federal Register Notice https://public-inspection.federalregister.gov/2023-27935.pdf](https://public-inspection.federalregister.gov/2023-27935.pdf)).

La primera versión de esta nueva norma se emitió en 2018 y responde a la implementación de disposiciones de la Ley de Curas del Siglo XXI, que permite que la FDA elimine el requisito de consentimiento informado para ciertos ensayos clínicos de riesgo mínimo. Según dice *Regulatory News* en el artículo que resumimos a continuación [1], hasta enero de 2024, cuando entró en vigor la nueva guía, la FDA solo eximía de consentimiento informado a los ensayos que se realizaban en situaciones en que está en peligro la vida, cuando se cumplen ciertos requisitos de investigación de emergencia y, con una exención presidencial, en el caso operaciones militares específicas.

La nueva guía establece cinco criterios para que los CEI renuncien o modifiquen el consentimiento informado:

- La investigación clínica implica “solo un riesgo mínimo” para los sujetos de investigación.
- Renunciar o alterar el consentimiento informado no afectará negativamente los derechos y el bienestar de los participantes.
- La investigación no podría llevarse a cabo sin la renuncia o la alteración del consentimiento informado.
- Cuando sea apropiado, los participantes recibirán información adicional relevante después de participar en la investigación.
- Cuando se trata de investigaciones que recopilan información privada identificable o muestras biológicas identificables, la investigación no podría llevarse a cabo de manera práctica sin

utilizar la información o las muestras biológicas en un formato identificable.

El criterio que fue más cuestionado es el último, pero la FDA decidió adoptarlo para armonizar la norma con la Regla Común.

Otros comentaron que renunciar al consentimiento informado entraba en conflicto con los estándares internacionales, incluyendo el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki y el Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos. La FDA no estuvo de acuerdo: “La renuncia solo se permite en circunstancias en las que los riesgos que la investigación representa para los sujetos son mínimos y donde un CEI/IRB ha revisado la investigación y ha determinado, entre otras cosas, que la renuncia o alteración no afectará negativamente los derechos y el bienestar de los sujetos. Si la investigación puede llevarse a cabo de manera práctica sin una renuncia al consentimiento informado, los investigadores no pueden obtener una renuncia bajo esta regla”, escribió la agencia.

Algunos comentarios expresaban preocupación por si el umbral de “riesgo mínimo” era demasiado vago y se pudiera usar indebidamente. También se sugirió que los CEI/IRB no deberían determinar lo que constituye “riesgo mínimo”. La agencia respondió incluyendo el siguiente párrafo en la versión final de la norma “Debido a la consistencia desde hace mucho tiempo en las definiciones de riesgo mínimo proporcionadas tanto en las regulaciones de la FDA como en la Regla Común, los CEI/IRB tienen experiencia en la aplicación del término ‘riesgo mínimo’ a la investigación en seres humanos, incluyendo la determinación de cuándo una investigación clínica no implica más que un riesgo mínimo”.

La FDA también se negó a agregar un nuevo proceso a los CEI para que documentaran la toma de decisiones sobre la exención o alteración de una investigación clínica, puesto que la FDA ya inspecciona los CEI para asegurarse de que siguen la normativa de la FDA a la hora de aprobar y revisar la investigación.

La FDA ha dicho que publicará una guía para ayudar a los CEI/IRB a aplicar esta nueva norma.

Fuente Original

1. Mary Ellen Schneider. FDA eases informed consent requirements for minimal risk trials. *Regulatory News*, 21 December 2023

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/12/fda-eases-informed-consent-requirements-for-minima>

Evaluación beneficio-riesgo de nuevos medicamentos y productos biológicos. Guía para la industria

(Benefit-Risk Assessment for New Drug and Biological Products. Guidance for Industry)

FDA, octubre 2023

<https://www.fda.gov/media/152544/download>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2024; 27 (1)

Tags: evaluación riesgo-beneficio, guía de la FDA, aprobar medicamentos nuevos

La FDA anuncia la disponibilidad de una guía final para la industria titulada "Evaluación de beneficios y riesgos para los medicamentos y productos biológicos para humanos (*Benefit-Risk Assessment for Human Drug and Biological Products*)". La FDA ha desarrollado esta guía para cumplir con los compromisos adoptados en la sexta autorización de la Ley de Tarifas de Usuarios de Medicamentos Recetados (PDUFA VI) bajo el Título I de la Ley de Reautorización de la FDA de 2017, y con los requisitos de la Ley de Curas del Siglo XXI.

El objetivo de esta guía es proporcionar a los patrocinadores de medicamentos y otras partes interesadas mayor claridad sobre cómo la FDA incorpora las consideraciones sobre los beneficios, los riesgos y las opciones de gestión de riesgos de un medicamento en las decisiones regulatorias previas y posteriores a la comercialización de un producto, cuando se trata de solicitudes de medicamentos nuevos (en inglés *New Drug Application* NDA) o de licencias biológicas (en inglés *Biologics License Applications* BLA). Esta guía es la versión final del borrador de guía que lleva el mismo título y se publicó en septiembre de 2021.

Permisos de comercialización y cambios al etiquetado/ficha técnica

La FDA aprueba 55 nuevos medicamentos en 2023 y más de la mitad son huérfanos

SERVIMEDIA

La Vanguardia, 1 de noviembre 2024

<https://www.lavanguardia.com/sociedad/20240111/9494619/fda-aprueba-55-nuevos-medicamentos-2023-mas-mitad-son-huerfanos-agenciaslv20240111.html>

El Centro de Evaluación e Investigación del Medicamento de la agencia reguladora del medicamento (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó en 2023 un total de 55 nuevos fármacos, de los que más de la mitad tienen la designación de huérfanos, es decir, aquellos destinados a pacientes con enfermedades raras.

Según informó Farmaindustria este jueves, la FDA aprobó 55 medicamentos basados en nuevos principios activos, una de las mayores cifras de la última década según el informe anual que recoge los avances del año anterior.

Entre las aprobaciones destacaron tratamientos para enfermedades infecciosas, incluidos la covid-19, el virus respiratorio sincitial (VRS) y el VIH; para afecciones neurológicas, como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la enfermedad de Alzheimer y la migraña; para la diabetes tipo 2 en niños; distintos tipos de anemia y el control crónico del peso, entre otros fármacos para trastornos cardíacos, sanguíneos, renales y endocrinos.

De hecho, "estas aprobaciones, que dan cobertura a una amplia gama de enfermedades y estados de salud, tienen como objetivo ayudar a muchas personas a vivir mejor y lograr una mayor esperanza de vida", tal y como se expone en el informe de la FDA.

Asimismo, más de la mitad de los nuevos fármacos (28 de las 55 aprobaciones) están destinados a prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad rara, por lo que recibieron la designación de medicamento huérfano, lo que ratifica el impulso de la investigación por parte de la industria farmacéutica innovadora en esta área de las patologías poco frecuentes.

ELA y cáncer

Además de la ELA, llegaron algunas aprobaciones para la ataxia de Friedreich, una enfermedad degenerativa hereditaria que daña el sistema nervioso; para la hemoglobituria paroxística nocturna, una enfermedad que hace que los glóbulos rojos se rompan, y para el síndrome de fosfoinositida 3-quinasa delta activada, un trastorno genético que daña el sistema inmunológico.

Para cánceres raros, ya hay terapias disponibles para el linfoma de células del manto, una forma agresiva de linfoma no Hodgkin, y el carcinoma nasofaríngeo, un cáncer de cabeza y cuello.

Respecto a las enfermedades pulmonares, se aprobaron nuevos medicamentos para ataques de asma y fibrosis quística. Para afecciones gastrointestinales, medicamentos para la enfermedad inflamatoria intestinal y el estreñimiento funcional pediátrico, mientras que en oncología, las aprobaciones incluyeron tratamientos para cáncer colorrectal, de próstata, de pulmón y de bajo grado (tumores menos agresivos que comienzan en el cerebro).

En el área de la salud de la mujer, la FDA aprobó tratamientos para la depresión posparto, los sofocos causados por la menopausia y los anticonceptivos orales de venta sin receta.

Mayor aprobación

Del mismo modo, la FDA identificó 20 de los 55 nuevos medicamentos (36%) como primeros en su clase (*first-in-class*), es decir, fármacos que tienen mecanismos de acción diferentes a los de las terapias existentes o que tratan necesidades médicas no cubiertas.

En los últimos 10 años, la agencia americana aprobó 46 nuevos tratamientos de media cada ejercicio y estas 55 aprobaciones se convierten en la segunda cifra más alta de la década.

De hecho, la directora del departamento de Acceso de Farmaindustria, Isabel Pineros, recordó que “disponer de más y mejores tratamientos tiene un impacto directo en la sociedad en su conjunto, porque además de curar y controlar enfermedades, reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes, potencian la eficacia y eficiencia del sistema sanitario, permiten una mayor productividad laboral y generan una importante contribución a la economía nacional”.

“Pero la innovación sólo importa si llega a los pacientes, por lo que debemos impulsar que tengan un acceso más rápido,

equitativo y sostenible a medicamentos innovadores y que estas innovaciones aprobadas por la FDA también lleguen a Europa para beneficio de nuestra sociedad”, añadió.

Sin embargo, señaló Farmaindustria, la gran mayoría de estos nuevos medicamentos aún no han llegado a la región europea, en buena medida debido al tamaño del mercado estadounidense, a la receptividad de la innovación y a la agilidad de los procedimientos de la FDA frente a los de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Nota de Salud y Fármacos. Puede leer el documento de la FDA New Drug Therapy Approvals 2023 <https://www.fda.gov/media/175253/download?attachment> (en inglés)

En el caso de los tratamientos neurológicos: más rápido no siempre es mejor (*For new neuro drugs, faster isn't always better*)

David Lim, Katherine Ellen Foley

Político Prescription Plus, 20 de octubre de 2023

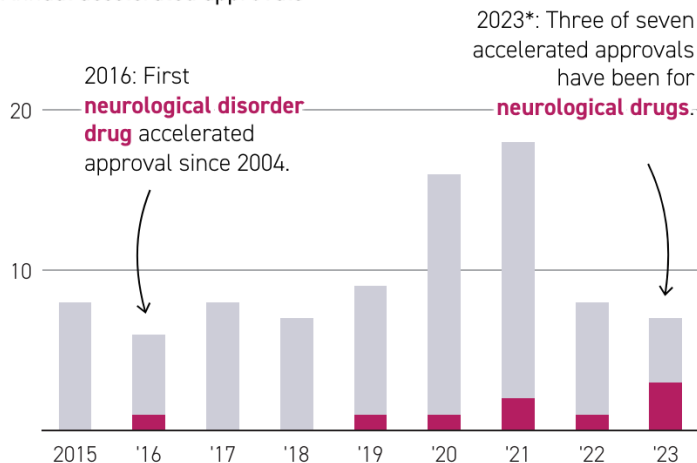
<https://www.politico.com/newsletters/prescription-pulse/2023/10/20/for-new-neuro-drugs-faster-isnt-always-better-00122656>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27 (1)*

Tags: medicamento aprobadas por vía acelerada, valor terapéutico de medicamentos aprobados por vía acelerada, criterios de valoración en neurología, indicadores indirectos o subrogados

Nine neurological disorder drugs have received accelerated approval since 2016; only two approved prior to 2016

Annual accelerated approvals



Note: Data includes unique therapies. Figures do not include supplemental approvals.

