

Boletín Fármacos: *Agencias Reguladoras y Políticas*

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

Publicado por
Salud y Fármacos



Volumen 22, número 2, mayo 2019



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

Editores

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

Asesor en Regulación

Ricardo Martínez, Argentina

Asesor en Políticas

Marco Barboza, Perú
Eduardo Espinoza, El Salvador
Federico Tobar, Panamá

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América
Steven Orozco Arcila, Colombia

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

Núria Homedes, EE UU
Enrique Muñoz Soler, España
Antonio Ugalde, EE.UU.

Editores Asociados

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

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

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

Índice

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas 2019; 22(2)

Agencias Reguladoras

Entrevistas

¿Estimuló la FDA la epidemia de opioides? Bill Withacker	1
---	---

Europa

Advertencias de seguridad emitidas por EMA en 2018	3
Recomendaciones sobre un nuevo modelo para que EMA provea consejos científicos	4
EMA aconseja a laboratorios de fármacos 'sartanes' que revisen sus procesos de fabricación para evitar las nitrosaminas	5
La protección de datos podría ser un impedimento importante para los ensayos clínicos en Europa	5
La EMA sienta las bases de un futuro plan de acción europeo para impulsar el uso masivo de datos en el sector	6
EMA abre consulta sobre pautas para terapias avanzadas en ensayos clínicos	7
HMA ofrece recomendaciones sobre ensayos clínicos complejos	8
El regulador de medicamentos de la UE cierra su oficina en Londres y se pierden 900 empleos	9
El Reino Unido quiere mejorar la transparencia de los ensayos clínicos	9

EE UU

Cuando el medicamento enferma a los pacientes	10
La FDA dificulta la importación de medicamentos de Canadá, RU y Australia a través de intermediario ilegal	16
¿Qué hay en su botiquín? Garantizar la seguridad y la eficacia de los medicamentos de venta con receta, de los medicamentos biológicos y de los productos sanitarios en EE UU	17
La FDA toma medidas contra productos que falsamente afirman tratar la enfermedad de Alzheimer	19
La FDA actualiza la lista de empresas de marca que bloquean a los solicitantes genéricos	19
Creyente en la biotecnología y el big data: cómo Ned Sharpless saltó a la cima de la FDA	20
Los siete últimos comisionados de la FDA están de acuerdo en que debería ser independiente, pero no en cómo hacerlo	22
Una carta abierta en apoyo del proyecto piloto sobre los informes de estudios clínicos de la FDA	23
LA FDA ¿Está engañando al Congreso sobre la seguridad de los medicamentos importados?	23
La FDA crea una oficina de innovación para acelerar el desarrollo de medicamentos	25
Los medicamentos personalizados representan el 42% de todas las aprobaciones de medicamentos en 2018	26
Las políticas de la FDA apoyan el cambio a los ensayos clínicos descentralizados	27
La FDA amplía los criterios de inclusión para los ensayos clínicos sobre el cáncer	28
Declaración del Comisionado de la FDA Scott Gottlieb, M.D., sobre nuevas estrategias para modernizar los ensayos clínicos para avanzar en la medicina de precisión, la protección del paciente y en el desarrollo más eficiente de productos	29
La FDA finaliza dos guías sobre el desarrollo de medicamentos contra el VIH	31
Para aprender sobre regulación: todo lo que necesita saber sobre los bonos de revisión prioritaria de la FDA	32
Declaración de MSF: Novartis obtiene la recompensa de innovación de la FDA por un tratamiento para una enfermedad no transmisible con décadas de antigüedad	33
Acusado: medidas de impacto indirectas, ensayos de no inferioridad para medicamentos oncológicos	33
Pfizer usa datos del mundo real para lograr la aprobación de Ibrance en el cáncer de mama en hombres	35

Políticas

Investigaciones

La revisión de medio tiempo de Gavi: avances a la fecha y perspectivas para 2021 y más allá 36

Entrevista

Medicamentos sin Fronteras sobre precio de medicamentos- No se puede negociar sin saber 38

América Latina

Argentina. Desde AAPM repudiamos la impunidad de la corporación farmacéutica y la complicidad del Gobierno de Macri 40

Europa

El Coreper ratifica el acuerdo de la UE sobre exenciones a los SPC 40

El sector farmacéutico europeo, el más vigilado por las autoridades de defensa de la competencia 41

La UE, un poco más cerca de acordar una futura estrategia en reposicionamiento de fármacos 42

Financiación, regulación y ensayos clínicos: las tres claves para poder incentivar la innovación farmacéutica en la Unión Europea 42

Holanda. Holanda, enfrentada a precios irrazonables, introduce la exención de farmacia en la ley de patentes 44

Inglaterra. Apoderarse de las farmacéuticas para desarrollar nuevas medicinas 45

Italia. Resolución de la AMS para la transparencia de los precios de los medicamentos: Italia habla 45

EE UU y Canadá

Canadá va a crear una agencia nacional de medicamentos para ayudar a reducir su costo 48

EE UU. Hay que revisar la ley de medicamentos huérfanos 49

EE UU. Los legisladores del Partido Republicano critican severamente el interés de los demócratas en quitar las patentes a las compañías farmacéuticas 49

El reembolso de los gastos relacionados con ensayos clínicos podría incentivar la participación de voluntarios 50

Asia

Dengvaxia Filipinas revoca el permiso de comercialización de la vacuna del dengue de Sanofi 51

India quita los precios máximos de los medicamentos innovadores y huérfanos; gran estímulo para Big Pharma 52

África

Los líderes de la Unión Africana adoptan el Tratado para el establecimiento de la Agencia de Medicina Africana (AMA) 53

Organismos Internacionales

ICH. Tomando control de los límites de tolerancia en la calidad de los ensayos clínicos 53

OMS. Medicamentos, vacunas y productos sanitarios. Acceso a los medicamentos y las vacunas 55

La OMS insta a que las estrategias de precios no condicionen el acceso a fármacos oncológicos 55

Los estados miembros de la OMS piden transparencia, acceso a medicamentos innovadores para el cáncer 56

La agencia de salud global ha anunciado reformas drásticas. Los críticos dicen que no son bastante drásticas 58

PNUD, UNITAID y OMS atrapadas en el punto de mira de las grandes farmacéuticas 59

La Campaña de Acceso de MSF analiza el Acuerdo de Licencia de Medicines Patent Pool con AbbVie para glecaprevir /pibrentasvir (G/P) 61

Agencias Reguladoras

Entrevistas

¿Estimuló la FDA la epidemia de opioides? (*Did the FDA ignite the opioid epidemic?*)

Bill Withacker

60 minutes, 24 de febrero de 2019

<https://www.cbsnews.com/news/opioid-epidemic-did-the-fda-ignite-the-crisis-60-minutes/>

Traducido por Salud y Fármacos

Hemos informado sobre las causas y los efectos de la epidemia de opioides a través de entrevistas a delatores del gobierno, médicos y estadounidenses que se han vuelto dependientes de las poderosas pastillas para el dolor. Hasta ahora, no habíamos tenido a un ejecutivo de alto rango de la industria farmacéutica frente a nuestras cámaras. Esta noche, Ed Thompson, un fabricante de medicamentos que pasó décadas administrando y produciendo opioides para Big Pharma, rompe filas para denunciar a su industria y a su regulador federal, la FDA, que dice que abrió las compuertas de la crisis con unos pocos cambios. a una etiqueta.

Ed Thompson: La raíz de esta epidemia es la aprobación ilegal por parte de la FDA del uso de opioides para el tratamiento del dolor crónico.

Bill Whitaker: ¿La FDA inició esta crisis de opioides?

Ed Thompson: Sin duda, prepararon el contexto.

Ed Thompson nos dijo que cuando el opioide más vendido, Oxycontin, se aprobó por primera vez en 1995, se basó en información científica que demostró que solo era seguro y efectivo para su uso "a corto plazo". Pero en 2001, presionado por Big Pharma y quienes padecen dolor, la FDA tomó una decisión fatídica y, sin información adicional que la respaldara, amplió el uso de Oxycontin a casi cualquier persona con enfermedades crónicas como la artritis y el dolor de espalda.

Ed Thompson: Así es el prospecto.

Bill Whitaker: Wow

La FDA lo logró simplemente cambiando unas pocas palabras en la etiqueta o ficha técnica, este inserto largo que nadie lee. Hoy en día, la etiqueta dice que las poderosas pastillas para el dolor son efectivas para el "tratamiento diario, las 24 horas del día, a largo plazo". Y ese pequeño cambio en la etiqueta representó un gran cambio en la forma en que las compañías farmacéuticas empezaron a promover todos los opioides, permitiéndoles vender más y más píldoras a dosis cada vez más altas.

Ed Thompson: la etiqueta o ficha técnica de un medicamento es el documento más importante sobre ese producto. Determina si alguien puede ganar US\$10 millones o US\$1.000 millones.

Bill Whitaker: ¿Cómo es eso?

Ed Thompson: porque permite promocionar el medicamento en base a lo que dice el etiquetado.

Ed Thompson es dueño de PMRS, una exitosa compañía farmacéutica de Pennsylvania que fabrica medicamentos para Big Pharma. Lo han convertido en un hombre rico, pero ahora está arriesgando su sustento. Está haciendo lo que ningún otro fabricante de medicamentos ha hecho, está demandando a la FDA en un tribunal federal para obligarla a adherirse a la evidencia e incluir en la etiqueta que el uso de opioides solo se recomienda a corto plazo.

"No hay estudios sobre la seguridad o eficacia del uso de los opioides a largo plazo".

Thompson está desafiando a la FDA a comenzar con su opioide más reciente. Es la forma creativa de Thompson de sabotear el sistema. Puede perder dinero al lanzar su nuevo medicamento, pero si tiene éxito, sentaría un precedente. Otros fabricantes se verían obligados a cambiar sus etiquetas y limitar su comercialización.

Bill Whitaker: si la corte decide a su favor, podría derribar una industria multimillonaria.

Ed Thompson: Correcto. Probablemente el valor del mercado caería en aproximadamente US\$7.000 a US\$10.000 millones al año. En 1962, tomamos la decisión de dejar de vender aceite de serpiente a ciudadanos estadounidenses.

Bill Whitaker: ¿Aceite de serpiente?

Ed Thompson: Sí, señor. Se están usando opioides de dosis altas y durante un largo periodo de tiempo cuando nunca fueron diseñados para eso. No hay evidencia de que sean efectivos. Hay mucha evidencia de daños y muertes cuando se usan de esta forma.

El profesor de Brandeis, el Dr. Andrew Kolodny, es uno de los especialistas en adicciones más reconocidos del país y ha sido testigo experto en litigios contra Big Pharma, incluyendo Purdue, el fabricante de Oxycontin. Ha estado tratando de cambiar la etiqueta de la FDA desde 2011 para dejar en claro que los opioides no son para todos.