*2023 data as of June 2023.

Source: Food and Drug Administration
Katherine Ellen Foley/POLITICO

Durante los últimos siete años, la FDA ha ido aumentando la cantidad de medicamentos para tratar problemas neurológicos que revisa a través de su vía de aprobación acelerada. Algunos de los medicamentos aprobados fueron los primeros tratamientos de ese tipo. Pero algunos expertos temen que esta vía, que se utiliza para que los pacientes sin opciones tengan acceso más temprano a nuevos medicamentos, no esté ayudando a los pacientes.

La aprobación acelerada se basa en el impacto del medicamento en indicadores indirectos o subrogados, en ensayos clínicos de fase temprana. Si los fabricantes de medicamentos logran demostrar que un nuevo tratamiento mejora un indicador indirecto que sugiere posibles beneficios para los pacientes, la FDA puede aprobarlo condicionalmente para que llegue antes a los pacientes. Para enfermedades como el VIH o el cáncer, algunas medidas indirectas han predicho el valor de un fármaco.

Pero en el caso de las enfermedades neurológicas, los indicadores indirectos son más confusos. No hay relaciones causales claramente establecidas entre algunos indicadores y futuras mejoras en la salud del paciente.

“No es necesario tener un doctorado en bioestadística para entender que el hecho de que 'A' y 'B' coexistan no significa que A cause B”, dijo el Dr. Caleb Alexander, profesor de epidemiología en la Escuela de Salud Pública Bloomberg de Johns Hopkins.

Después de su comercialización, los fabricantes de medicamentos tienen que hacer ensayos confirmatorios para demostrar que las terapias que se aprueban por la vía acelerada son efectivas, o corren el riesgo de que la FDA revoque su aprobación. Pero los ensayos pueden tardar años en completarse y, a menudo, se retrasan.

El año pasado, el Congreso otorgó a la FDA poderes adicionales para retirar del mercado los medicamentos de eficacia no probada cuando los fabricantes no proporcionen evidencia adicional con la suficiente rapidez. Pero la Agencia no los ha utilizado.

Cherie Duvall-Jones, portavoz de la FDA dijo “Estamos evaluando nuestros nuevos poderes legales y viendo la forma de implementarlos”.

Los pacientes sin otras opciones tienen todas sus esperanzas en los medicamentos aprobados por la vía aceleradas. Muchas de las

enfermedades que tratan son tan raras y tan rápidamente fatales que sería imposible realizar un ensayo clínico tradicional, dijo Paul Melmeyer, vicepresidente de políticas públicas y defensor

de los pacientes en la Asociación de Distrofia Muscular. "No tenemos opciones", dijo.

Recomendaciones que hace la Red Nacional Comprehensiva contra el Cáncer de los medicamentos oncológicos aprobados por la vía acelerada

(National Comprehensive Cancer Network Guideline Recommendations of Cancer Drugs with Accelerated Approval)

Cliff ERS, Rome RS, Kesselheim AS, Rome BN.

JAMA Netw Open. 2023;6(11):e2343285. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.43285

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2811820> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27 (1)

Tags: inclusión de medicamentos aprobados por la vía acelerada en las guías clínicas, medicamentos que se retiran del mercado y aparecen en guías clínicas, guías de tratamiento en oncología, oncológicos aprobados por la vía regular vs oncológicos aprobados por vía acelerada

Resumen

Importancia. Muchos medicamentos contra el cáncer se aprueban por la vía de aprobación acelerada de la FDA, que utiliza evidencia preliminar. No está claro cómo se integra esta evidencia limitada en las guías de la Red Nacional Comprensiva del Cáncer (*National Comprehensive Cancer Network* o NCCN), que con frecuencia utilizan los médicos y los pagadores públicos y privados para determinar el reembolso de los tratamientos oncológicos.

Objetivo. Analizar las evaluaciones de las guías de la NCCN para las indicaciones de medicamentos contra el cáncer que recibieron la aprobación acelerada de la FDA y compararlas con las indicaciones de medicamentos contra el cáncer que recibieron la aprobación regular de la FDA.

Diseño, entorno y participantes. Este estudio transversal analiza las indicaciones aprobadas por la FDA para medicamentos contra el cáncer que recibieron la aprobación acelerada desde el inicio del programa en 1992 hasta el 30 de junio de 2022. Para cada medicamento, se revisó el etiquetado/ficha técnica aprobada por la FDA para identificar todas las indicaciones. Todos los análisis se realizaron a nivel de la indicación de fármaco.

Exposición. La exposición era el estado regulatorio de la FDA en octubre de 2022, incluyendo la aprobación regular, la aprobación acelerada, la aprobación acelerada convertida en aprobación regular y la retirada de la aprobación acelerada.

Resultados y medidas principales. El nivel de evidencia y de consenso (categoría 1, 2A, 2B y 3) y las preferencias de

tratamiento (preferido, alternativo preferido, otro recomendado y útil en determinadas circunstancias) que habían asignado los comités de la NCCN en febrero de 2023.

Resultados. Se analizaron un total de 315 indicaciones oncológicas para 100 fármacos. Estas indicaciones incluyeron 156 (50%) que habían recibido la aprobación regular, 60 (38%) la aprobación acelerada, 78 (49%) habían recibido la aprobación acelerada pero luego se convirtió en aprobación regular y a 21 (13%) se les había retirado la aprobación acelerada.

Entre todas las indicaciones, 105 (33%) fueron calificadas por la NCCN como con evidencia de categoría 1, 185 (59%) de categoría 2A, 6 (2%) de categoría 2B y 2 (1%) con evidencia de categoría 3. En comparación con las indicaciones aprobadas por la vía regular, a las indicaciones que recibieron la aprobación acelerada se les asignó con menos frecuencia evidencia de categoría 1 (47 % frente a 3%; $P < .001$) y se incluyeron con menos frecuencia como opciones de preferidas tratamiento (58% frente a 40%; $P = .008$). Entre las 21 indicaciones de aprobación acelerada retiradas, 8 (38%) permanecieron en las guías de la NCCN, y la mayoría tenía calificaciones de evidencia de nivel 2A.

Conclusiones y relevancia. Este estudio encontró que, en comparación con las indicaciones de medicamentos contra el cáncer aprobados por la vía regular, las indicaciones de medicamentos oncológicos aprobados por la vía acelerada tenían menos probabilidades de recibir calificaciones de evidencia de alto nivel y de aparecer como tratamiento preferido en las guías de la NCCN. La mayoría de los medicamentos que recibieron la aprobación acelerada y regular tenían calificaciones de evidencia de baja calidad, pero altos niveles de consenso entre los oncólogos de los comités de la NCCN. Mayor claridad en los umbrales y las definiciones de los niveles de evidencia haría que las guías de la NCCN fueran más útiles para los médicos, los pacientes y los pagadores.

Análisis de los requisitos post-comercialización relacionados con las dosis de nuevos medicamentos oncológicos aprobados por la FDA, 2012-2022. (*An Analysis of Dosing-Related Postmarketing Requirements for Novel Oncology Drugs Approved by the U.S. Food and Drug Administration, 2012–2022*)

Grace Collins, Brittany McKelvey, Hillary S. Andrews, Jeff D. Allen, Mark D. Stewart
Clin Cancer Res 2023; <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-2268>

<https://watermark.silverchair.com/ccr-23-2268.pdf> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2024; 27 (1)

Tags: optimizar la dosis de los antineoplásicos, optimizar la dosis de anticancerígenos, proyecto Optimus, estudios post-comercialización, aprobación condicionada

Resumen

El Centro de Excelencia en Oncología (OCE) de la FDA ha lanzado el Proyecto Optimus, señalando mayor interés en las estrategias de optimización de dosis durante el desarrollo de fármacos oncológicos, especialmente en el entorno previo a la comercialización.

Aunque los patrocinadores continúan adaptando los diseños y acercamientos de los estudios previos a la comercialización para alinearlos con las expectativas de la FDA para la optimización de dosis, incluyendo la consideración de las dosis óptimas, hay casos en los que, en el momento de aprobar los medicamentos, sigue habiendo dudas sobre si las dosis o los programas aprobados son los óptimos. En estos casos, la FDA puede ejercer

su flexibilidad regulatoria imponiendo requisitos post-comercialización (PMR) para no retrasar el acceso de los pacientes a terapias prometedoras.

Este análisis demuestra que durante la última década (2012-2022), al aprobar nuevas indicaciones en oncología, la FDA utilizó con frecuencia requisitos post-comercialización para responder a preguntas adicionales sobre las dosis. Descubrimos que más de la mitad de los medicamentos (78/132, 59,1%) tenían un requisito post-comercialización para establecer la dosis óptima y observamos un aumento reciente en los requisitos post-comercialización para evaluar si podría ser preferible una dosis más baja. Estos resultados sugieren que hay oportunidades para adaptar las estrategias de optimización de dosis durante el periodo previo a la comercialización y valerse de herramientas de desarrollo innovadoras para garantizar la identificación oportuna de la dosis óptima.

Valor de las dianas moleculares y de las terapias genómicas contra el cáncer aprobadas por la FDA, 2015-2022

(1703P *Value of molecular targets and genome-targeted cancer therapies FDA-approved, 2015-2022*)

Tibau A, Hwang TJ, Consolacion M, Avorn J, Kesselheim A

Annals of Oncology, 2023; 34, Supplement 2, S930

[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(23\)03494-4/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(23)03494-4/fulltext)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2024; 27 (1)

Tags: valor terapéutico de tratamientos dirigidos al genoma, beneficios clínicos de tratamientos genómicos, ESMO, información para respaldar la aprobación de terapias genómicas, ESMO-MCBS, ESCAT

Antecedentes. Las aprobaciones de medicamentos oncológicos dirigidos al genoma han aumentado y ofrecen terapias personalizadas a un alto costo. Evaluamos los medicamentos contra el cáncer dirigidos al genoma para determinar la validez de los objetivos y los beneficios clínicos que se identificaron en los ensayos clínicos pivotaes.

Métodos. Identificamos los ensayos clínicos designados por la FDA como pivotaes que respaldaron la aprobación de medicamentos contra el cáncer dirigidos al genoma entre 2015 y 2022. Obtuvimos la información sobre las características de los ensayos de las etiquetas de los medicamentos y de las publicaciones.

Se evaluó la solidez de la evidencia que respalda la capacidad de llegar a las moléculas objetivo utilizando la Escala de Capacidad de Acción Clínica en los objetivos moleculares (*Scale for Clinical Actionability of molecular Targets* o ESCAT) de la Sociedad Europea de Oncología Médica (*European Society for Medical Oncology* o ESMO).

El beneficio clínico para las indicaciones aprobadas se evaluó mediante la Escala de Magnitud del Beneficio Clínico de la

ESMO- (ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale o ESMO-MCBS), que define el beneficio sustancial como grado A o B para intención curativa y 4 o 5 para intención no curativa. Los objetivos moleculares que califican para los niveles ESCAT I-A y I-B que se asociaron con un beneficio clínico sustancial se calificaron como de alto beneficio.

Resultados. Entre los 50 medicamentos dirigidos a moléculas que fueron aprobados para 84 indicaciones, 45 (54%) se basaron en ensayos de fase I/II y 45 fueron respaldados por estudios de un solo brazo. El criterio de valoración principal más frecuente (46, 55%) fue la tasa de respuesta (mediana del 57%, duración media de la respuesta de 11,1 meses). Entre los 84 ensayos pivotaes, 38 (45%) tuvieron puntuación de focalización ESCAT I-A y 32 (38%) I-B; 24 ensayos (29%) demostraron aportar un beneficio clínico sustancial en la escala ESMO-MCBS. En general, 24 indicaciones (29%) fueron de tratamientos oncológicos basados en genómica de alto beneficio.

Conclusiones. Menos de un tercio de las terapias contra el cáncer dirigidas molecularmente que han sido aprobadas recientemente demostraron elevados beneficios para los pacientes. Los datos suelen ir evolucionando después de la comercialización, pero cuando los nuevos tratamientos contra el cáncer se aprueban por primera vez en base únicamente a análisis exploratorios y actividad antitumoral, las estrategias ESMO-

MCBS y ESCAT pueden ayudar a identificar la minoría de terapias con el mejor potencial clínico.

Ampliación de la etiqueta de medicamentos huérfanos: Análisis de las aprobaciones subsecuentes para indicaciones raras y comunes (*Orphan Drug Label Expansions: Analysis of Subsequent Rare and Common Indication Approvals*)

Kathleen L. Miller, Michael Lanthier

Health Affairs 2024 43:1, 18-26

<https://www.healthaffairs.org/doi/full/10.1377/hlthaff.2023.00219> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2024; 27 (1)

Tags: tratamientos para enfermedades huérfanas en pediatría, tratamiento de enfermedades raras en pediatría, incentivos de la Ley de Medicamentos Huérfanos

Resumen

La Ley de Medicamentos Huérfanos de 1983 se promulgó para ofrecer incentivos financieros que estimularan el desarrollo de fármacos para enfermedades raras. En los últimos años, ha surgido preocupación con respecto a estos medicamentos huérfanos, incluyendo cuántos se están aprobando para ambos tipos de enfermedades, comunes y raras, y el número de indicaciones que se aprueban subsecuentemente. Los formuladores de políticas han sugerido modificaciones a los incentivos de la Ley de Medicamentos Huérfanos para abordar estas preocupaciones.

En este estudio analizamos los “árboles genealógicos” de las aprobaciones de medicamentos huérfanos. Descubrimos que,

entre 1990 y 2022, se aprobaron 491 medicamentos huérfanos nuevos. Hasta la fecha, el 65% se han aprobado para una sola enfermedad rara, el 15% para múltiples enfermedades raras y el 20% para enfermedades raras y comunes.

El 10% de los medicamentos huérfanos recibieron una aprobación subsecuente para la población pediátrica afectada por una enfermedad huérfana. Las estimaciones de ingresos de 2021 muestran que un tercio de los medicamentos aprobados para indicaciones tanto raras como comunes, y el 6% de los medicamentos para enfermedades raras se encontraban entre los 200 medicamentos más vendidos en todo el mundo.

Los resultados tienen implicaciones por las posibles externalidades de modificar los incentivos de la Ley de Medicamentos Huérfanos, incluyendo una posible disminución en el inicio de programas para desarrollar medicamentos pediátricos para enfermedades raras.

Inspecciones de la FDA

Inspecciones globales de medicamentos de la FDA: El monitoreo de las plantas de manufactura sigue estando muy por debajo de los niveles anteriores a la covid-19

(*FDA Global Drug Inspections: Surveillance Of Manufacturing Establishments Remains Well Below Pre-COVID-19 Levels*)

Cuddy E, Lu YP, Ridley DB.

Health Affairs 2023 Dec;42(12):1758-1766. doi: 10.1377/hlthaff.2023.00686

<https://www.healthaffairs.org/doi/full/10.1377/hlthaff.2023.00686> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2024; 27 (1)

Tags: inspecciones de la FDA a plantas de manufactura, inspecciones de la FDA en el extranjero, garantizar la calidad de las importaciones de medicamentos, inspecciones de la FDA a plantas de manufactura domésticas, inspectores de la FDA, cadena de suministro de medicamentos

Resumen

Durante la fase inicial de la pandemia de covid-19, la FDA detuvo las inspecciones de la mayoría de las plantas de manufactura de medicamentos ubicadas en el extranjero. Analizando los datos del período 2012-22, observamos que en 2020 hubo fuertes caídas en el número de inspecciones nacionales y extranjeras. Para 2022, el número de inspecciones estaba muy por debajo de los niveles prepandémicos, con una disminución del 79% en las inspecciones extranjeras y una disminución del 35% en las nacionales, en comparación con 2019.

No hubo una reducción correspondiente en la fabricación o las importaciones de medicamentos. Además, los recursos asignados para cada inspección aumentaron, aunque el presupuesto general y la dotación de personal de la FDA se mantuvieron estables.

Finalmente, las citaciones aumentaron dramáticamente, a pesar de que todas las plantas fueron advertidas antes de las inspecciones.

Los resultados de nuestro estudio subrayan la necesidad apremiante de explorar métodos alternativos para garantizar la seguridad de los medicamentos.

Nota de Salud y Fármacos. Un comentario de Ed Silverman a este artículo [1] indica que el número promedio de inspectores asignados a cada una de las inspecciones en EE UU, Europa, India y China y la duración de las mismas aumentaron, aunque el año pasado hubo un ligero retroceso en India y China.

El inicio de la pandemia también marcó un aumento en el número de plantas de manufactura que según los inspectores de la FDA requerían medidas correctivas, aumentando al 27% de todas las inspecciones nacionales en 2021, en comparación con el 12% durante el año previo, y volviendo a caer al 16% en 2022. En el caso de las instalaciones extranjeras, alrededor del 17% de

todas las inspecciones realizadas en los últimos dos años detonaron advertencias, en comparación con solo el 5% en 2020.

Según un portavoz de la FDA “Los medicamentos que se venden en el mercado estadounidense que se fabrican fuera de EE UU deben cumplir con los mismos estándares que los medicamentos fabricados en EE UU. A medida que la fabricación de medicamentos se ha ido globalizando, hemos modernizado nuestros programas para garantizar que las empresas, independientemente de dónde estén ubicadas, cumplan con los estrictos estándares de la FDA para la producción de medicamentos”.

No obstante, el análisis reitera dudas de larga data sobre la capacidad de la FDA para monitorear componentes cruciales de la cadena de suministro farmacéutico de EE UU, especialmente si se tiene en cuenta que China e India representan el 32% de los medicamentos genéricos y el 45% de los ingredientes farmacéuticos activos que se exportan a todo el mundo. Otras agencias gubernamentales han expresado preocupaciones similares.

En un informe publicado hace casi dos años, la GAO (*Government Accountability Office*) señaló problemas que se remontaban a 2009, y dijo que la FDA enfrentaba “desafíos únicos”, especialmente en el reclutamiento y la retención de inspectores. Recientemente, debido a la incertidumbre sobre la capacidad de supervisión de la FDA, el Departamento de Defensa de EE UU y Kaiser Permanente empezaron a trabajar con laboratorios privados para que comprobaran la seguridad de los medicamentos.

En julio pasado, el Comité de Energía y Comercio de la Cámara de Representantes exigió información detallada sobre las inspecciones de la FDA a las plantas de manufactura de medicamentos de China e India. El comité señaló que algunas empresas ubicadas en esos países han “violado repetidamente las normas de seguridad de la FDA”.

De hecho, algunos de los mayores proveedores de medicamentos genéricos tienen su sede en la India y con frecuencia han infringido las buenas prácticas de fabricación. Los inspectores de la FDA han documentado infracciones graves, como contaminación, análisis inadecuado de los productos y mantenimiento inadecuado de los registros. Algunas plantas arrojaron bolsas de documentos a la basura o usaron ácido para destruir registros.

Por otra parte, la escasez de medicamentos de venta con receta ha llevado a que la FDA haga algunas concesiones con algunas de las plantas cuestionadas. Por ejemplo, en junio, la FDA decidió prohibir que Intas Pharmaceuticals, productor de quimioterapia con sede en la India, reanudara la distribución en EE UU, excepto en el caso de los medicamentos contra el cáncer que estaban escaseando.

Como soluciones, los autores del artículo avanzan diferentes ideas. Una es establecer certificados de calidad para las empresas que hayan demostrado hacer las cosas de forma adecuada. Otra es aumentar el número de inspectores y, mientras tanto, priorizar las inspecciones extranjeras. Con ese fin, sugieren que la FDA trabaje más estrechamente con reguladores extranjeros, confíe en acuerdos de reconocimiento mutuo y respete los resultados de sus inspecciones y del muestreo de productos. Otra opción es que los grandes compradores utilicen laboratorios privados para hacer controles de calidad de los medicamentos, parecido a lo que están haciendo el Departamento de Defensa y Kaiser Permanente. Estos laboratorios no pueden evaluar la calidad de una instalación de fabricación determinada, pero pueden dar una idea de la calidad promedio de una empresa determinada.

Fuente Original

1. Silverman, Ed. FDA efforts to oversee foreign drug manufacturing remain inadequate to ensure safety, analysis finds Stanews, Dec. 4, 2023 <https://www.statnews.com/pharmalot/2023/12/04/fda-inspections-intas-manufacturing-foreign-domestic-medicines-pandemic-generics-shortages/>

Críticas a la FDA

¿Qué es lo peor que podría pasar? Una FDA sin autoridad ("*What's The Worst That Could Happen? A Toothless FDA*")

Holly Fernandez Lynch, Lisa Kearns, Kenneth I. Moch, Arthur L. Caplan

Health Affairs Forefront, 13 de noviembre de 2023.

DOI: 10.1377/forefront.20231109.520330

<https://www.healthaffairs.org/content/forefront/s-worst-could-happen-toothless-fda> (de libre acceso en inglés)

Párrafos seleccionados y traducidos por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2024; 27 (1)

Tags: aprobación de terapias celulares, relajar los criterios de aprobación de medicamentos, NurOwn, futilidad de la aprobación regulatoria de medicamentos, Relyvrio, Qalsody

Introducción. A primera vista, la misión regulatoria de la FDA es sencilla: aprobar medicamentos que sean seguros y eficaces para el uso previsto. Sin embargo, como lo demuestran varias decisiones recientes relacionadas con medicamentos para tratar problemas como la enfermedad de Alzheimer, la distrofia muscular de Duchenne y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la realidad es mucho más compleja y requiere encontrar el equilibrio entre un acceso rápido de los pacientes a los medicamentos y un nivel de certeza razonable sobre sus

beneficios ¿Cuándo debería la FDA exigir más evidencia, a expensas de que un medicamento prometedor pueda tardar más en llegar a los pacientes? ¿Y cuándo debería ejercer cierta “flexibilidad regulatoria”, basándose en la tolerancia al riesgo que muestran los que enfrentan enfermedades terribles sin buenas opciones de tratamiento?

Al responder a estas preguntas, hay que recordar el papel fundamental que tiene la FDA para evitar la presencia en el mercado de medicamentos que no funcionan, papel que se ha visto cada vez más cuestionado por el actual clima político, económico y social.

El artículo discute las terapias celulares y NurOwn, la terapia de células madre para la ELA; y llega a la siguiente conclusión.