Dr. Andrew Kolodny: Estos son medicamentos esenciales para aliviar el sufrimiento al final de la vida y cuando se usan durante un par de días después de una cirugía mayor o un accidente grave. Si los toma las 24 horas, todos los días, rápidamente se vuelve tolerante y deja de aliviarle el dolor. Para continuar con el alivio del dolor, necesitará dosis cada vez más altas. A medida que aumentan las dosis, el tratamiento se vuelve más peligroso y aumenta el riesgo de muerte.

Bill Whitaker: Eso suena exactamente como adicción a la heroína.

Dr. Andrew Kolodny: Es esencialmente la misma droga.

Para comprender cómo comenzó esto, fuimos al pequeño palacio de justicia en Welch, Virginia Occidental, donde descubrimos las actas de reuniones secretas de 2001 entre Purdue Pharma y la FDA. Los archivos forman parte de la demanda del estado contra Purdue por mercadotecnia engañosa.

60 Minutes (un programa de televisión investigativa en EE UU) obtuvo una orden judicial para acceder a estos documentos. Las actas revelan que fue durante esas reuniones secretas que la FDA se inclinó ante las demandas de Purdue Pharma de ignorar la falta de datos científicos, y cambió la etiqueta para que dijera "las veinticuatro horas del día ... durante un período prolongado".

Ed Thompson: No puedo pensar en nada más dañino que lo que sucedió entonces. Abrió las compuertas. Fue una decisión sin retorno para la FDA.

Purdue nos dijo que Oxycontin había estado siempre aprobado para uso a largo plazo. Sin embargo, un documento interno muestra que la compañía estaba jubilosa por el cambio en la etiqueta /ficha técnica. Cita: "La acción de la FDA ... ha creado enormes oportunidades" para ampliar el mercado. Los anuncios de la compañía farmacéutica pronto ensalzaron las virtudes de su efectividad y las ventas de Oxycontin se triplicaron.

Los investigadores sugirieron que la FDA no tomó medidas cuando surgieron pruebas de que se estaban prescribiendo productos potencialmente letales de fentanilo a los pacientes de forma inapropiada.

G. Caleb Alexander, de la Escuela de Salud Pública Bloomberg de la Universidad de Johns Hopkins en Baltimore y sus colegas informaron en JAMA, después de revisar 4.877 páginas de informes de la FDA y de otros documentos obtenidos a través de la Ley de Libertad de Información (FOIA), que los medicamentos altamente potentes a base de fentanilo transmucoso de liberación inmediata (TIRF) no deberían haberse prescrito a la mitad de los pacientes que los consumen.

Y cuando surgió esta evidencia, la FDA y los fabricantes de fentanilo no revisaron los registros de prescripción de ningún médico ni consideraron sacarlos del programa de certificación especial para evitar que pudieran recetar estos medicamentos, dijo Alexander.

Los medicamentos TIRF se usan para controlar el dolor insoportable de los pacientes adultos con cáncer. Como la potencia del fentanilo puede causar una depresión respiratoria potencialmente mortal en pacientes que aún no toman opioides, los medicamentos TIRF están diseñados solo para los pacientes tolerantes a los opioides.

"No solo vimos que a un gran número de pacientes se les prescribieron estos productos de forma insegura, sino que también descubrimos que la FDA y los fabricantes perdieron la oportunidad de revisar el programa una vez se identificaron estas deficiencias", dijo Alexander a MedPage Today.

"En lugar de realizar evaluaciones y revisiones rápidas e iterativas del programa para garantizar un uso seguro, encontramos que la identificación de prescripciones no seguras y fuera de etiqueta se retrasó; no se hizo hasta los 3 años", agregó.

"Y cuando ocurrió, incluso la FDA y los fabricantes no mejoraron sustancialmente el programa".

Según la Estrategia de Mitigación y Evaluación de Riesgos (REMS) de la FDA para los medicamentos, los que solicitan la aprobación de medicamentos TIRF deben garantizar que los prescriptores ambulatorios y las farmacias dispensadoras están certificadas para distribuirlos, que los distribuidores suministren los medicamentos TIRF solo a las farmacias certificadas y que los pacientes están inscritos en el REMS. Los prescriptores también deben dar fe de que comprenden los riesgos que representan los medicamentos TIRF.

El programa TIRF REMS fue aprobado en diciembre de 2011. En su análisis, Alexander y sus colegas examinaron seis informes anuales de evaluación del REMS de 2012 a 2017, las evaluaciones de la FDA de estos informes y la correspondencia de la FDA sobre temas de seguridad. Encontraron lo siguiente:

- En el informe del segundo año (2013), el 39,4% de los prescriptores que respondieron informaron haber prescrito TIRF fuera de etiqueta para pacientes no oncológicos con dolor crónico. Niveles comparables de prescriptores respondieron de esta manera en años posteriores.
- Después del informe del tercer año (2014), la FDA solicitó a los fabricantes de TIRF que analizaran las facturas de los seguros de salud para proporcionar una imagen más clara del nivel de prescripción inapropiada.
- Estas evaluaciones basadas en las facturas, que se incluyeron en el informe del cuarto año (2015), mostraron que el 51% de los pacientes que recibieron TIRF (12.916 de 25.322 personas) carecían de tolerancia a los opioides.
- El informe de quinto año (2016) mostró que el problema persistía. Al analizar cada producto, entre el 34,6% y el 55,4% de los pacientes con recetas de TIRF carecían de tolerancia a los opioides.

Mientras que las encuestas a farmacéuticos, prescriptores y pacientes reflejaban niveles generalmente altos de conocimiento sobre la prescripción correcta de TIRF, algunos elementos de la encuesta, así como los análisis basados en las facturas, indicaron tasas sustanciales de uso inadecuado de TIRF, concluyeron Alexander y sus colegas.

"A pesar de estos hallazgos, la FDA no exigió cambios sustanciales al programa", escribieron.

El análisis refleja los hallazgos presentados en agosto de 2018, cuando los miembros del comité asesor de la FDA revisaron los problemas en el programa TIRF REMS, que aparentemente habían sido evidentes durante años.

"Estos hallazgos, que muchas personas que recibieron estos productos TIRF no tenían un dolor irresistible por cáncer o, de hecho, no tenían cáncer, y casi la mitad no tenían tolerancia a los opioides, demuestran que el REMS no fue efectivo para hacer lo que se suponía que debía de hacer, que es proteger al público", dijo Raeford Brown Jr., MD, presidente del Comité Asesor de Productos Anestésicos y Analgésicos de la FDA.

"Un cincuenta por ciento no es lo suficientemente bueno cuando hablas de agentes que pueden matar a personas casi al instante", dijo Brown a MedPage Today.

Los TIRF que inicialmente estaban en el programa REMS incluían a Abstral, Actiq, Fentora, Lazanda, Onsolis y sus equivalentes genéricos. Subsys, un aerosol sublingual de fentanilo de Insys Therapeutics, se sumó en enero de 2012 cuando fue aprobado por la FDA.

Durante el período que cubre el estudio, se descubrió que Insys había organizado una conspiración a nivel nacional y sobornó a los médicos para que prescribieran Subsys para usos no autorizados. "La Oficina del Fiscal de EE UU del Distrito de Massachusetts presentó una acusación penal contra siete ejecutivos de la empresa por este plan y hasta la fecha ha obtenido dos declaraciones de culpabilidad", señalaron en una editorial acompañante Ameet Sarpatwari, JD, PhD, del Programa sobre Regulación, Terapéutica y Derecho en Brigham and Women's Hospital y Harvard Medical School, y Gregory Curfman, MD, editor adjunto de JAMA.

"Pero hay una trayectoria que sugiere que el problema no es solo con Insys", señaló Alexander. El análisis de las facturas de seguimiento mostró que entre el 34,6% y el 55,4% de los pacientes carecían de tolerancia a los opioides, dependiendo de qué fármaco TIRF se tratara, señaló: "Eso significa que incluso el nivel más bajo de uso entre los pacientes que no habían sido expuestos a los opioides fue mucho mayor de lo que jamás hubiera tenido que ser".

El estudio tiene varias limitaciones, señalaron los autores. Tacharon parte de la información solicitada y es posible que no hayamos podido leer todo sobre el contexto para la toma de las decisiones regulatorias. Es posible que haya documentos adicionales que no nos fueron proporcionados y que podrían ofrecer una imagen más clara de la historia o de los consejos pertinentes que haya aportado la FDA.

Los documentos que pudimos analizar no midieron la magnitud de la inconveniencia que el programa REMS representó para los médicos, farmacéuticos y pacientes, agregaron, y no evaluaron si los requisitos adicionales podrían plantear restricciones indebidas en el futuro.

Alexander reveló que se desempeñó como presidente del Comité Asesor del Sistema Nervioso Periférico y Central de la FDA y tuvo relaciones relevantes con IQVIA, Monument Analytics y OptumRx. Los co-autores revelaron relaciones relevantes con la FDA.

Sarpatwari reveló el apoyo institucional de la Fundación Laura y John Arnold, el Programa de Harvard en Ciencias Terapéuticas, la Fundación Engelberg y la Open Society.

Fuentes

Rollman JE, et al "Assessment of the FDA Risk Evaluation and Mitigation Strategy for Transmucosal Immediate-Release Fentanyl Products" JAMA 2019; DOI:10.1001/jama.2019.0235.

Sarpatwari A and Curfman G "Mitigating Health Risks of Prescription Drugs: Lessons From FDA Oversight of Opioid Products" JAMA 2019; DOI:10.1001/jama.2019.0236.

Europa

Advertencias de seguridad emitidas por EMA en 2018

Salud y Fármacos, 4 de abril de 2019

Tanto la EMA como las agencias reguladoras de sus países miembros monitorean la calidad y el balance riesgo-beneficio de los medicamentos comercializados.

En el 2018 tomaron las siguientes decisiones regulatorias:

Acetato de ulipristal (Esmya). Recomendó nuevas medidas para minimizar el riesgo de daño hepático, un efecto poco frecuente pero grave, cuando se utiliza para el tratamiento de los fibroides uterinos.

Ácidos grasos Omega-3. No son efectivos para prevenir problemas subsecuentes de tipo cardíaco o cardiovascular en pacientes que han tenido un infarto de miocardio. Se desautoriza el uso de este producto para esta indicación.

Atezolizumab (Tecentriq) y pembrolizumab (Keytruda). Nuevas restricciones al uso de estos dos productos como tratamiento de elección para el cáncer urotelial (cáncer de la vejiga y del tracto urinario) en algunos pacientes con niveles bajos de proteína PD-L1.