Conclusión. Desafortunadamente, los medicamentos no funcionan sólo porque queremos que lo hagan. Es razonable que al evaluar la idoneidad de la evidencia disponible para respaldar la aprobación de un medicamento, la FDA tenga en cuenta la gravedad de la enfermedad y las necesidades de tratamiento insatisfechas; por ejemplo, ejerciendo flexibilidad regulatoria para aceptar un único ensayo positivo en lugar de dos (como lo hizo cuando aprobó Relyvrio para la ELA) o datos convincentes de biomarcadores aunque los criterios de valoración clínica no

sean buenos (como sucedió con Qalsody, otro fármaco contra la ELA recientemente aprobado).

Pero este tipo de flexibilidad regulatoria debe tener límites. Según la evidencia disponible actualmente, NurOwn claramente se sale de los límites; su aprobación habría comprometido los estándares de la FDA hasta violarlos. Podemos debatir el equilibrio adecuado entre la velocidad y la certeza, pero no podemos olvidar que la FDA es lo que se interpone entre nosotros y un mundo en el que los pacientes pueden elegir entre medicamentos no probados, cuando carecen de nuevas terapias adecuadas y de información crítica para guiar sus decisiones de tratamiento.

Relaciones entre la FDA y Moderna

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27 (1)

Tags: puertas giratorias, captura regulatoria, controlar los conflictos de interés en las agencias reguladoras, ARNm, Fink, Goswami, Slaoui, Operation Warp Speed, Curtis Wright, Purdue Pharma, OxyContin

Según un artículo que Peter Doshi ha publicado en el *British Medical Journal* [1], dos funcionarios de la FDA que supervisaron las vacunas covid han empezado a trabajar en Moderna. A continuación, resumimos los puntos más importantes sobre la puerta giratoria entre Moderna y la FDA, y cómo el gobierno ha contribuido al crecimiento de dicha empresa.

Doran Fink empezó a trabajar en la FDA en 2010 y acabó teniendo un puesto alto en la Oficina de Investigación y Revisión de Vacunas, donde supervisaba a un pequeño equipo de médicos responsables de las enfermedades infecciosas y productos biológicos para combatirlas.

Durante la pandemia de covid-19, Fink apareció en numerosas reuniones del comité asesor de la FDA y de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) para hablar sobre las vacunas contra la covid. A mediados de 2020, Fink anunció los estándares de la FDA para autorizar las vacunas covid, y participó en la decisión final de aprobar las vacunas de Pfizer y Moderna. En diciembre de 2022, dejó su puesto en la FDA y dos meses más tarde empezó a trabajar en Moderna, como director del programa de medicina traslacional y desarrollo clínico temprano para combatir las enfermedades infecciosas.

Jaya Goswami comenzó a trabajar en el Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos de la FDA en marzo de 2020, y fue responsable de evaluar si los datos clínicos de la vacuna contra el covid de Moderna alcanzaban los estándares regulatorios para ser aprobada. La vacuna se aprobó a fines de enero de 2022. Goswami dejó la FDA en junio de 2022 y ese mismo mes comenzó a trabajar como directora de desarrollo clínico para combatir las enfermedades infecciosas en Moderna.

En Moderna, Goswami ha participado en los esfuerzos para comercializar una vacuna de ARNm contra el virus respiratorio sincitial (ARNm-1345). En julio de 2023, la empresa anunció que había presentado solicitudes de aprobación regulatoria en EE UU, la Unión Europea, Australia y Suiza. En EE UU, se puede

anticipar que la revisión se lleve a cabo en la Oficina de Investigación y Revisión de Vacunas de la FDA, el grupo en el que trabajaron Fink y Goswami.

El problema de las puertas giratorias se conoce desde hace décadas [2]. Según un vocero de la agencia, “la FDA se toma en serio su obligación de ayudar a garantizar que las decisiones y acciones que toma y sus empleados no estén ni parezcan estar contaminados por ningún conflicto de intereses”. Sin embargo, la FDA no registra los puestos que aceptan sus funcionarios cuando dejan de trabajar para el gobierno, ni cuenta con un proceso para intervenir si se van a trabajar con alguna de las industrias reguladas por la agencia.

Los funcionarios que dejan el trabajo con el gobierno deben cumplir con la normativa laboral. Las restricciones incluyen una prohibición permanente de “cambiar de bando”, definida como “una prohibición de por vida de comunicarse o comparecer ante el gobierno en nombre de su nuevo empleador o de cualquier otra persona, para tratar asuntos específicos relacionados con su puesto como funcionario”. Y aquellos que han comenzado a buscar o a negociar un trabajo en la industria “deben abstenerse inmediatamente de participar en cualquier asunto oficial que involucre al posible empleador”.

El BMJ preguntó a Goswami, Fink, Moderna y la FDA si alguno de los ex reguladores pidió consejo a la Oficina de Ética e Integridad de la FDA antes de mudarse a Moderna, así como si mientras estaban en la FDA se recusaron de cualquier asunto relacionado con su búsqueda de empleo. La FDA respondió diciendo que BMJ presentara una solicitud según la Ley de Libertad de Información, y el vicepresidente de comunicaciones y medios de Moderna, Chris Ridley, respondió: “No tenemos ningún comentario sobre su consulta”. Goswami y Fink no respondieron.

Craig Holman, de *Public Citizen*, dice: “La puerta giratoria es particularmente abusiva en agencias que reciben una gran cantidad de dinero. Ese es un gran problema en el caso de la FDA, especialmente con la pandemia y la Operación Warp Speed”, refiriéndose al programa que se estableció para acelerar la comercialización de una vacuna contra el coronavirus.

Según Holman, la FDA podría prohibir que sus empleados trabajaran para empresas que hubieran regulado, y a los que ingresen a la FDA “se les podría exigir que firmen un compromiso ético diciendo que no tomarán ninguna medida oficial que afecte a sus antiguos empleadores o clientes”. Sugiere un período de “reflexión” de al menos dos años: “Se necesita un período de tiempo para que las relaciones cercanas y las redes se rompan”. Durante la presidencia de Obama, por ejemplo, se prohibió que las personas asignadas a agencias ejecutivas ejercieran presión sobre la administración Obama tras dejar su cargo.

Una investigación de Holman [3] encontró que la mayoría de los estados de EE UU tienen leyes de enfriamiento que impiden a los ex funcionarios gubernamentales ejercer presión sobre su agencia durante dos años, y Florida recientemente amplió su período de reflexión a seis años.

Las puertas giratorias

Los peligros de la puerta giratoria entre la FDA y la industria quedaron vívidamente reflejados en el caso de Curtis Wright y Purdue Pharma, una historia que ahora se narra en libros y en televisión. Wright dirigió la aprobación del OxyContin por parte de la FDA en 1995. La etiqueta de OxyCotin, que Wright ayudó a redactar, decía que el opioide tenía menos potencial de uso indebido, un argumento central en la campaña de Purdue para comercializar el medicamento entre poblaciones cada vez más amplias. Alrededor de un año después de dejar la FDA, Wright aceptó un puesto de US\$379.000 al año en Purdue.

En un estudio de 2016 publicado en *The BMJ*, los investigadores siguieron las trayectorias de 55 funcionarios de la división de hematología y oncología de la FDA involucrados en la aprobación de medicamentos durante varios años. De los 26 que dejaron la FDA, 15 trabajaron o asesoraron posteriormente a la industria [4]. En 2018, una investigación de la revista *Science* informó que “11 de 16 médicos de la FDA que trabajaron en 28 aprobaciones de medicamentos y luego dejaron la agencia son ahora empleados o consultores de las empresas que poco antes regulaban. Esto puede crear al menos la apariencia de conflictos de intereses” [5].

Moderna estrecha sus relaciones con el gobierno

Antes de la pandemia, Moderna tenía una experiencia regulatoria limitada. La empresa, fundada en 2010, había sometido solicitudes de comercialización de productos de plataforma de ARNm, pero en su década de historia aún no había lanzado ningún producto al mercado.

La suerte de Moderna cambió gracias a la covid. Moncef Slaoui, farmacéutico y miembro activo de la junta directiva de Moderna, fue designado por el presidente Trump para codirigir la

Operación *Warp Speed*. Al recibir el nombramiento, Slaoui vendió todas sus acciones de Moderna (US\$12 millones) y renunció a su junta directiva, pero mantuvo una participación estimada en US\$10 millones en GlaxoSmithKline, otro receptor de fondos de la Operación *Warp Speed*. Slaoui aceptó el trabajo como contratista, lo que significaba que no estaba sujeto a los requisitos éticos de divulgación y desinversión de los empleados del gobierno federal.

En nombre de *Public Citizen*, Holman presentó una queja ética contra Slaoui, instándolo a que lo clasificaran como un “empleado gubernamental especial” sujeto al código federal de conflictos de intereses y requisitos de divulgación.

Bajo la dirección de Slaoui, Moderna emergió rápidamente como líder. En marzo de 2020 comenzó un ensayo clínico de fase 1, 66 días después de que se publicara la secuencia viral del coronavirus, y a mediados del verano, EE UU había prometido US\$955 millones para un ensayo de fase 3, y luego ofreció US\$1.500 millones como parte de un compromiso de compra avanzada de 100 millones de dosis (En marzo de 2021, un informe del Congreso estimaba que Moderna había recibido US\$4.940 millones en financiación federal, para un total de 300 millones de dosis [6]).

El 18 de diciembre de 2020, bajo el liderazgo de Stephen Hahn, la FDA otorgó el primer permiso de comercialización a nivel mundial a la vacuna contra el covid de Moderna, el ARNm-1273. Seis meses después, tras renunciar a su cargo con la transición a la administración Biden, Hahn se unió a Flagship Pioneering, “el fondo de riesgo que había dado origen a Moderna”.

Fuente Original

1. Doshi, Peter. The FDA and Moderna’s cosy relationship: how lax rules enable a revolving door culture. *BMJ* 2023; 383: p2486 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.p2486> <https://www.bmj.com/content/383/bmj.p2486>

Referencias

2. Holman C, Esser C. Slowing the federal revolving door. *Public Citizen*. 2019. <https://www.citizen.org/article/slowing-the-federal-revolving-door/>
3. Holman C, Esser C. Revolving door restrictions by state, 2019. *Public Citizen*. 23 Jul 2019. <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/Revolving-Door-Restrictions-by-State-2019.pdf>
4. Bien J, Prasad V. Future jobs of FDA’s haematology-oncology reviewers. *BMJ* 2016;354:i5055. doi:10.1136/bmj.i5055. pmid:27677772
5. Piller C. Is FDA’s revolving door open too wide? *Science* 2018;361:21. doi:10.1126/science.361.6397.21. pmid:29976809
6. Congressional Research Service. Operation Warp Speed Contracts for covid-19 vaccines and ancillary vaccination materials. Mar 2021. <https://crsreports.congress.gov/product/pdf/IN/IN11560>

Grupos critican la propuesta de la FDA para monitorear el abuso de opiáceos*(Groups Blast FDA's Opioid Abuse Surveillance Proposal)*

Kristina Fiore

MedPage Today, 3 de enero de 2024<https://www.medpagetoday.com/special-reports/features/108106>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2024; 27 (1)**Tags: Purdue Pharma, RADARS, epidemia de opiáceos, epidemia de opiáceos, monitorear el consumo de opiáceos**

Varios grupos de defensa de los consumidores instaron a la FDA a no confiar en un sistema de vigilancia de medicamentos que tiene vínculos con el asediado fabricante de opiáceos Purdue Pharma y otras empresas farmacéuticas.

Public Citizen, Médicos por la prescripción responsable de opiáceos (*Physicians for Responsible Opioid Prescribing* o PROP), PharmedOut, el Centro Nacional de Investigación en Salud y otros enviaron comentarios a una propuesta publicada en Regulaciones.gov según la cual la FDA utilizará datos del sistema de Vigilancia de la Investigación, Abuso, Desvío y Adicciones (*Research, Abuse, Diversion, and Addiction-Related Surveillance* o RADARS) para ayudar a monitorear el abuso de opiáceos en EE UU.

Los grupos afirmaron que el sistema RADARS fue desarrollado por Purdue Pharma, y sigue teniendo estrechos vínculos con esa empresa y con otros fabricantes farmacéuticos, lo que genera preocupación sobre el uso de sus datos por parte de la FDA.

"Las investigaciones del Congreso, los libros, los documentales y las miniseries de televisión han detallado el papel que han desempeñado Purdue, los Sackler y la industria de los opiáceos en la crisis de los opiáceos", decía la carta de PROP. "Muchos de estos relatos han destacado la influencia de la industria de los opiáceos en la FDA".

"Hace mucho que la FDA debería haber aprendido de los errores que ha cometido", continuaba la carta. "La FDA debería imponer barreras estrictas para evitar que la industria de los opiáceos ejerza una influencia indebida en su toma de decisiones".

La carta de PROP señaló que RADARS fue creado en 2001 por Purdue Pharma y la familia Sackler, en respuesta a las preocupaciones de la DEA y la FDA por el OxyContin. Aunque Purdue transfirió la propiedad de RADARS a la Autoridad de Salud y Hospitales de Denver (*Denver Health & Hospital Authority*) en 2005, convirtiéndola en una organización sin fines de lucro, PROP argumentó que esto simplemente "daba la apariencia de que RADARS era independiente".

Purdue siguió teniendo influencia en el sistema de vigilancia, argumentó PROP. Por ejemplo, la familia Sackler nombró a la primera junta directiva de RADARS, y cinco de esas personas siguen estando en el comité asesor científico de ocho personas, afirmó PROP.

RADARS también recibió pagos de Purdue por "servicios de consultoría, cabildeo y defensa de sus intereses" hasta al menos 2018, según la carta, señalando que la organización también ha "ofrecido servicios a los fabricantes de opiáceos, incluido Purdue, para ayudarlos a evitar regulaciones y vender más opiáceos".

La carta de PROP citaba como fuente de gran parte de la información sobre RADARS una demanda que en 2019 presentó el Fiscal General de Colorado contra Purdue Pharma y la familia Sackler. El presidente del PROP, Andrew Kolodny, MD, de la Universidad Brandeis en Waltham, Massachusetts, dijo que la demanda está amarrada en el proceso judicial de quiebra de Purdue.

Un portavoz del sistema RADARS dijo a *MedPage Today* en un correo electrónico que es "simplemente un servicio que proporciona la Autoridad de Salud y Hospitales de Denver [DHHA] que tiene 'muchos suscriptores que solo compran datos'. Tenemos entendido que estas empresas comparten los datos con la FDA".

"No ofrecemos ningún servicio adicional para promocionar o comercializar medicamentos", dijo el portavoz. "Todos los suscriptores tienen la misma relación contractual con DHHA. Ninguno recibe servicios o tiene derechos especiales". El expediente de la FDA, titulado en parte "Para Mejorar la Calidad y Representatividad de los Datos del Programa de Centros de Tratamiento (*Improving the Quality and Representativeness of the Treatment Center Program Data*)", explica que la agencia planea "financiar la evaluación y mejora de la validez y confiabilidad de los datos de la encuesta que realiza RADARS a los programas combinados de centros de tratamiento de abuso de sustancias (*Substance Abuse Treatment Center Programs Combined oTCPC*)".

Este programa recopila datos de los pacientes que ingresan a los programas de tratamiento de la adicción a opiáceos, tanto públicos como privados, y su objetivo es "proporcionar estimaciones oportunas de prevalencia del abuso legal e ilegal de opiáceos y otras sustancias". En última instancia, la FDA y otros utilizan los datos para "informar las decisiones sobre políticas y regulaciones", según el expediente.

En sus comentarios, el Centro Nacional de Investigación en Salud dijo que el hecho de que RADARS esté respaldado por suscripciones de compañías farmacéuticas y otras agencias es un "obvio conflicto de intereses" y esto "socavaría la credibilidad de cualquier información que se recopile".

Public Citizen en su carta llamó a RADARS "una organización de seguimiento al abuso y la dependencia de drogas que durante mucho tiempo ha estado excesivamente influenciada por Purdue Pharmaceuticals y otros fabricantes de opiáceos, a expensas de la salud pública".

PharmedOut dijo que RADARS "tiene un historial terrible de participación en la creación y mantenimiento de la prescripción excesiva y peligrosa de opiáceos".

La carta de PROP concluye: "En lugar de que la vigilancia dependa de una organización financiada por la industria de

opioides con historia de haber difundido información engañosa, creemos que la FDA debería confiar en la Red de Advertencia de Abuso de Drogas de SAMHSA (*SAMHSA's Drug Abuse Warning Network*), que podría mejorar con fondos adicionales.

Alternativamente, la FDA podría emitir una Solicitud de Propuestas a grupos de investigación e instituciones académicas con salvaguardias para garantizar que estas entidades no tengan conflictos de intereses relevantes".

La FDA tiene dificultades para retirar productos del mercado

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27 (1)

Tags: colirios contaminados, retirada voluntaria de productos, poder de la FDA para retirar medicamentos del mercado

Las gotas oftálmicas tienen que ser estériles, pero Statnews informa [1] que los inspectores de la FDA detectaron condiciones insalubres en una planta de manufactura de colirios de la India. Esta empresa, Kilitch Healthcare India Limited, vende los colirios a distribuidores estadounidenses como CVS Health, Rite Aid y Target, que los comercializan bajo sus propias marcas.

El 25 de octubre de 2023, la FDA solicitó a Kilitch Healthcare que retirara voluntariamente los colirios del mercado, pero tardó casi tres semanas en hacerlo. Durante ese periodo, la FDA no pudo identificar el nombre de la empresa porque se considera confidencial.

"Cuando el fabricante y el distribuidor no retiraron rápidamente estos productos del mercado, la FDA se comunicó

inmediatamente con los minoristas y les dio los nombres de las marcas bajo las que se venden estos productos", dijo un portavoz de la FDA.

CVS, Rite Aid y Target retiraron los productos inmediatamente de sus estantes y sitios web, y la FDA advirtió al público que no comprara productos con las marcas Leader, Rugby y Velocity. La FDA también bloqueó las importaciones de colirios.

Estos retrasos preocupan a algunos legisladores, que quieren que la FDA tenga poder para obligar a retirar productos y que las etiquetas de los medicamentos incluyan el nombre de los fabricantes.

Fuente Original

1. Wilkerson, John. Delay of eye drop recall highlights FDA's impotence on the issue. Statnews, Nov. 21, 2023
<https://www.statnews.com/2023/11/21/eye-drops-fda-recalls/>

Legisladores republicanos investigan a la FDA

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27 (1)

Tags: censura científica en la FDA, resolución de discrepancias científicas en la FDA, politización de las decisiones regulatorias, interferencia política en la FDA, renuncia de funcionarios de la FDA

Según ha publicado *Regulatory News* [1], los republicanos del Congreso quieren saber cómo la FDA resuelve internamente las disputas científicas. Estos cuestionamientos surgen después de que un informe de la GAO (*Government Accountability Office*) expresara preocupación por las interferencias políticas durante la pandemia de covid 19

En una carta dirigida al comisionado de la FDA, Robert Califf, con fecha del 3 de enero, los congresistas escribieron que les preocupa que la administración Biden haya comprometido la capacidad de la agencia para tomar decisiones independientes.

Los legisladores hicieron referencia a la salida, a finales de 2021, de dos de los principales reguladores de vacunas: Marion Gruber, directora de la Oficina de Investigación y Revisión de Vacunas (OVR) del centro del Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos, y Philip Krause, subdirector de OVR. Los dos citaron su desacuerdo con la recomendación de la administración Biden de que los adultos recibieran una dosis de refuerzo de la vacuna covid-19 ocho meses después de su serie primaria.

Al parecer, ninguno de los dos funcionarios creía que hubiera datos suficientes para ofrecer dosis de refuerzo, y consideraron

que el anuncio del presidente Biden era una forma de presionar a la FDA para que autorizara rápidamente las vacunas.

Los legisladores escribieron "Se desconoce si se utilizó el proceso de resolución de disputas de la FDA y, en caso contrario, por qué no... Nos preocupa que la FDA haya tomado represalias contra reguladores de carrera de la FDA que fueron considerados insuficientemente cooperativos con la agenda de la administración Biden".

También quieren saber si el sistema que tiene la FDA para manejar los desacuerdos científicos internos es adecuado y si la agencia tomó alguna represalia contra los funcionarios disidentes.

Los legisladores hicieron referencia al informe que la GAO publicó en septiembre, en el que destacaba las acusaciones de interferencia política durante la pandemia, especialmente bajo la administración Trump, para influir en las decisiones del Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS).

El informe de la GAO hizo una serie de recomendaciones con las que la FDA estuvo de acuerdo, incluyendo una descripción más clara sobre cómo documentar y resolver los desacuerdos científicos, capacitar al personal sobre el proceso para resolver dichos desacuerdos y ser más claro sobre quién es responsable del contenido de los documentos relacionados con los desacuerdos científicos.

Como parte de su investigación, los legisladores han pedido que la FDA proporcione copias de los documentos relacionados con todos los desacuerdos científicos internos desde enero de 2018 y cómo se manejaron; así como los documentos relacionados con cómo la Oficina del jefe científico de la FDA ha manejado las apelaciones de tales desacuerdos.

También solicitaron documentos sobre cualquier desacuerdo científico interno sobre el refuerzo de la vacuna covid-19 durante el verano de 2021 y documentación sobre cualquier caso en el

que se haya retirado a un funcionario de la FDA, con capacidad de toma de decisiones regulatorias, la autoridad para tomar dichas decisiones.

Los legisladores pidieron a Califf que respondiera a su solicitud antes del 24 de enero.

Fuente Original

- Ferdous Al-Faruque. GOP lawmakers prod FDA over internal scientific disputes resolution process. Regulatory News | 04 January 2024 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2024/1/gop-lawmakers-prod-fda-over-internal-scientific-di>

Sobre la Comisión Federal de Comercio (FTC)

La Comisión Federal de Comercio de EE UU impugna más de 100 patentes por figurar indebidamente en el Libro Naranja de la FDA

(*FTC Challenges More Than 100 Patents as Improperly Listed in the FDA's Orange Book*)

FTC, Comunicado de Prensa, 7 de noviembre de 2023

<https://www.ftc.gov/news-events/news/press-releases/2023/11/ftc-challenges-more-100-patents-improperly-listed-fdas-orange-book>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Propiedad Intelectual* 2024; 27 (1)

Tags: libro naranja, manipulación de patentes, tergiversación de patentes, prácticas anticompetitivas en el mercado farmacéutico, FDA, FTC

Incluir errores en el Libro Naranja (Orange Book) puede retrasar la competencia de los medicamentos genéricos más baratos, detener el desarrollo de medicamentos y debilitar la innovación.