Daclizumab (Zimbrta y Zanapax). Retirada del mercado de los medicamentos para el tratamiento de la esclerosis múltiple que

continúa daclizumab por el riesgo de encefalitis autoinmune que puede llegar a ser mortal.

Dicloruro de radio-223 (Xofigo). Recomendó el uso de dicloruro de radio-223 solo por los pacientes que han recibido dos tratamientos de cáncer de próstata metastásico o que no pueden recibir otros tratamientos, por el riesgo que acarrea de fracturas y muerte prematura.

Dolutegravir (Tivicay). Alertó sobre el riesgo de problemas del tubo neural en fetos expuestos al fármaco durante las etapas muy tempranas del embarazo.

Fluoroquinolonas. Advirtió a los profesionales de la salud sobre el riesgo, infrecuente pero grave, de aneurisma y disección aórtica.

Metamizole. Recomendó armonizar la dosis máxima de este analgésico y las contraindicaciones para su uso en las mujeres gestantes y en periodo de lactancia en todos los países de la Unión Europea.

Quinolonas y fluoroquinolonas. Recomendó la retirada de algunos antibióticos de este grupo y restringió el uso de otros tras haber recibido informes de efectos adversos incapacitantes, que pueden ser permanentes.

Retinoides. Recomendó limitar el uso de retinoides durante el embarazo porque una revisión confirmó que pueden dañar el feto.

Rivoraxaban (Xarelto). Advirtió a los profesionales de la salud que en ensayo clínico para reemplazar la válvula aortica utilizando un catéter (fuera de etiqueta), el rivoraxaban se asoció a un aumento de la mortalidad, sangrados y coágulos.

Sildenafil (Revatio, Viagra). Advirtió a los profesionales de la salud que en un ensayo clínico sobre el uso de sildenafil en el retraso del crecimiento (fuera de etiqueta) se asoció con un aumento del riesgo de hipertensión pulmonar y muerte en los niños expuestos durante el embarazo.

Soluciones de hipoetil-almidón (HES). Nuevas recomendaciones para minimizar el riesgo para los pacientes en riesgo. Las medidas incluyen entrenamiento, acceso controlado y advertencias en el empaquetado.

Valproato. Recomendó que se evitara la exposición fetal a este fármaco porque acarrea un riesgo elevado de malformaciones y problemas de desarrollo.

Referencia

EMA. Human Medicines Highlights 2018. EMA/790649/2018
https://www.ema.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2018_en.pdf

Recomendaciones sobre un nuevo modelo para que EMA provea consejos científicos (*Recommendations on a new model for the provision of scientific advice*)

20 organismos de salud, noviembre 2017

<https://epha.org/recommendations-on-a-new-model-for-the-provision-of-scientific-advice/>

Traducido y editado por Salud y Fármacos

El desarrollo de medicamentos exige la utilización de estándares científicos para asegurar que los medicamentos sean seguros y efectivos y cumplan con el nivel de protección de la salud humana que exige el artículo 168-1 del Tratado sobre el funcionamiento de la Unión Europea. Estos requisitos deben definirse y ponerse a disposición de los productores de medicamentos a través del debate público.

La EMA, para informar a los que desarrollan medicamentos sobre los requisitos científicos y de procedimiento, provee consejería científica a las compañías. Este proceso obedece a la regulación europea, sin embargo es confidencial y sin ser el mejor proceso existente, genera una serie de problemas.

En este momento hay muy poca información sobre el contenido y el resultado de estas asesorías de EMA. Esta falta de transparencia impide saber hasta qué punto EMA logra sus objetivos y si las compañías utilizan adecuadamente los consejos de EMA.

El modelo vigente de proveer asesoría científica

En este momento, la consejería científica se provee individualmente y a puerta cerrada a cada empresa. Hay muy poca información disponible al público, además del número de asesorías por tipo de producto (químico, biológico, terapia

avanzada) y sus indicaciones terapéuticas. Las preguntas sobre los procesos y cuestiones científicas, y las respuestas que provee EMA durante estas sesiones individuales se desconocen, y por lo tanto no se pueden utilizar para aprender sobre los procesos de desarrollo.

Esta consejería individual acarrea los siguientes problemas:

- El público no puede acceder a las preguntas ni a la información comprensiva que provee EMA, y por lo tanto no puede evaluar su utilidad.
- Cuando se ofrecen consejos confidenciales a nivel individual aumenta el riesgo de captura regulatoria. El sistema vigente podría permitir el regateo, y el clima de confidencialidad podría facilitar que se eximiera a las compañías de cumplir ciertas regulaciones. Consecuentemente, estas consejerías se podrían utilizar para bajar el umbral regulatorio.
- Si la consejería es confidencial, no puede haber un debate público sobre los requisitos científicos para el desarrollo y la aprobación de medicamentos.
- La confidencialidad de la consejería podría socavar la confianza en la imparcialidad del proceso de toma de decisiones regulatorias.
- Las asesorías confidenciales, que incluyen contacto entre los evaluadores de medicamentos y las compañías farmacéuticas que estos regulan, podrían comprometer la independencia de la agencia reguladora. Esto es especialmente importante si se tiene en cuenta que las compañías pagan para que EMA revise los medicamentos, y los profesionales usan las puertas revolvientes entre EMA y las empresas.
- Cuando la persona que asesora es la misma que la que evalúa, se genera un conflicto de interés, que puede influir en las decisiones sobre la aprobación de un medicamento.
- Las asesorías individuales representan un uso inadecuado de los pocos recursos de las agencias reguladoras y de otros expertos científicos. Además, las asesorías individuales impiden que se utilice esa oportunidad para establecer estándares transparentes y uniformes para las diferentes áreas terapéuticas que podrían aplicarse a todas las compañías y someterse al escrutinio público. Si los estándares fueran más uniformes, la gestión de los limitados recursos sería más eficiente y facilitaría la comparación de la evidencia para las diferentes opciones terapéuticas.

El nuevo modelo para proveer asesoría científica

Para evitar los problemas de la consejería confidencial y asegurar que se aclaran los requisitos científicos y de proceso, la consejería científica debería ofrecerse de forma transparente. Como tal, debería incluir:

- Guías generales sobre los principios científicos para hacer ensayos clínicos aleatorizados, incluyendo ensayos comparativos con tratamientos estándar, utilizando medidas de impacto relevantes para los pacientes, evaluando la eficacia y también los efectos adversos. En realidad, las regulaciones europeas aceptan solicitudes de comercialización que incluyen

ensayos clínicos comparativos, que son esenciales para ayudar a los pacientes y profesionales a escoger la mejor opción.

- Guías específicas para cada enfermedad, que expliquen los requisitos para ese problema (por ejemplo, el tipo de población, las intervenciones y los comparadores, la duración del estudio, las medidas de impacto etc...). Estas guías ya están parcialmente disponibles.
- Talleres públicos sobre temas generales o enfermedades específicas para aclarar preguntas a corto plazo. Las guías que se desarrollen durante estos talleres se utilizarían para actualizar las guías existentes o desarrollar nuevas. Habría que elaborar documentos muy claros describiendo el funcionamiento de estos talleres para impedir que se utilicen para influir indebidamente en los resultados.
- Las preguntas que las compañías hagan a EMA (u a otras agencias de evaluación de tecnologías o a financiadores) deberían hacerse por escrito, y EMA debería proveer las respuestas por escrito (sin reuniones confidenciales); y tan pronto EMA responda, tanto las preguntas como las respuestas deberían estar al alcance del público. EMA debería preparar y poner a disposición del público la lista de preguntas frecuentes y las respuestas correspondientes. Las nuevas solicitudes de asesoría deberían cubrir temas que no se han incluido en estos documentos. Esto reduciría el número de preguntas que EMA tiene que responder. En este contexto, EMA debería evitar cobrar por proveer asesoría.
- Los procesos de asesoría deberían ser públicos para evitar negociaciones confidenciales que eximan a las compañías de cumplir algún requisito regulatorio.
- Expertos independientes deberían proveer las asesorías. No deberían estar involucrados si en los procesos de aprobar la comercialización de medicamentos ni en farmacovigilancia, y deberían ser independientes de la industria.

Teniendo en cuenta el interés público, se pueden publicar las asesorías científicas sin divulgar información comercial confidencial, porque la información clínicamente relevante no es de tipo comercial, sino de carácter científico.

Los componentes de la asesoría científica que se han descrito en los párrafos precedentes permiten el debate público sobre los requisitos científicos de la aprobación de medicamentos, y que se otorgue a las empresas que desarrollan medicamentos los consejos oportunos en respuesta a preguntas que surjan durante el proceso de desarrollo de medicamentos. La discusión pública y la disponibilidad de requisitos científicos no solo permite la inclusión de un espectro más amplio de experiencia, sino que también asegura el uso apropiado de escasos recursos. Los resultados de estas discusiones informarían el proceso general de desarrollo de medicamentos, en lugar de beneficiar únicamente a la compañía farmacéutica como ocurre con el proceso vigente: individual y confidencial. Esto mejoraría la implementación de los ensayos clínicos en general, aportando mejores resultados. Sería más fácil comparar los resultados de los ensayos con diferentes medicamentos, lo que apoyaría la toma de decisiones. Los recursos que se utilizan durante el proceso confidencial

vigente bastarían para implementar un proceso público apropiado y oportuno.

Nota: para ver la lista de los firmantes puede ir al enlace que aparece en el encabezado.

EMA aconseja a laboratorios de fármacos 'sartanes' que revisen sus procesos de fabricación para evitar las nitrosaminas

Europa Press

Infosalus, 8 de febrero de 2019

<https://www.infosalus.com/farmacia/noticia-ema-aconseja-laboratorios-farmacos-sartanes-revisen-procesos-fabricacion-evitar-nitrosaminas-20190208142546.html>

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) ha concluido el arbitraje realizado por la presencia de nitrosaminas en los medicamentos del grupo de los 'sartanes' incluyendo candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán y valsartán, recomendando a los laboratorios fabricantes de principios activos incluidos en el arbitraje revisar sus procesos de fabricación para evitar la presencia de nitrosaminas...

Leer más en el enlace que aparece en el encabezado

La protección de datos podría ser un impedimento

importante para los ensayos clínicos en Europa (*Data protection rules could seriously impede clinical trials in Europe*)

Martin Braun et al.

Wilmerhale, 11 de febrero de 2019

<https://www.wilmerhale.com/en/insights/blogs/wilmerhale-privacy-and-cybersecurity-law/20190211-data-protection-rules-could-seriously-impede-clinical-trials-in-europe>

Traducido por Salud y Fármacos

La Junta Europea de Protección de Datos ("EDPB"), que está compuesta por representantes de las autoridades nacionales de protección de datos y el Supervisor Europeo de Protección de Datos, adoptó recientemente una Opinión Asesora ("Opinión") sobre la interacción entre el Reglamento de Ensayos Clínicos de la Unión Europea ("CTR") y el Reglamento general de protección de datos ("GDPR"). Esta opinión plantea una cuestión importante que merece ser discutida.