Hoy, la Comisión Federal de Comercio (en inglés *Federal Trade Commission* FTC) cuestionó más de 100 patentes de fabricantes de inhaladores para el asma, autoinyectores de epinefrina y otros productos farmacéuticos de marca, por considerar que se habían enumerado de forma inadecuada o inexacta en la publicación de la FDA *Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations* (Medicamentos Aprobados con Evaluaciones de Equivalencia Terapéutica) comúnmente conocido como el “Libro Naranja”.

La Comisión también ha notificado a la FDA que cuestione la exactitud o relevancia de la información incluida en estas patentes, lo que puede requerir que los fabricantes las eliminen de la lista o certifiquen bajo pena de perjurio que las listas cumplen con los requisitos legales y reglamentarios aplicables.

La FTC envió cartas de notificación a 10 empresas [1], que incluyen: AbbVie, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Impax Laboratories, Kaleo, Mylan Specialty y subsidiarias de Glaxo-Smith Kline y Teva. Las cartas de aviso y las notificaciones de disputas relacionadas con las listas de patentes que la FTC ha entregado a la FDA identifican patentes específicas que, según la FTC, están enumeradas incorrectamente para inhaladores específicos para el asma y otros dispositivos, frascos multidosis de Restasis y autoinyectores de epinefrina, también conocidos comúnmente como EpiPens.

La presidenta de la FTC, Lina M. Khan dijo: “Las patentes enumeradas incorrectamente pueden aumentar significativamente los precios que los estadounidenses tienen que pagar por los medicamentos y productos farmacéuticos, y socavan la competencia justa y honesta. La acción que ha tomado hoy la

FTC identifica más de 100 patentes que creemos que están enumeradas incorrectamente y afectan a productos que van desde inhaladores hasta EpiPens. Continuaremos utilizando todos nuestros medios para proteger a los estadounidenses de tácticas comerciales ilegales, que están aumentando el costo de los medicamentos y de otros productos farmacéuticos”.

Cuando se disputa la patente de una sustancia o un producto farmacéutico que figura en el Libro Naranja, según las regulaciones correspondientes de la FDA, la FDA debe enviar la declaración de la disputa al titular de la Solicitud de Nuevo Medicamento (NDA), quien tendrá 30 días para retirar o modificar estas listas, o certificar bajo pena de perjurio que los listados cumplen con los requisitos legales y reglamentarios aplicables.

El mes pasado, la FTC emitió una declaración de política [2] que advertía que la agencia supervisaría la presentación inadecuada de patentes para su inclusión en el Libro Naranja. La FTC dijo que las listas inadecuadas en el Libro Naranja pueden perjudicar la competencia de alternativas genéricas más baratas y mantener los precios de las marcas artificialmente altos.

El Libro Naranja es una lista de productos farmacéuticos aprobados por la FDA como seguros y eficaces. Cuando una compañía farmacéutica de marca incluye una patente en el Libro Naranja, puede provocar su suspensión legal, que generalmente bloquea la comercialización de productos farmacéuticos competidores durante 30 meses, incluyendo las alternativas genéricas de menor costo. Incluir patentes de forma inadecuada en el Libro Naranja puede afectar negativamente las condiciones para la competencia, según la define la ley.

El Comisionado de la FDA, Robert M. Califf, M.D. explicó: “La FDA recuerda a todos los titulares de solicitudes de comercialización que están obligados a garantizar que las listas de patentes cumplen con los requisitos legales y reglamentarios, así como a responder sustancialmente a las declaraciones de disputa que se emiten siguiendo el proceso de disputas de listas de patentes de la FDA. La FDA continuará con su colaboración

de larga data con la FTC, para ayudar a proteger a los consumidores estadounidenses”.

Según la declaración de política de la FTC, los costos asociados con la impugnación de patentes enumeradas incorrectamente pueden desincentivar las inversiones en el desarrollo de medicamentos genéricos, lo que corre el riesgo de retrasar o frustrar el desarrollo de competidores genéricos. Los retrasos en la competencia genérica, incluso si son breves, pueden reducir el acceso de los pacientes a alternativas más asequibles y aumentar los costos para todo el sistema de atención médica.

Las regulaciones de la FDA permiten que cualquier persona interesada dispute la exactitud o relevancia de la información sobre patentes publicada en el Libro Naranja. Si bien la FTC está utilizando el proceso de disputa de las listas de patentes de la FDA para abordar las patentes relacionadas con estos productos, y podría hacerlo con otros, las cartas a las empresas farmacéuticas resaltan que la Comisión se reserva el derecho a tomar cualquier medida adicional, según sea necesario en defensa del interés público, que incluye investigar la conducta de los fabricantes como una violación de las leyes de la FTC.

La Comisión Federal de Comercio se esmera en promover la competencia y proteger y educar a los consumidores. Puede obtener más información sobre cómo la competencia beneficia a los consumidores [3] o presentar una queja antimonopolio [4].

Referencias

1. <https://www.ftc.gov/legal-library/browse/warning-letters/81927>
2. https://www.ftc.gov/system/files/ftc_gov/pdf/p239900orangebookpolycystatement092023.pdf
3. https://www.ftc.gov/system/files/attachments/competition-counts/pdf-0116_competition-counts.pdf
4. <https://www.ftc.gov/faq/competition/report-antitrust-violation>

Nota de Salud y Fármacos. Un artículo publicado en *Health Affairs* [1] afirma que, para evitar el abuso de las patentes, en lugar de reaccionar a los comportamientos inapropiados de las empresas, sería preferible establecer un mecanismo para impedir que patentes frías se incluyan en el Libro Naranja (Orange Book), y sugiere el mecanismo legislativo que lo facilitaría (una enmienda a la Ley Hatch-Waxman).

“Sin embargo, la aplicación a posteriori de las leyes de competencia desleal es una forma muy ineficaz de regular la inclusión de patentes en el Libro Naranja. Un mejor enfoque consistiría en que la FDA, tal vez asistida por la Oficina de Patentes y Marcas de EE UU (USPTO), evaluara cada patente presentada para su inclusión en el Libro Naranja y rechazara las que no cumplen sus criterios legales de inclusión. Tenemos evidencia real de que este enfoque es viable, al menos cuando el número de patentes implicadas es manejable. Lo utilizan numerosos bancos de patentes que se han formado en torno a estándares industriales ampliamente aceptados para evaluar si determinadas patentes son esenciales para la aplicación de una norma determinada. Si bien la adaptación de este enfoque a las patentes del Libro Naranja podría requerir una pequeña modificación a la legislación vigente, aliviaría de manera eficiente y rentable el problema de la inclusión indebida en las listas que ha señalado la FTC”.

Referencia

1. Jorge L. Contreras, Arti K. Rai. “Orange Book Over-Declaration Of Pharmaceutical Patents: The Advantages Of Ex Ante Over Ex Post Review”, *Health Affairs Forefront*, December 13, 2023. DOI: 10.1377/forefront.20231211.190823 <https://www.healthaffairs.org/content/forefront/orange-book-over-declaration-pharmaceutical-patents-advantages-ex-ante-over-ex-post>

El tribunal da la razón a la FTC e impide que IQVIA compre Propel Media

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27 (1)

Tags: publicidad sobre medicamentos, monopolio de la publicidad en salud, publicidad dirigida a los consumidores, publicidad dirigida a profesionales de la salud, DeepIntent

Según Bloomberg [1], la Comisión Federal de Comercio ganó su moción para bloquear temporalmente la compra por parte de IQVIA Holdings Inc. de la firma de publicidad de salud Propel Media Inc., con sede en California.

- La FTC dice que la fusión IQVIA-Propel perjudicaría la competencia
- IQVIA dice que la propuesta de fusión de anuncios digitales es legal

La FTC presentó una demanda en julio para bloquear la adquisición de Propel por parte de IQVIA, alegando que el acuerdo produciría a una mayor consolidación en el mercado de la publicidad y la atención médica y elevaría los precios. El caso es parte de una tendencia a aplicar medidas antimonopolio más agresivas, especialmente en el sector salud.

Según IQVIA “Su adquisición de Propel Media facilitaría que los pacientes y los médicos obtuvieran información sobre salud que necesitan para tomar mejores decisiones y obtener mejores resultados en salud. Sostenemos que, en este caso, los argumentos de la FTC son inconsistentes con la realidad del mercado y no están respaldados por la ley”.

IQVIA es una empresa que ofrece información sobre salud y figura entre los Fortune 500. En 2023 generó más de US\$14.000 millones en ingresos. Propel posee DeepIntent, una plataforma de publicidad dirigida a profesionales de la salud y a otros usuarios de atención médica.

La FTC afirma que el acuerdo eliminaría la competencia directa entre la plataforma de publicidad digital Lasso que IQVIA compró el año pasado y DeepIntent. La publicidad sobre atención médica es una industria multimillonaria que ha crecido mucho en los últimos años, a medida que la pandemia de covid-19 llevó a las empresas de atención médica a orientarse cada vez más hacia el marketing en línea.

La FTC también argumenta que el acuerdo reduciría la innovación en el mercado, perjudicando a los pacientes y generando precios más altos en la atención médica debido a los mayores costos de comercialización.

En los documentos judiciales, IQVIA argumentó que la FTC no ha demostrado que la fusión propuesta sea anticompetitiva. Dijo que el acuerdo agregaría la capacidad de DeepIntent para hacer publicidad televisiva dirigida al consumidor que Lasso no tiene.

Existe cierta superposición entre las dos plataformas, pero IQVIA sostiene que también son de naturaleza complementaria: Lasso de IQVIA se dirige a los profesionales de la salud mediante la publicidad de medicamentos, nuevos tratamientos y hospitales que buscan contratar médicos. La plataforma de DeepIntent se dirige a consumidores interesados en productos

para el cuidado de la salud, incluyendo medicamentos de venta libre como Tylenol o medicamentos para bajar de peso como Ozempic.

La Cámara de Comercio presentó un *amicus curiae* a favor de IQVIA, en el que decía que la FTC no proporciona pruebas suficientes de los daños anticompetitivos derivados del acuerdo y que su escrito estuvo plagado de especulaciones sobre lo que IQVIA podría o no podría hacer después de la fusión.

Fuente Original

- Katie Arcieri. FTC Gets Court Backing to Halt IQVIA's Purchase of Propel Media. Bloomberg, 2 de enero de 2024
<https://news.bloomberglaw.com/antitrust/ftc-prevails-in-bid-to-halt-iqvias-merger-with-digital-ad-firm>

Nuevas Guías y Normas de la FDA: Resumen de Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27 (1)

Tags: publicidad dirigida al consumidor, etiquetas de biosimilares, evitar la contaminación de tratamientos oftálmicos, evaluación riesgo-beneficio de los medicamentos, medicamentos para indicaciones no aprobadas, tratamientos para enfermedades raras

Nuevos estándares para la publicidad dirigida al consumidor

[1]. El 21 de noviembre de 2023, la FDA publicó la versión final de los nuevos estándares para la publicidad dirigida al consumidor, en respuesta a un requisito de la Ley de Enmiendas de la Administración de Alimentos y Medicamentos vigente desde marzo de 2008. Esta norma consta de cinco estándares que se deben cumplir al transmitir mensajes publicitarios de productos médicos al consumidor, ya sea por radio o por televisión. La norma entra en vigor el 20 de mayo de 2024 y la fecha en que se empezará a exigir su cumplimiento es el 20 de noviembre de 2024.

La norma considera “declaración principal” al nombre del medicamento y sus condiciones de uso, sus principales efectos secundarios y contraindicaciones. Todas las declaraciones principales deben presentarse de manera clara, que generen atención, y de forma neutral.

Esta publicación complementa los requisitos de incluir información de riesgo en los anuncios de medicamentos de venta con receta, y describe cómo hay que presentar la declaración principal sobre los efectos secundarios y contraindicaciones en los anuncios de radio y televisión dirigidos al consumidor, con el objetivo de contribuir a garantizar que esta información de riesgo se presente de manera efectiva, que ayude a los consumidores a identificar, fijarse y comprender los riesgos del medicamento.

La FDA también dice que es importante garantizar que los anuncios dirigidos al consumidor que incluyen información sobre los beneficios de los medicamentos de venta con receta comuniquen de forma efectiva los riesgos, para que los anuncios de radio y televisión transmitan información veraz y no engañosa sobre el medicamento anunciado, y los consumidores tengan la información necesaria para tomar decisiones de atención médica”.

Es importante destacar que estos cambios solo se aplican a los medicamentos de venta con receta, no a los medicamentos de venta libre, suplementos dietéticos u otros productos.

Estos nuevos estándares requieren que:

- La declaración principal se presente en un lenguaje y una terminología amigable, fácil de entender y fácil de comprender por el consumidor.
- El sistema audio de la declaración principal debe ser tan comprensible como el sistema audio que se utiliza para el resto del anuncio en términos de volumen, articulación y ritmo.
- Durante la presentación de la declaración principal, el anuncio no debe contener elementos de audio o visuales que puedan interferir con la comprensión del contenido por parte del consumidor.
- Durante los anuncios de televisión, la información del texto se debe presentar de manera que sea fácil de leer.
- Durante los anuncios de televisión, la declaración principal se presenta simultáneamente en audio y texto, y se muestra durante el tiempo suficiente para que se pueda leer fácilmente.

A finales de diciembre de 2023, la FDA publicó un documento de preguntas y respuestas en el que la FDA reafirma los estándares mencionados anteriormente y detalla cómo espera que los fabricantes cumplan con cada uno de ellos [2].

Por ejemplo, por lenguaje amigable se entiende “que las empresas utilicen un lenguaje y una terminología fáciles de entender por el consumidor, en lugar de jerga o términos médicos o técnicos que suelen resultar más familiares a los proveedores de atención médica”, dijo la FDA. “Para cumplir con este estándar, en la presentación de la declaración principal, las empresas también deben evitar lenguaje o terminología que sea vaga y se pueda interpretar de diversas formas”.

La agencia señala que no es necesario que el lenguaje se adapte a un grado de lectura específico, ya que es posible que se requiera un nivel de grado alto para expresar cierta información. Sin embargo, pide que la información se presente de manera comprensible para el consumidor medio.

Los estándares también exigen que el texto de los anuncios de televisión cumpla con ciertos requisitos de estilo, tipo de letra, contraste de pantalla y ubicación en la pantalla. "Para cumplir con esta norma, las empresas deben garantizar que la presentación del texto de la declaración principal sea fácilmente legible", dijo la FDA. "Las empresas no están obligadas a utilizar colores, tamaños, ubicaciones o fondos determinados, sino que deben garantizar que la combinación de estos aspectos del texto resulte en una presentación fácilmente legible de la declaración principal".

El quinto estándar requiere que los elementos visuales o de audio del anuncio no hagan que la declaración principal sea menos comprensible. La FDA señala que la combinación de dichos elementos se pueda usar para reforzar la información sobre riesgos para los consumidores.

La guía establece que los fabricantes también pueden comunicarse con la FDA para analizar sus anuncios antes de difundirlos.

Referencias

1. FDA. Direct-to-Consumer Prescription Drug Advertisements: Presentation of the Major Statement in a Clear, Conspicuous, and Neutral Manner in Advertisements in Television and Radio Format. Federal Register, 21 de noviembre de 2023
<https://www.federalregister.gov/documents/2023/11/21/2023-25428/direct-to-consumer-prescription-drug-advertisements-presentation-of-the-major-statement-in-a-clear>
2. FDA, Direct-to-Consumer Prescription Drug Advertisements: Presentation of the Major Statement in a Clear, Conspicuous, and Neutral Manner in Advertisements in Television and Radio Format Final Rule Questions and Answers December 2023
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/direct-consumer-prescription-drug-advertisements-presentation-major-statement-clear-conspicuous-and>

Guía de la FDA para evaluar los riesgos y beneficios de un medicamento [1]. Según ha publicado Joanne S Eglovitch en *Regulatory News* [2], la FDA ha finalizado una guía que aclara cómo la FDA evalúa los beneficios y riesgos de un medicamento o producto biológico cuando decide si aprueba una solicitud de comercialización de un medicamento nuevo (NDA) o una solicitud de licencia de un producto biológico (BLA).

El documento también aborda cómo se pueden utilizar los datos de la experiencia del paciente para informar las evaluaciones riesgo-beneficio, y el mejor momento para que los patrocinadores interactúen con la FDA para discutir la información que se debe incluir sobre el balance riesgo-beneficio en sus solicitudes.

La guía se desarrolló de acuerdo con los objetivos establecidos en la Ley de Tarifas para Usuarios de Medicamentos Recetados de 2017 (PDUFA VI), en virtud de la Ley de Reautorización de la FDA de 2017 y la Ley de Curas del Siglo XXI.

La FDA utilizará los siguientes criterios para evaluar el perfil riesgo-beneficio de un medicamento:

- El contexto terapéutico en el que se utilizará el medicamento, incluida la naturaleza y gravedad de la enfermedad que el medicamento pretende prevenir o tratar, y si los tratamientos actualmente disponibles satisfacen las necesidades de los pacientes.
- La evidencia que se incluye en la solicitud previa a la comercialización o la evidencia generada en el entorno posterior a la comercialización. Entre estos datos puede haber datos clínicos, datos no clínicos, datos epidemiológicos, e información sobre la experiencia del paciente, la calidad del producto y los eventos adversos.
- Incertidumbres sobre los beneficios y riesgos del medicamento. La FDA afirma que "aunque la incertidumbre se puede reducir mediante un diseño y una realización cuidadosa del estudio, es inevitable que haya cierto nivel de incertidumbre en la evidencia disponible en el momento de tomar decisiones regulatorias, por ejemplo, la frecuencia de eventos adversos graves poco frecuentes o si la eficacia del fármaco persiste cuando se usa a largo plazo".
- Las opciones regulatorias para gestionar los riesgos, como agregar información en el etiquetado/ficha técnica sobre contraindicaciones o agregar una advertencia de recuadro.

La FDA afirma que "el contexto terapéutico juega un papel importante cuando la FDA evalúa la aceptabilidad de la incertidumbre". Por ejemplo, en el caso de los medicamentos para tratar enfermedades graves con necesidades insatisfechas, la agencia puede aceptar un riesgo mayor, y también puede tolerar riesgos más altos en el caso de tratamientos para enfermedades raras "donde la prevalencia de la enfermedad, y las consiguientes limitaciones del tamaño del estudio, pueden limitar la precisión de la seguridad" y las caracterizaciones de eficacia".

La FDA trata de incorporar mejor la voz del paciente en el desarrollo y la evaluación de medicamentos a través de su iniciativa de Desarrollo de Medicamentos Centrado en el Paciente (*Patient-Focused Drug Development* o PFDD). Según la agencia "diferentes datos sobre la experiencia del paciente pueden informar casi todos los aspectos de la evaluación riesgo-beneficio que hace la FDA".

Según la agencia, el mejor momento para que los patrocinadores programen una reunión para discutir lo relacionado con el balance riesgo -beneficio es al Final de la Fase 2, ya que esto puede influir en los estudios de Fase 3, en términos de diseño del estudio, selección de poblaciones de pacientes adecuadas, y criterios de valoración clínicamente significativos.

Se aconsejó a los patrocinadores que consultaran las orientaciones M4E(R2) del Consejo Internacional de Armonización (ICH) sobre cómo presentar esta información beneficio-riesgo en el Documento Técnico Común (CTD) adoptado en junio de 2016.

Referencias

1. FDA, Benefit-Risk Assessment for New Drug and Biological Products Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Center for Drug Evaluation and Research (CDER) October 2023
<https://www.fda.gov/media/152544/download>
2. Joanne S. Eglovitch. FDA finalizes guidance on considerations for evaluating drug's benefits and risks. Regulatory News, 20 October 2023 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/10/fda-finalizes-guidance-on-considerations-for-evalu>

Una perspectiva de los cambios que propone la FDA para las etiquetas de los biosimilares [1]

Según un artículo publicado en *National Law Review* [2], la FDA ha publicado un borrador de guía para describir lo que se debe incluir en las etiquetas de los biosimilares. Esta guía, una vez se apruebe la versión final reemplazará la guía de la FDA para la industria de 2018. Los cambios más importantes son los siguientes:

- Eliminación de la declaración de intercambiabilidad. Según la guía de 2018, había que indicar si el biosimilar era intercambiable. En el borrador de septiembre de 2023, la FDA explicó que “[c]onsistente con [una] evolución en nuestra forma de pensar, el borrador de la guía establece que tanto los productos biosimilares como los biosimilares intercambiables deben contener la misma declaración de biosimilaridad en los aspectos destacados de la información para la prescripción”.
- Identificación del producto cuando la etiqueta del producto de referencia describe un producto biológico no aprobado en EE UU. El borrador de recomendaciones de septiembre de 2023 amplía la forma en que se identificará el producto, cuando el etiquetado del producto de referencia describa un ensayo clínico con un producto biológico no aprobado en EE UU. La guía propuesta establece que el etiquetado del biosimilar debe incorporar la misma terminología sobre los resultados del estudio que el etiquetado del producto de referencia.
- Declaraciones de uso pediátrico. Si bien las solicitudes de licencia deben incluir datos de estudios clínicos, los estudios que son relevantes para la aprobación del uso pediátrico generalmente se realizan con el producto de referencia y no con el biosimilar o intercambiable. Según el artículo 351(k), los patrocinadores de biosimilares e intercambiables no están obligados a restablecer de forma independiente la seguridad y eficacia. La guía revisada aclara que el biosimilar o intercambiable debe etiquetarse como seguro, ineficaz o inseguro para uso pediátrico según la determinación realizada para el producto de referencia. La etiqueta biosimilar o intercambiable se referirá a los datos de seguridad pediátrica del producto de referencia, indicando de nuevo y elaborando la información utilizando el nombre del biosimilar.
- Incorporación de datos relevantes de inmunogenicidad del producto de referencia. La FDA recomienda que el etiquetado del biosimilar o intercambiable incorpore la información relevante de inmunogenicidad que aparece en el etiquetado del producto de referencia. Generalmente, la información de inmunogenicidad del etiquetado del producto de referencia se debe incluir en el etiquetado del biosimilar o intercambiable junto con el párrafo de exención de responsabilidad

proporcionado en la guía. Sin embargo, si la metodología que se siguió para evaluar la inmunogenicidad del producto de referencia impidió hacer una evaluación de la incidencia de anticuerpos antidrogas, la agencia recomienda que el patrocinador del biosimilar se comunique con la división de revisión correspondiente para obtener más orientación.