La Opinión de EDPB aboga por un enfoque restrictivo al uso del consentimiento como base legal para el procesamiento de datos personales en las actividades de investigación cuando se trata de protocolos de ensayos clínicos. Esto puede requerir cambios importantes en la forma como se comportan muchos actores en el área de los ensayos clínicos y dificultar que las organizaciones farmacéuticas comerciales realicen ensayos clínicos con fines de investigación en la UE. La justificación de "intereses legítimos" tiene límites inherentes, y en la mayoría de los casos otras justificaciones para el procesamiento de datos confidenciales, según lo previsto en el GDPR, no se ajustan a la forma en que las organizaciones privadas de investigación procesan los datos de los ensayos.

- El punto de vista de la Opinión sobre el consentimiento. El CTR exige que las organizaciones obtengan el consentimiento de los individuos para participar en ensayos clínicos, pero el EDPB prácticamente niega la posibilidad de confiar en el consentimiento como base legal para procesar los datos personales asociados al ensayo. Bajo el GDPR, el consentimiento debe ser libremente otorgado, específico, informado e inequívoco. El EDPB insiste en que el "libre" consentimiento significa que las personas deben tener una opción y un control reales, y que no puede haber un libre consentimiento cuando existe un "claro desequilibrio" entre la persona en cuestión y la organización que procesa sus datos personales. Según el EDPB, el desequilibrio de poderes será muy grande cuando los participantes no estén en buenas condiciones de salud, cuando pertenezcan a un grupo en desventaja económica o social, o en cualquier situación de dependencia institucional o jerárquica. Por estas razones, en opinión de la EDPB, el consentimiento no puede ser la base legal adecuada en la mayoría de los casos.

- Intereses legítimos. El EDPB considera que las organizaciones pueden invocar sus intereses legítimos para justificar el procesamiento de datos personales. Esto exige demostrar que los intereses legítimos de las organizaciones no son anulados por los intereses o derechos y libertades fundamentales de la persona en cuestión. Desafortunadamente, existe el riesgo de hacer una interpretación restrictiva de las preguntas "necesarias" y no contestadas sobre el balance entre los riesgos para la salud de los participantes y los intereses en investigación de una organización. Fundamentalmente, esta justificación por sí sola no será suficiente, ya que los datos que se procesan casi siempre califican como "datos confidenciales" según el significado del Artículo 9 GDPR.

- Tareas realizadas en el interés público. El EDPB considera el "desempeño de una tarea realizada en interés público" como una posible justificación. Estas deben estar basadas en la legislación de la UE o en una legislación de un país de la UE. Sin embargo, esta base legal (Artículo 6 (1) (e) GDPR) solo funcionaría para la investigación farmacéutica comercial realizada bajo un mandato público de la UE / país de la UE. Confiar en la legislación nacional crea complejidades e incertidumbres adicionales, especialmente en el contexto de estudios clínicos paneuropeos.

Conclusión

Las organizaciones que realizan ensayos clínicos deben revisar cuidadosamente la forma en que se adhieren a GDPR cuando procesan información que está puramente relacionadas con las actividades de investigación. El EDPB parece haber pasado por alto que, con su enfoque restrictivo hacia el consentimiento puede ser muy difícil, si no prácticamente imposible, que la industria farmacéutica comercial realice ensayos clínicos con fines de investigación en la UE. Este enfoque, que aparentemente busca "maximizar" los derechos de los sujetos a la protección de sus datos, puede poner en peligro la salud pública. Ahora corresponde al legislador de la UE y, mientras tanto, a los países de la UE proteger la investigación farmacéutica comercial especificando que todos los ensayos clínicos realizados de conformidad con CTR son de interés público.

La EMA sienta las bases de un futuro plan de acción europeo para impulsar el uso masivo de datos en el sector

El Global, 22 de febrero de 2019

<http://www.elglobal.net/industria-farmaceutica/big-data-el-dinamismo-en-la-evaluacion-que-acelerara-la-llegada-de-innovacion-XB1939347>

La integración de datos ómicos, datos procedentes de imágenes y del estilo de vida ayudará a mejorar los resultados en salud y abrirá un nuevo camino para un abordaje de precisión en salud. Sin embargo, son numerosos los retos que se presentan en este sentido y los sistemas sanitarios deben prepararse para no quedarse atrás en lo que a Big Data se refiere. Precisamente este asunto fue abordado en la 14ª Reunión Internacional sobre Investigación Traslacional y Medicina de Precisión, organizada por la Fundación Instituto Roche en colaboración con el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz y el Instituto de Investigación Sanitaria del citado hospital (IIS-FJD). Aquí, distintos expertos debatieron sobre como la aplicación del Big Data en salud supone una mejora en la atención a los pacientes, así como en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, contribuyendo a la sostenibilidad del sistema sanitario.

Tal y como explicó Federico Plaza, vicepresidente de la Fundación Instituto Roche, el reto ya está siendo asumido por las agencias reguladoras, que buscan alcanzar evaluaciones más dinámicas que aceleren la entrada de innovaciones al mercado. Precisamente Plaza hizo mención a la publicación por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y de la Red de Agencias del Medicamento de la UE de un informe que identifica recomendaciones y acciones para avanzar en el uso del Big Data en el sector farmacéutico.

En primer lugar, el trabajo establece una definición de Big Data consensuada por el grupo de trabajo, que lo identifica como un "conjuntos de datos extremadamente grandes que pueden ser complejos, multidimensionales, no estructurados y heterogéneos, que se están acumulando rápidamente y que pueden analizarse computacionalmente para revelar patrones, tendencias y asociaciones".

En lo referente a los datos, el grupo de trabajo reconoce seis subgrupos de fuentes relevantes: genómica, ómicas bioanalíticas (proteómica, etc), ensayos clínicos, datos de observación, datos de reacciones adversas espontáneas a medicamentos y redes sociales y datos de salud móviles.

Por otro lado, ya centrados en las recomendaciones concretas, la agencia insta a promover el uso de estándares globales, armonizados y completos para facilitar la interoperabilidad de los datos. En lo referente a la calidad considera que la caracterización de la calidad en múltiples fuentes de datos es un aspecto esencial para comprender la confiabilidad de la evidencia. En este sentido, propone documentar la calidad de los datos en un inventario sostenible de la UE. Además, considera necesario establecer conjuntos mínimos de estándares de calidad e implementar medidas de control.

En cuanto al intercambio de datos y su acceso se plantea el desarrollo de marcos oportunos, eficientes y sostenibles e insiste en que se necesitan más mecanismos de apoyo con el fin de

promover una cultura de intercambio de datos. Aquí, llama promover mecanismos para permitir enlaces que ofrezcan nuevos conocimientos para poder facilitar la armonización de conjuntos de datos similares.

El documento, que está abierto a recomendaciones del sector hasta el 15 de abril, incluye la elaboración de una “guía reguladora sobre la aceptabilidad de la evidencia derivada de fuentes de Big Data”. Y, para lograr ese objetivo, propone implementar programas de capacitación así como fortalecer las redes científicas reguladoras.

Se trata, en definitiva, de establecer unas acciones concretas que se traduzcan en una mayor integración de datos que permita avanzar en la evaluación y aprobación de los medicamentos y, tal y como expuso Plaza durante la jornada, en el desarrollo de nuevos fármacos.

Y es que, tal y como explicó Antoni Andreu, director científico de EATRIS (*European Infrastructure for Translational Medicine*) “a la industria farmacéutica cada vez le es más difícil desarrollar nuevos fármacos e introducirlos en el sistema sanitario”. Este es un hecho, apuntó, “altamente preocupante que hace pensar en un colapso en la innovación”. Y es que, tal y como apuntó, existe un gap entre la financiación de la investigación básica y la clínica, “y sin esta fase traslacional no podemos llegar al punto final de descubrir nuevos fármacos revolucionarios”. Por ello, la prioridad no es otra que, dijo, “conseguir que los datos científicos sean fáciles de encontrar, accesibles, interoperables y reutilizables”.

Necesidades de España

Sin embargo, queda mucho camino por recorrer en España. Tal y como explicó Carmen Ayuso, directora científica del Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz, en primer lugar es necesario “reunir la información ómica, ya que muchos hospitales todavía no cuentan con ella; y después lograr una organización que permita compartirla para disponer de datos fiables y estandarizados”.

Precisamente la Fundación Gaspar Casal ha elaborado, con el patrocinio de la Fundación Mylan para la Salud, el informe ‘Oportunidades y Retos de los Macrodatos (Big Data) en la toma de decisiones sanitarias’ donde analizan las necesidades del sistema sanitario nacional en este campo. Entre las principales conclusiones destaca que la utilización de macrodatos en España se encuentra en una fase incipiente y que nuestro país requiere “un discurso cohesionado, lineal y potente de todo el Sistema Nacional de Salud”. Como punto de partida fundamental, identifica la necesidad de “saber hacia dónde se quiere ir y cuáles son los requerimientos básicos que se deben compartir para que en un futuro se puedan promover proyectos y establecer plataformas útiles.

Jesús Barea, especialista en Medicina Intensiva del Hospital 12 de Octubre, apuntó durante la presentación del informe que el sistema sanitario debe decidir cuál es el papel que debe jugar la administración pública, de tal manera que, si su objetivo es “liderar una transformación en la ciencia de la información médica, es imprescindible comenzar con el diseño de un plan integral, en el que prime el control de los datos y las líneas que aporten valor al sistema y al ciudadano”.

A corto-medio plazo, este experto considera que en España “se debe apostar por la cohesión en sistemas de información a nivel estatal, evitar los esfuerzos duplicados y avanzar en la interoperabilidad”.

Puede ver el informe de la EMA del 13 de febrero de 2019 en el siguiente enlace:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/hma/ema-joint-task-force-big-data-summary-report_en.pdf

EMA abre consulta sobre pautas para terapias avanzadas en ensayos clínicos (*EMA Opens Consultation on Guideline for Advanced Therapies in Clinical Trials*)

Zachary Brennan

Regulatory Focus, 21 de febrero de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/2/ema-opens-consultation-on-guideline-for-advanced-t>

Traducido por Salud y Fármacos

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) abrió un periodo de consulta pública para la nueva guía sobre la estructura y los requisitos de datos para los protocolos de ensayos clínicos con medicamentos en investigación para terapias avanzadas (MITA ATIMPs), que aplica tanto si son ensayos exploratorios como confirmatorios.