Referencias

1. FDA. Labeling for Biosimilar and Interchangeable Biosimilar Products: Guidance for Industry.
<https://www.fda.gov/media/172170/download>
2. Khailee Marischuk, Rebecca B. Kimmelfield, David L. Rosen of Foley & Lardner LLP - A Look at FDA's Proposed Changes to Labeling for Biosimilars and Interchangeable Biosimilars. *National Law Review*, November 13, 2023
<https://www.natlawreview.com/article/look-fdas-proposed-changes-labeling-biosimilars-and-interchangeable-biosimilars>

Comunicaciones de las empresas a los proveedores de servicios de salud sobre la información científica relacionada con usos no aprobados de productos médicos aprobados [1].

Específicamente, esta guía se relaciona con las empresas que comparten los siguientes tipos de comunicaciones con los profesionales de la salud:

- Artículos publicados en revistas científicas o médicas (reimpresiones)
- Publicaciones de referencia clínica, como se indica a continuación:
 - Guías de práctica clínica (GPC)
 - Textos de referencia científica o médica (textos de referencia)
 - Materiales de recursos de práctica clínica independientes
- Presentaciones de información científica generadas por empresas a partir de un documento publicado que se entrega como adjunto.

Referencias

1. FDA. Communications From Firms to Health Care Providers Regarding Scientific Information on Unapproved Uses of Approved/Cleared Medical Products. Questions and Answers. Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE. FDA, octubre 2023
<https://www.fda.gov/media/173172/download>

Guía final sobre el desarrollo de medicamentos para enfermedades raras [1]. La FDA ha finalizado una guía sobre programas de desarrollo de medicamentos para enfermedades raras, y según *Regulatory News* [2], ha eliminado una sección sobre la historia natural e incluido otras consideraciones relacionadas con las aportaciones de los pacientes y cuidadores, y las poblaciones pediátricas.

El objetivo de la guía es ayudar a los patrocinadores de medicamentos huérfanos. Cubre la farmacología y la toxicología no clínica, el diseño de ensayos y la selección de criterios de valoración, el estándar de evidencia para establecer su seguridad y eficacia, y cuestiones sobre la fabricación de medicamentos.

“La FDA reconoce que las enfermedades raras son muy diversas, con diferentes prevalencias, tasas de progresión y grados de

heterogeneidad que pueden afectar tanto las manifestaciones clínicas como la evolución de la enfermedad, incluso cuando se trata del mismo problema de salud. La complejidad depende de lo que se sabe sobre la historia natural y la fisiopatología de una enfermedad. Como tal, ningún programa puede diseñarse exactamente igual a otro”.

Esta guía final elimina una sección sobre historia natural, que se trata en un borrador de guía separado que se publicó en marzo de 2019. El documento de guía final también agrega información sobre el uso de controles externos, una sección dedicada a cuestiones de seguridad, consideraciones para hacer cambios en la sustancia del fármaco o el proceso de fabricación, y secciones que abordan las aportaciones de los pacientes y los grupos de defensa de los consumidores que apoyan el desarrollo de fármacos, y algunas consideraciones para los participantes pediátricos.

La FDA señala su intención de aplicar la “más amplia flexibilidad” a los productos que se están desarrollando para el tratamiento de enfermedades raras gravemente debilitantes o potencialmente mortales (SDLT, por sus siglas en inglés). El grado de flexibilidad puede depender de una variedad de factores, como la idoneidad de las opciones de tratamiento existentes, el mecanismo del fármaco, los datos de seguridad y la tasa esperada de progresión hacia la mortalidad o la morbilidad irreversible. La FDA anima a los patrocinadores a hablar con la agencia para determinar los requisitos regulatorios para el producto que quieran desarrollar.

La guía final también reconoce el interés de utilizar controles externos en las investigaciones clínicas para enfermedades raras graves con necesidades médicas no cubiertas, permitiendo comparar a los participantes en el estudio con un grupo externo que no recibió el mismo tratamiento. Debido a las limitaciones de los controles externos, como la falta de cegamiento, este tipo de diseño generalmente se reserva para estudios en los que el efecto del fármaco es “grande y evidente” o se puede demostrar en enfermedades cuya historia natural es bien conocida.

La guía final también alienta a los patrocinadores de medicamentos huérfanos a involucrar a pacientes, cuidadores y defensores en el proceso de desarrollo de medicamentos.

La FDA también “alienta encarecidamente” a los patrocinadores a estudiar el medicamento en todas las poblaciones pediátricas que sean relevantes, desde el nacimiento hasta los 17 años, y a desarrollar formulaciones pediátricas de medicamentos que permitan una dosificación precisa para los pacientes más jóvenes. En el caso de que los estudios clínicos incluyan participantes tanto pediátricos como adultos, la FDA recomendó a los patrocinadores que consideren la relevancia de los criterios de valoración para ambos grupos y evalúen si los resultados podrían combinarse en un único análisis estadístico.

Referencias

1. Rare Diseases: Considerations for the Development of Drugs and Biological Products Guidance for Industry. Diciembre de 2023. <https://www.fda.gov/media/119757/download>
2. Mary Ellen Schneider FDA issues final guidance on rare disease drug development. Regulatory News, 9 de enero 2024. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2024/1/fda-issues-final-guidance-on-rare-disease-drug-dev>

La FDA añade evaluaciones microbiológicas a borrador de la guía sobre la calidad de los medicamentos oftálmicos [1]. La FDA ha revisado un borrador de guía para la fabricación de medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, en la que recomienda que los fabricantes hagan ciertos análisis microbianos para garantizar que los productos son estériles durante toda la vida útil del medicamento. El alcance de la guía también se ha ampliado para incluir productos oftálmicos tópicos fabricados en instalaciones subcontratadas, informa un artículo publicado en *Regulatory News* [2].

La guía se emitió después de que el 14 de noviembre la FDA enviara una carta de advertencia a *Global Pharma Healthcare*, con sede en India, por fabricar gotas para los ojos que se han relacionado con un brote de infecciones bacterianas que provocaron lesiones, ceguera y al menos tres muertes.

La guía presenta las consideraciones para controlar la calidad de los geles, ungüentos, cremas y formulaciones líquidas oftálmicas destinadas a la administración tópica, dentro y alrededor del ojo, y reemplaza un borrador publicado en octubre de 2023.

El nuevo borrador de la guía aclara que los medicamentos galénicos preparados en instalaciones subcontratadas bajo la sección 503B de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FD&C) están cubiertos por la guía. Otros procesos ya estaban cubiertos, incluyendo las solicitudes de nuevos medicamentos (NDA), las solicitudes abreviadas de nuevos medicamentos (ANDA), las solicitudes de licencia de productos biológicos (BLA) y los medicamentos de venta libre.

La guía agrega estudios microbiológicos a la batería de pruebas que los fabricantes deben realizar para evaluar la calidad de los productos oftálmicos tópicos. Las otras pruebas incluyen estudios de partículas visibles, estudios de extraíbles y lixiviables, estudios de sistemas de cierre de contenedores, así como estudios para evaluar impurezas y productos de degradación.

Los sistemas de cierre de envases (CCS) de dosis unitarias pueden garantizar una mejor esterilidad y prevenir la contaminación y el crecimiento de microorganismos que los envases multidosis que se abren varias veces durante la vida útil del medicamento. Si se utilizan recipientes multidosis para envasar productos oftálmicos líquidos, los fabricantes deben asegurarse de que los recipientes incluyan “sustancias adecuadas” que preserven el producto y minimicen los riesgos de contaminación.

La FDA advierte a los fabricantes contra el uso de conservantes que contengan sulfato de plata u otros compuestos que contengan plata debido a preocupaciones de seguridad asociadas con la administración de plata directamente al ojo, lo que produce argiria o una decoloración irreversible de la piel y los ojos.

Algunos fabricantes utilizan una formulación sin conservantes en frascos multidosis con un diseño que evita la contaminación microbiana. Sin embargo, estos contenedores deben usarse con precaución. La guía dice que “existen numerosas formas en las que tales presentaciones podrían no evitar la contaminación microbiana. Cualquier medicamento oftálmico que carezca de propiedades conservantes adecuadas, cuando se expone a la contaminación durante el uso, es especialmente vulnerable a la

proliferación de microbios que pueden acarrear un daño grave para los consumidores”.

Referencias

1. FDA. Quality Considerations for Topical Ophthalmic Drug Products Guidance for Industry. Diciembre 2023.

2. Joanne S. Eglovitch. FDA adds microbiological assessments to ophthalmic drug quality guidance. Regulatory News, 3 January 2024 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2024/1/fda%E2%80%99s-adds-microbiological-assessments-to->

Asia

India. Tras las muertes en el extranjero, el gobierno impone nuevas normas de fabricación de medicamentos
(*Government orders new drug-making standards after overseas deaths*)

Business Standard, 6 de enero de 2024

https://www.business-standard.com/industry/news/government-orders-new-drug-making-standards-after-overseas-deaths-124010600252_1.html

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27 (1)*

Tags: normas de manufactura, contaminación de jarabes, mejorar las plantas de manufactura, asegurar la cadena de suministro de medicamentos

El Ministerio de Salud dijo en agosto que las inspecciones a 162 fábricas de medicamentos que se iniciaron en diciembre de 2022 detectaron una "ausencia de pruebas analíticas a las materias primas que se obtienen del exterior".

Según una notificación del gobierno publicada el sábado, las empresas farmacéuticas indias se deben adherir a nuevos estándares de fabricación este año, aunque las pequeñas empresas han pedido que se retrase para que puedan cubrir sus deudas y hacer las inversiones necesarias.

El gobierno del primer ministro Narendra Modi, afectado por una serie de muertes en el extranjero que empezaron a surgir en 2022 y que se relacionaron con el consumo de medicamentos de fabricación india, ha intensificado el escrutinio de las plantas de manufactura de fármacos para limpiar la imagen de esta industria de US\$50.000 millones.

"El fabricante debe asumir responsabilidad por la calidad de los productos farmacéuticos, para garantizar que sean aptos para el uso previsto, cumplan con los requisitos de licencia y no pongan en riesgo a los pacientes por problemas de seguridad, calidad o eficacia inadecuadas", afirmó la nota, con fecha de 28 de diciembre.

Las empresas deben comercializar un producto terminado sólo después de obtener "resultados satisfactorios" en los análisis de los ingredientes y retener una cantidad suficiente de muestras de productos intermedios y finales para que se puedan hacer varios análisis o la verificación de un lote.

El Ministerio de Salud dijo en agosto que las inspecciones a las 162 fábricas de medicamentos que se iniciaron en diciembre de 2022 encontraron que "no se analizaban las materias primas que provenían de fuera". Dijo que menos de una cuarta parte de las 8.500 pequeñas fábricas de medicamentos de India cumplían con los estándares internacionales de fabricación de medicamentos establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La notificación decía que esas preocupaciones deben ser abordadas por los grandes fabricantes de medicamentos en un plazo de seis meses y por los pequeños fabricantes en 12 meses. Las pequeñas empresas habían pedido que se ampliara el plazo, advirtiendo que las inversiones necesarias para cumplir las normas obligarían a casi la mitad de ellas a cerrar porque ya están muy endeudadas.

La OMS y otras autoridades de salud han vinculado los jarabes para la tos de la India con la muerte de al menos 141 niños en Gambia, Uzbekistán y Camerún.