La guía de 53 páginas aborda el desarrollo, la fabricación y el control de calidad, e incluye secciones sobre documentación de calidad (incluyendo secciones sobre el principio activo y el producto farmacéutico en investigación), documentación no clínica y documentación clínica.

Contexto

Según la guía, los medicamentos de terapia avanzada (MTA, por sus siglas en inglés) incluyen la terapia génica, los medicamentos de terapia celular somática y los productos de ingeniería tisular.

"En general, el desarrollo de un MTA debe seguir los mismos principios generales que otros medicamentos", dice EMA. "Sin embargo, se reconoce que se espera que las características y peculiaridades distintivas de las MTA tengan un impacto en el desarrollo del producto".

La EMA aboga por un enfoque basado en riesgo para determinar el contenido de un expediente de medicamentos en investigación (IMPD), con los solicitantes realizando un análisis de riesgo inicial basado en el conocimiento existente sobre el tipo de producto y el uso que se le pretende dar.

"Los aspectos que deben tomarse en consideración incluyen el origen de las células, el tipo de vector y / o el método utilizado para la modificación genética, el proceso de fabricación, los componentes no celulares y el uso terapéutico específico según corresponda", dice la guía.

Y la EMA advierte que un desarrollo de calidad inmaduro "puede comprometer el uso del estudio para obtener una solicitud de comercialización (por ejemplo, si el producto no se ha caracterizado adecuadamente). Un sistema de calidad deficiente

también puede comprometer la aprobación del ensayo clínico si la seguridad de los sujetos del ensayo está en riesgo".

Guía

Al explicar el desarrollo de los productos MTA, la guía dice que las fases de los ensayos clínicos "generalmente no son tan claras como podrían ser para otros productos", y los ensayos exploratorios, incluyendo los primeros ensayos en humanos, son el objetivo principal de la guía.

En el caso de los ensayos confirmatorios, que se realizan para obtener datos pivotaes para la solicitud de comercialización (SC), la guía dice que los desarrolladores también deben tener en cuenta las directrices relevantes existentes que describen los requisitos de la SC.

En la sección sobre documentación de calidad, la guía señala que el IMPD debe dividirse en una sustancia farmacológica y un producto farmacológico. "Para ciertos MITAs, el material de partida, la sustancia activa y el producto terminado pueden estar estrechamente relacionados o ser casi idénticos. Si es posible, hay que identificar el principio activo, cualquier producto intermedio y el producto final. "En los casos en que la producción de MITAs sea un proceso continuo, no es necesario repetir la información que ya se proporcionó en la parte de sustancia farmacológica, en la sección de producto farmacológico DP".

En la sección de sustancias activas, la guía dice que el mecanismo de acción propuesto "debe presentarse y formar la base para la definición de las propiedades relevantes de la sustancia activa, incluyendo la actividad biológica (es decir, la capacidad o capacidad específica de un producto para lograr un efecto biológico definido)".

En cuanto al proceso de fabricación MITAs y los controles de proceso, la guía recomienda un diseño cuidadoso y descripciones concisas, paso a paso. "La idoneidad de los controles para el propósito previsto debe ser probada", dice EMA.

Pero es el desarrollo no clínico lo que es realmente único para los MTA, especialmente cuando EMA dice que "se puede utilizar cierta flexibilidad".

"La vía de desarrollo no clínico para los MTA puede ser significativamente diferente a la de otros medicamentos, incluyendo el calendario de los estudios. "El desarrollo secuencial no clínico en el que la cantidad de datos requeridos y la duración de la dosificación aumentan según la fase de desarrollo clínico y el número de pacientes, no es generalmente aplicable a los MTA", informa la guía.

En cambio, en muchos casos, según la guía, es posible que la mayoría de los datos no clínicos estén disponibles antes de su uso en humanos.

"En general, los datos no clínicos que respaldan el uso seguro de un MTA en humanos deben proporcionar información para la estimación de las dosis seguras y biológicamente eficaces que se utilizarán en los ensayos clínicos, respaldar la viabilidad de la vía de administración y el proceso de aplicación apropiado, identificar los problemas de seguridad y los órganos diana para

conocer su toxicidad potencial e identificar los parámetros de seguridad que deben adoptarse en los ensayos clínicos ", dice la guía.

En cuanto a la documentación clínica, la guía también señala que se espera que las características y peculiaridades distintivas de los MTA tengan un impacto en el diseño del ensayo, específicamente en los ensayos de fase temprana y la selección de dosis, farmacodinámica y farmacocinética / biodistribución, mientras que los principios generales en los ensayos de fase tardía para demostrar la eficacia y la seguridad en el área terapéutica específica no se ven tan afectados y son esencialmente los mismos que para otros productos.

Los comentarios sobre la consulta deben presentarse antes del 1 de agosto.

Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-non-clinical-clinical-requirements-investigational-advanced-therapy_en.pdf

HMA ofrece recomendaciones sobre ensayos clínicos complejos. (HMA offers recommendations on complex clinical trials)

Ana Mulero

Regulatory Focus, 8 de marzo de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/3/hma-offers-recommendations-on-complex-clinical-tri>

Traducido por Salud y Fármacos

Un subgrupo de Jefes de Agencias de Medicamentos (HMA) de la UE emitió nuevas recomendaciones sobre la realización de ensayos clínicos complejos.

El Grupo para Facilitar los Ensayos Clínicos de HMA (CTFG), coordinado por la Agencia Danesa de Medicamentos, identificó ocho recomendaciones clave para establecer una estrategia para el inicio y la realización de ensayos complejos para el desarrollo de medicamentos personalizados. Se prepararon "en reconocimiento de que el desarrollo de la medicina personalizada está ganando terreno y los ensayos clínicos con sujetos humanos son cada vez más complejos", dijo la agencia danesa.

Las primeras cuatro recomendaciones describen cómo los patrocinadores deben describir y justificar claramente el diseño de un ensayo complejo, mantener la integridad científica, optimizar la viabilidad clínica y garantizar la calidad en la implementación del ensayo y en la seguridad de los sujetos. Las cuatro recomendaciones restantes abordan temas relacionados con la integridad de datos, el balance beneficio-riesgo durante la duración del ensayo, la validación de las pruebas diagnósticas correspondientes y consideraciones sobre la transparencia de los datos.

Los patrocinadores deben leer las ocho recomendaciones junto con la legislación actual de la UE sobre ensayos clínicos, aclaró CTFG en su nuevo documento de 15 páginas. Específicamente, el documento hace referencia a la Directiva de Ensayos Clínicos

de la UE 2001/20 / EC. Para obtener más información, también dirige a los patrocinadores a las recomendaciones del grupo de expertos de la Comisión Europea sobre ensayos clínicos para la implementación del Reglamento de Ensayos Clínicos de la Agencia Europea de Medicamentos de 2014. Este reglamento está configurado para reemplazar la Directiva de ensayos clínicos el próximo año, luego de que se pospusiera desde octubre de 2018 "debido a dificultades técnicas en el desarrollo de los sistemas de información" para lanzar el portal de ensayos clínicos.

El documento también define conceptos básicos de los ensayos clínicos complejos, incluyendo los sub-protocolos, los protocolos maestros y muchos detalles de adaptación. La definición clave de un ensayo clínico complejo se relaciona con si el diseño del ensayo "se compone de partes separadas que podrían constituir ensayos clínicos individuales y/o se caracteriza por amplias adaptaciones prospectivas, como la adición planificada de nuevos productos medicinales en investigación (IMPs) o nuevas poblaciones objetivo".

La información sobre las posibles oportunidades y desafíos que enfrentan los ensayos clínicos complejos en el contexto de la medicina de precisión también se incluye en el documento de la CTFG. El documento argumenta que "el desarrollo impulsado por biomarcadores es ventajoso tanto para los pacientes como para los patrocinadores, porque apunta a emparejar a los pacientes con el que se espera es el mejor tratamiento disponible y podría racionalizar el desarrollo clínico".

Algunas de las barreras y preocupaciones de los ensayos clínicos complejos son su mayor complejidad operativa, en relación con la necesidad de hacer varias adaptaciones, y la transparencia de los datos. "También hay inquietudes sobre el valor científico o de los resultados de los ensayos clínicos complejos en los que se testan de forma paralela varios IMPs en un pequeño número de sujetos, las dificultades en controlar el error de tipo I y los desafíos que se generan cuando hay brazos control compartidos", dijo el subgrupo de HMA.

Las recomendaciones de CTFG se basan, en parte, en la Buena Práctica Clínica del E6 (R2: Addendum integrado a la guía E6 (R1) desarrollada por el Consejo Internacional para la Armonización. Esto coincide con la forma en que las autoridades reguladoras mundiales unieron sus fuerzas en los últimos años para abordar los desafíos de una regulación efectiva de la medicina de precisión.

El regulador de medicamentos de la UE cierra su oficina en Londres y se pierden 900 empleos (*Key EU medicines regulator closes London office with loss of 900 jobs*)

The Guardian, 26 de enero de 2019

<https://www.theguardian.com/politics/2019/jan/26/european-medicines-agency-closes-london-office-with-loss-of-900-jobs-brex>

Traducido por Salud y Fármacos

La Agencia Europea de Medicamentos, una de las agencias reguladoras más grandes de la UE y una de las primeras víctimas del Brexit, ha cerrado por última vez sus puertas en el Reino Unido con la pérdida de 900 empleos.

El personal bajó y dobló las 28 banderas nacionales que adornaban el vestíbulo de su sede en Canary Wharf, en Londres, el viernes por la noche, despidiéndose así antes de mudarse a sus nuevas oficinas en Ámsterdam.

La EMA evalúa los medicamentos para toda la UE, pero se vio obligada a trasladarse a la capital holandesa porque la regulación de los productos farmacéuticos debería realizarse en un estado miembro. Ámsterdam ganó la candidatura para albergar la agencia en 2017.

Su salida de Londres fue muy lamentada, ya que marca no solo la pérdida de empleos altamente calificados, sino el lugar central que ocupaba el Reino Unido en la evaluación y el control de los productos farmacéuticos.

El viernes por la noche la agencia dijo a través de un tweet: "Hoy, el personal de la EMA bajó las 28 banderas de la UE y se despidió simbólicamente de sus oficinas en Londres. [El director ejecutivo de EMA,] Guido Rasi expresó su agradecimiento al Reino Unido por su contribución al trabajo de la Agencia y por haber sido un amable anfitrión de EMA desde 1995".

Jeremy Farrar, el director de Wellcome Trust, dijo que fue un "día muy triste para el Reino Unido" y "un gran día para los Países Bajos".

El eurodiputado laborista, Claude Moraes, también expresó su decepción por el cambio, al escribir en Twitter que estaba "obviamente [triste] de que se tenga que salir de Londres".

Simon Fraser, vicepresidente de Chatham House y exsecretario permanente de la Oficina de Asuntos Exteriores, escribió: "Perder la sede de la Agencia Europea de Medicamentos es una pérdida significativa para Londres y para el Reino Unido".

La decisión tomada por la UE de trasladar la EMA fue un golpe para quienes han pasado toda su vida liderando el avance de los medicamentos a través de ciclos de evaluación y pruebas.

En septiembre, se supo que liderazgo de Gran Bretaña en la evaluación de nuevos medicamentos para pacientes de toda la UE se había derrumbado y ya no habría más trabajo procedente de Europa debido al Brexit.

El jefe de la Asociación de la Industria Farmacéutica Británica, Mike Thompson, dijo en ese momento que era similar a ver cómo se destruía una "historia británica de éxito".

Reino Unido. El Reino Unido quiere mejorar la transparencia de los ensayos clínicos (*UK seeks to increase clinical trials transparency*)

Ana Mulero

Regulatory Focus, 25 de febrero de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/2/uk-seeks-to-increase-clinical-trials-transparency>

Traducido por Salud y Fármacos

El gobierno del Reino Unido emitió un documento de políticas para mejorar la transparencia de los ensayos clínicos en respuesta

a 10 recomendaciones que se incluyeron en el informe del comité de Ciencia y Tecnología de la Cámara de los Comunes en 2018.

La Subsecretaria de Estado para Salud del Parlamento, la baronesa Blackwood dijo "Los hallazgos de la investigación deben comunicarse de manera oportuna, clara y relevante para los usuarios de la evidencia", y agradeció la oportunidad de abordar el informe de octubre de 2018. "Solo con un sistema que valora la transparencia podemos mejorar la atención al paciente y apoyar la sostenibilidad del sistema de salud a través de la investigación".

La primera recomendación requería un compromiso explícito sobre la introducción de requisitos para respaldar la transparencia de los ensayos clínicos en virtud del nuevo Reglamento de Ensayos Clínicos (CTR) de la UE, cuya implementación está programada para 2020. En respuesta, el nuevo documento de política señaló que en abril de 2018 el gobierno del Reino Unido reafirmó su compromiso con "implementar todos los requisitos" del CTR "que están bajo su control".

Las respuestas a las recomendaciones dos a cinco se refiere a un nuevo requisito relacionado con la presentación de datos para monitorear mejor los compromisos del sector universitario, los planes para pedir a las unidades del Servicio Nacional de Salud de Inglaterra que contribuyan a asegurar la publicación de los resultados de los ensayos clínicos identificados en el informe, el desarrollo de "acuerdos modelo de ensayos clínicos" para la investigación farmacéutica, así como las consideraciones que la Autoridad de Investigación en Salud (HRA) ya está teniendo en cuenta relacionadas con la recopilación de información definitiva del registro de ensayos clínicos. La respuesta a la recomendación seis es una versión un poco más detallada de la respuesta a la quinta, agregando los planes de HRA de publicar un resumen de su nueva estrategia en 2019.

Las respuestas a las recomendaciones siete, ocho y nueve describen cómo el gobierno se comprometió a identificar la mejor manera de dirigir a la HRA para que publique información sobre ensayos clínicos no registrados y a solicitar a la HRA que publique su nueva estrategia de transparencia para fin de año, además de a trabajar con la HRA para encontrar el equilibrio adecuado al implementar las nuevas medidas para mejorar la transparencia. El gobierno del Reino Unido "sigue consultando con la HRA y con otras partes interesadas sobre la mejor manera de impulsar mejoras en la transparencia y la forma de hacerlo respetando el mandato de la HRA", dice la respuesta a la décima recomendación.

El documento de política se presenta en un momento en que lo que parece más probable es que el Reino Unido salga de la Unión Europea sin un acuerdo. La guía sobre la preparación para Brexit sin acuerdo de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA, por sus siglas en inglés) incluye guías publicadas en octubre pasado sobre el suministro de medicamentos en investigación para ensayos clínicos y la guía de enero sobre arreglos para modificar las regulaciones existentes sobre ensayos, productos farmacéuticos y dispositivos médicos. En enero, el gobierno del Reino Unido también publicó tres artículos sobre el borrador de legislación para regular productos farmacéuticos, dispositivos y ensayos como parte del plan de contingencia en el caso de un Brexit sin acuerdo.

Ver el documento completo en inglés en <https://www.gov.uk/government/publications/clinical-trials-transparency-government-response-to-the-science-and-technology-committees-inquiry/government-response-to-the-house-of-commons-science-and-technology-committee-report-on-research-integrity-clinical-trials-transparency>

EE UU

Cuando el medicamento enferma a los pacientes (*When medicine makes patients sicker*)

Kaiser Health News, 4 de enero de 2019

<https://khn.org/news/how-tainted-drugs-reach-market-make-patients-sicker/>

Traducido por Salud y Fármacos

A pesar del ruido rítmico, tipo martillo, de un ventilador mecánico, Alicia Moreno se había quedado dormida en una silla junto a la cama del hospital de su hijo de 1 año cuando un médico la despertó con malas noticias: el ablandador de heces de uso frecuente que unos meses antes le habían administrado a su hijo, Anderson, estaba contaminado con la bacteria *Burkholderia cepacia*.

De repente, la complicada evolución de Anderson tenía sentido médico. *B. cepacia* era la misma inusual bacteria que se encontraba misteriosamente en el tracto respiratorio del niño, y que lo había sacado temporalmente de la lista de candidatos a un trasplante de corazón. La misma bacteria reapareció después de su trasplante, se combinó con una enfermedad similar a la gripe e infectó sus pulmones. Desde entonces ha estado en un ventilador.

El medicamento contaminado de venta libre, docusato de sodio, que se receta rutinariamente a casi todos los pacientes hospitalizados para evitar el estreñimiento, hizo que Anderson sufriera "lesiones graves y peligrosas que amenazan su vida", afirma una demanda presentada por su familia. Eventualmente, el medicamento fue retirado, pero solo después de que el personal de un hospital de Texas notara un aumento en las infecciones por *B. cepacia*, se inició una investigación de seis meses que desembocó nuevamente en el medicamento contaminado y su planta de fabricación en Florida.

"Algo que se suponía que lo ayudaría lo perjudicó", dijo Alicia Moreno.

Desde el inicio de 2013, las compañías farmacéuticas con sede en EE UU o en el extranjero han retirado del mercado alrededor de 8.000 medicamentos, que representan miles de millones de tabletas, frascos y viales que han ingresado a la cadena de suministro de medicamentos en EE UU y se han colocado en los botiquines de medicamentos de los pacientes, en los armarios de suministros hospitalarios y en los goteos intravenosos, muestra una investigación de Kaiser Health News. Los retiros de mercado representan una fracción de los medicamentos que se envían

anualmente. Pero los productos defectuosos contenían de todo, desde bacterias peligrosas o pequeñas partículas de vidrio hasta moho, o demasiado o muy poco ingrediente activo del medicamento.

Durante el mismo período, 65 instalaciones de fabricación de medicamentos retiraron casi 300 productos durante los 12 meses posteriores a haber superado una inspección de la FDA, incluyendo el caso del ablandador de heces, según un análisis de KHN de los avisos de retiro y los registros de inspección de la FDA.

Estos retiros incluyeron más de 39.000 botellas del medicamento contra el VIH Atripla por estar contaminados con "partículas de goma de silicona roja", casi 37.000 tabletas genéricas de Abilify que eran "superpotentes" y casi 12.000 cajas de Aleve genérico (naproxeno) que en realidad eran ibuprofeno, según los datos de retiros analizados por KHN.

Según los informes de la FDA y los CDC, el medicamento que presuntamente enfermó a Anderson Moreno infectó gravemente a al menos otras 63 personas en 12 estados. El medicamento se fabricó en una planta de PharmaTech en el condado de Broward, Florida. Esa misma planta pasó una inspección de la FDA mientras estaba fabricando productos contaminados con bacterias, según una revisión de KHN de los registros de inspección.

Retiro de medicamentos después de inspecciones de la FDA

Cerca de la mitad de los medicamentos retirados había sido producidos en plantas que la FDA ya había identificadas por violaciones durante su última visita de inspección. Pero casi 700 retiros tuvieron lugar en plantas que había aprobadas después de una inspección. Y casi 3.000 retiros fueron de plantas que no se habían inspeccionado desde 2008 (véase el cuadro adjunto)



PharmaTech no respondió a las solicitudes de comentarios de KHN. Un abogado de la farmacéutica presentó una moción para desestimar la demanda en abril, pero no fue concedida. En los registros judiciales de seguimiento, PharmaTech ha negado las acusaciones en su contra.

Al igual que otros comisionados de la FDA antes que él, Scott Gottlieb ha tildado al programa de supervisión de medicamentos de su agencia como "estándar de oro" por su seguridad y eficacia.

Pero el consultor veterano de la industria John Avellanet, quien ha capacitado a inspectores de la FDA, cuestiona la efectividad de las inspecciones que la FDA hace a las plantas de medicamentos. "Es muy fácil" para los inspectores de la FDA ignorar cosas porque están trabajando con términos normativos confusos.

Es casi imposible determinar con qué frecuencia las personas se enferman o mueren a causa de medicamentos contaminados. Ninguna agencia gubernamental rastrea los casos a menos que estén vinculados a un brote importante entre pacientes hospitalarios. Y cuando surgen enfermedades repentinas y aparentemente aleatorias en lugares dispares también son notoriamente difíciles de relacionar con un medicamento contaminado. Eso es en parte porque los fabricantes de medicamentos no tienen que divulgar qué productos se fabrican en qué plantas de fabricación, ya que se considera información de propiedad exclusiva.

El resultado: incluso el que compra medicamentos para un hospital importante no puede rastrear de dónde proviene un producto potencialmente peligroso, dijo Erin Fox, quien compra medicamentos para los hospitales de la Universidad de Utah Health.

"La seguridad del paciente debe ser lo primero", dijo, y agregó que el análisis de KHN indica que "la calidad de nuestro medicamento probablemente no es la que creemos", y lo califica de una realidad "aterradora". "Algo debe cambiar si esto sucede con tanta frecuencia y tenemos pacientes que reciben productos contaminados".

La FDA rechazó ser entrevistada para esta historia, pero respondió las preguntas escritas.

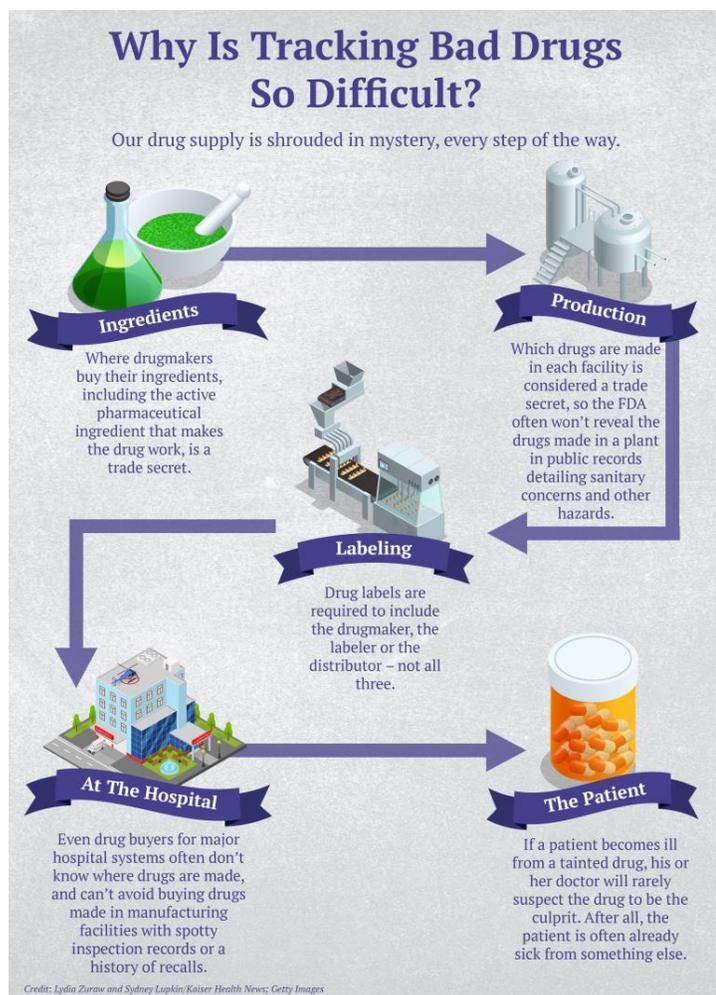
"Si bien la FDA preferiría que no se distribuyeran medicamentos que luego se van a retirar, no creemos que un retiro indique el fracaso de los programas de inspección y vigilancia de la FDA", dijo el portavoz de la FDA, Jeremy Kahn, en un correo electrónico. Dijo que los inspectores "pueden no descubrir todos los problemas o prácticas que pueden llegar a provocar un problema que ocasione un retiro" y que "no todos los retiros son el resultado de una mala práctica de fabricación".

La historia de PharmaTech

"Aleta afortunada, aleta afortunada, aleta afortunada", Alicia Moreno, de 30 años, repetía mientras desenredaba el brazo de su hijo de 3 años debilitado por un accidente cerebrovascular de un suéter y su ventilador portátil en el asiento trasero del automóvil para emprender un viaje de cuatro horas para visitar a los médicos en Ann Arbor, Michigan. En la película de Disney "Buscando a Nemo", el padre de Nemo dice que la aleta más pequeña del joven es su "aleta afortunada".

Mientras su marido conduce, Alicia saca una caja de plástico transparente con jeringas y mira el reloj en el tablero. Anderson necesita alrededor de dos docenas de medicamentos diferentes

cada 24 horas, y Alicia se los administra a través de la palomilla que tiene en su barriga a las horas designadas.



No siempre fue así. Anderson parecía estar sano hasta su chequeo de 6 meses en mayo de 2016, dijo su madre. A mitad del examen, los Moreno llevaron a su bebé a un hospital cercano y se enteraron de que tenía una insuficiencia cardíaca y necesitaría un trasplante para sobrevivir. Ahí es donde recibió el ablandador de heces contaminado, alegan sus abogados. El hospital donde Anderson finalmente recibió su trasplante confirmó por correo electrónico que Anderson dio positivo a la misma cepa de B. cepacia involucrada en el brote que se encontró en el medicamento contaminado de PharmaTech.

En julio, según la familia, Anderson comenzó a tener dificultad para respirar y su temperatura subió a 106 grados, por lo que ingresó en cuidados intensivos, donde los médicos y las enfermeras lo cubrieron de hielo y se apresuraron a buscar la causa. Sus pruebas dieron positivo para B. cepacia, una bacteria que se encuentra en el agua no tratada y que por lo general no enferma a las personas sanas. La situación de Anderson en la lista de trasplantes quedó en suspenso y su problema cardíaco empeoró. Lo colocaron en una máquina que transfirió sangre fuera de su cuerpo, la oxigenó y la devolvió nuevamente a su cuerpo.

Anderson finalmente recibió un trasplante de corazón en noviembre de 2016, pero cuatro días después de que los médicos

cerraron su pecho, volvió a tener fiebre y sus pulmones empeoraron, por lo que requirió una maquinaria más complicada. Las pruebas dieron positivo para un virus similar a la gripe y a B. cepacia, según el hospital.

"¿De dónde lo sacó?", suplicaban sus padres. En ese momento, nadie lo sabía.

Cómo se deslizan las drogas contaminadas a través de descuidos

Se supone que la FDA inspecciona todas las fábricas, extranjeras y nacionales, que producen medicamentos para el mercado de EE UU, pero una revisión de KHN de miles de documentos de la FDA (registros de inspección, retiros del mercado, cartas de advertencia y juicios) ofrece información sobre las formas en que los medicamentos mal fabricados o contaminados llegan a los consumidores: los inspectores no detectan riesgos graves. Los fabricantes de medicamentos no cumplen con los estándares ni siquiera cuando la FDA toma medidas para forzar su cumplimiento. Cientos de plantas no han sido inspeccionadas durante años, si es que alguna vez lo han sido.

En julio pasado, por ejemplo, la FDA anunció el primero de muchos retiros voluntarios del medicamento valsartán para la presión arterial, porque algunas tabletas contienen una impureza que causa cáncer y se llama N-nitrosodimetilamina (NDMA). Más tarde encontrarían un carcinógeno similar, N-nitrosodietilamina (NDEA), en las píldoras de valsartán. Durante los dos años anteriores, los investigadores detectaron problemas preocupantes en dos fábricas extranjeras involucradas en la fabricación del medicamento.

Los investigadores de la FDA encontraron óxido, pintura desconchada y equipos deteriorados en una planta gestionada por Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. en Zhejiang, China. El personal de la planta no estaba testando e investigando correctamente las "anomalías" en sus medicamentos y descartaban resultados de pruebas problemáticas, dijo la FDA en ese momento. Los inspectores también encontraron "partículas metálicas negras" y otros problemas en algunos medicamentos no identificados.

La FDA inspeccionó la planta en julio de 2018, después de recibir quejas por NDMA procedentes de una instalación que estaba más abajo en la cadena de suministro de medicamentos. La FDA puso la instalación en alerta de importación a finales de septiembre y emitió una carta de advertencia en noviembre detallando las deficiencias, incluyendo "Fallos de su unidad de calidad para garantizar que las quejas relacionadas con la calidad se investiguen y resuelvan".

En una instalación de Hetero Labs en India, en 2016, los inspectores de la FDA encontraron residuos de colores y blancos en los componentes, algunas tabletas de fábrica tenían el doble de grosor que otras, y los empleados estaban destruyendo documentos a media noche. La FDA emitió una carta de advertencia a la compañía como resultado de la inspección.

Las plantas que fabrican medicamentos para los consumidores estadounidenses se deben inspeccionar cada pocos años, según un sistema basado en riesgo. Sin embargo, en la última década, la FDA no ha inspeccionado la calidad de los medicamentos de más

de 2.500 instalaciones en más de cinco años, según un análisis de KHN. Según el estudio, la FDA no tiene informes de haber inspeccionado de calidad de los medicamentos de más de 1.200 plantas domésticas y cerca de 400 plantas extranjeras en la última década, excluyendo aquellas que fabrican productos para animales. Gottlieb dijo en diciembre que espera eliminar la acumulación de instalaciones de medicamentos no inspeccionadas para fines de septiembre de 2019.

En el mejor de los casos, las inspecciones son una imagen instantánea en el tiempo e implica analizar los procesos en lugar de evaluar los medicamentos en sí mismos, dijo el especialista en calidad de medicamentos Dinesh Thakur, quien ha trabajado para los fabricantes de medicamentos. Las inspecciones pueden llevarse a cabo mientras la instalación está produciendo solo uno de la docena de medicamentos que generalmente fabrica.

"El supuesto implícito ... es que si los procesos [de fabricación] son sólidos, el producto será de buena calidad", dijo Thakur, quien dio la alarma sobre los problemas de control de calidad del fabricante de medicamentos genéricos Ranbaxy, que resultó en una declaración de culpabilidad en 2013 y un acuerdo de US\$500 millones. "Sus datos nos dicen que esto no es cierto".

Muchas de las inspecciones, dijo, están "se gestionan por etapas", por lo que las fábricas superan la prueba el día señalado, pero "cuando los inspectores se van, es una historia completamente diferente".

David Gortler, un exfuncionario médico de la FDA dijo que la mayoría de las inspecciones de plantas de medicamentos implican revisar los registros en papel y confiar en que son reales, en lugar de probar medicamentos al azar.

"Cualquiera puede escribir cualquier cosa en un pedazo de papel", dijo Gortler, quien ahora es consultor en FormerFDA.com. Añadió que los inspectores de la FDA no son amonestados, ni siquiera informados, de que han dado el visto bueno a una planta que poco después emitió un retiro del mercado.

Un golpe de suerte resuelve un misterio

El ablandador de heces contaminado que presuntamente enfermó a Anderson Moreno fue uno de los muchos medicamentos retirados por plantas poco después de que pasaron una inspección de la FDA. La bacteria se detectó solo después de un brote de la enfermedad, y después de una buena investigación médica.

En febrero de 2016, a más de 1.000 millas de distancia de la cama de Anderson en la UCI en Michigan, el personal de la UCI pediátrica del Texas Children's Hospital en Houston diagnosticó tres casos de B. cepacia en una semana, según un artículo de 2017 publicado en Infection Control and Hospital Epidemiology. Era extraño porque no había habido casos el año anterior.

El personal del hospital se embarcó en una investigación que duró meses y en julio habían identificado a 24 víctimas, cuya mediana de edad era inferior a 2 años. Los pacientes tenían la misma cepa de bacterias en su sangre, sus vías respiratorias, su orina o sus heces, según el artículo.

Las muestras coincidieron con las bacterias encontradas en el docusato líquido, el ablandador de heces, escribieron los investigadores.

El hospital alertó a los CDC y otros funcionarios de salud pública de sus hallazgos. Los CDC identificarían finalmente 63 infecciones confirmadas y 45 sospechas de infección grave por B. cepacia vinculados a la droga contaminada en 12 estados.

Una inspección de 36 días de la FDA a PharmaTech en Davie, Florida, que finalizó el 9 de agosto de 2016, reveló que la bacteria estaba en el agua utilizada para limpiar equipos y fabricar productos líquidos. Los inspectores de la FDA concluyeron que la bacteria entró en los medicamentos de la instalación en el 2015 y todavía estaba presente en el agua.

Anderson recibió tratamiento con el ablandador de heces en mayo de 2016. Sus padres presentaron una demanda en septiembre de 2017 en el condado de Broward (Florida), donde se ubica PharmaTech, contra el fabricante de medicamentos y otros en la cadena de suministro de medicamentos, alegando que la droga estaba contaminada y causó graves daños a su hijo. PharmaTech, que no devolvió las solicitudes de comentarios de KHN, presentó una moción para desestimar el caso, pero sin éxito, y en presentaciones posteriores ha rechazado todos los cargos.

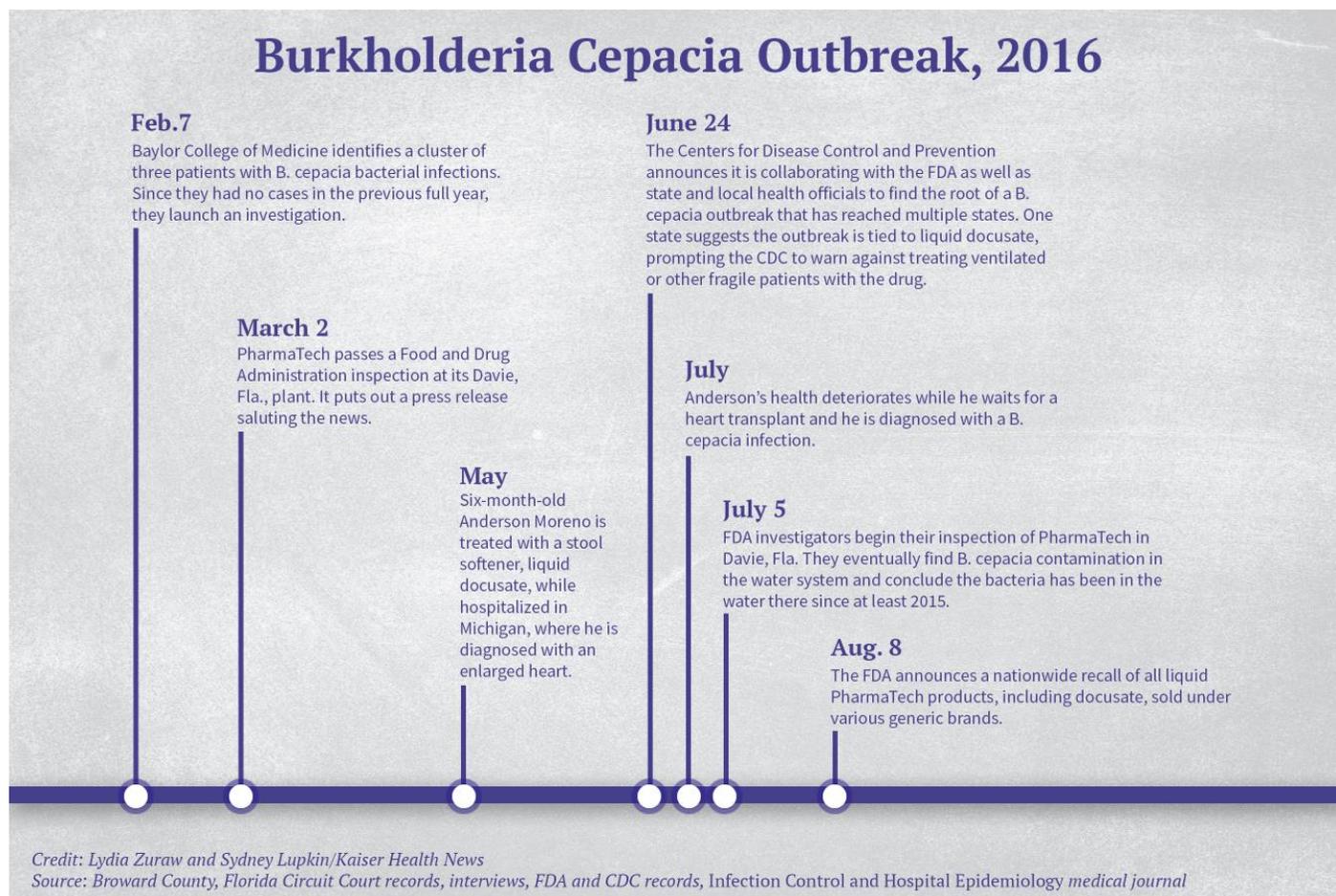
En Pittsburgh, una niña de 9 meses de edad que había recibido el ablandador de heces murió el 4 de mayo de 2016, según una demanda presentada por su familia en julio de 2017 en el Tribunal de Distrito de EE UU para el Distrito Oeste de Pennsylvania. Su madre se enteró del retiro del medicamento por casualidad y preguntó al hospital si su hija fallecida había recibido el medicamento contaminado, dijo su abogado a KHN. La familia presentó cargos contra PharmaTech y otros en la cadena de suministro de medicamentos en una demanda por homicidio culposo. El tribunal rechazó las mociones de PharmaTech para desestimar el juicio, y el fabricante de medicamentos en una presentación posterior negó toda responsabilidad. En noviembre de 2017, un abogado que representa a PharmaTech en ese caso de muerte injusta dijo al Sun Sentinel de Orlando (Florida) que se defenderá contra las acusaciones y que no podía hacer más comentarios "debido a la naturaleza del litigio en curso".

Según los registros federales, los inspectores de la FDA tuvieron la oportunidad de detectar la contaminación durante su inspección de marzo de 2016, pero la planta de PharmaTech pasó la inspección sin citaciones. El gerente general de PharmaTech, Ray Figueroa, resaltó los resultados de la inspección en un comunicado de prensa, calificándolos de "un testimonio del compromiso de PharmaTech para la fabricación de productos de la más alta calidad".

Cómo pueden salir mal las cosas

A lo largo de los años, la FDA ha emitido miles de reprimendas contra las plantas de medicamentos, citando violaciones de seguridad, emitiendo cartas de advertencia y bloqueando las importaciones de ciertas plantas extranjeras. En casos raros, la FDA también puede incautar medicamentos y lo ha hecho 23 veces en la última década. La última incautación de

medicamentos fue hace más de dos años, según los registros de la FDA.



Brote de B cepacia, 2016

Febrero 7, la facultad de medicina de Baylor identifica tres casos de infección bacteriana por *B. cepacia* e inicia una investigación porque el año anterior no habían tenido ningún caso.

Marzo 2, la planta de PharmaTech en Davie, Florida, supera la inspección de la FDA.

Mayo, Anderson, de 6 meses de edad recibe tratamiento con el ablandador de heces, docusato líquido, mientras está hospitalizado en Michigan, donde se le diagnóstica que tiene un corazón agrandado.

Junio 24, los CDC anuncian que están trabajando con la FDA y departamentos locales de salud pública para investigar el brote de *B. cepacia* que está afectando a varios estados. Uno de los estados sugiere que el brote se debe al docusato líquido, y los CDC recomiendan no administrarlo a pacientes en ventilador ni a otros pacientes frágiles.

Julio, la salud de Anderson se deteriora mientras espera un trasplante de corazón, y recibe el diagnóstico de infección por *B. cepacia*.

Julio 5, los investigadores de la FDA inician la inspección de PharmaTech en Davie, Florida. Eventualmente identifican que el sistema de agua está infectado con *B. cepacia* y concluyen que la infección data de 2015.

Agosto 8, la FDA anuncia la retirada a nivel nacional de todos los productos líquidos de PharmaTech, incluyendo docusato, que se vende bajo varias marcas genéricas.

En un comunicado enviado por correo electrónico, el comisionado de la FDA, Gottlieb, dijo que la FDA está "adoptando nuevas iniciativas" para identificar los problemas antes de que ocurran y que "no va a ser tímida" al usar sus poderes para mitigar los riesgos.

Pero el sistema puede ser bloqueado o distorsionado, y las capacidades de la FDA para forzar el cumplimiento son limitadas. Por ejemplo, no tiene el poder de obligar a que se retire un medicamento, cuando se llama la atención por problemas de fabricación no impone multas.

Muchos casos salen a la luz solo cuando un informante hace sonar una alarma.

Thakur, el informante de Ranbaxy, dijo que los funcionarios de otros países a veces informan a las plantas sobre las inspecciones "sorpresa" de la FDA. Y los inspectores de la FDA a menudo tienen que confiar en traductores contratados por las compañías farmacéuticas, dijo Avellanet, quien ha sido consultor de inspecciones de plantas de medicamentos durante más de 20 años.

En Nippon Fine Chemical, Japón, los empleados se pararon "hombro con hombro" para impedir la entrada de un funcionario de la FDA en diciembre de 2015, según una carta de cumplimiento enviada a la planta y publicada en línea.

Menos de un año después, en India, presuntamente Vikshara Trading & Investments Ltd. fingió una huelga trabajadores para

bloquear la entrada a la planta, según un documento de la FDA que describía las "declaraciones falsas" del fabricante. Cuando finalmente se permitió la entrada de inspectores, mantuvieron apagadas las luces.

"Nuestro investigador tuvo que realizar partes del recorrido en la oscuridad, usando una linterna", se lee en la carta de advertencia de la FDA, y agrega que un polvo no identificado estaba "esparcido" y "apelmazado en el piso" de las áreas de producción y se había detectado en productos farmacéuticos terminados.

Dos ex empleados presentaron una demanda contra Gilead Sciences, alegando que mintió a la FDA sobre el uso de una planta de fabricación de medicamentos en Corea del Sur, cuando en realidad estaba utilizando una instalación no registrada en China. Según la demanda civil presentada en septiembre de 2014 en el Tribunal de Distrito de EE UU para el Distrito Norte de California, el ingrediente producido en Synthetics China y utilizado en los medicamentos contra el VIH, Truvada y Atripla, contenía "fragmentos parecidos a vidrio", "partículas negras parecidas al caucho" "partículas similares a plástico", "partículas pequeñas como piedras o guijarros" y "fragmentos de metal".

Los denunciantes alegaron que la planta de Gilead en Alberta, Canadá, tenía la tarea de tamizar contaminantes y ayudar a ocultar dónde se producía el ingrediente.

Dijeron que un lote del ingrediente estaba contaminado con arsénico, cromo y níquel. Otro tenía una bacteria peligrosa llamada *Bacillus cereus*, según los informantes. Aun así, Gilead lanzó el producto y no inició una retirada, alegaron los informantes.



Durante la última década, 70 plantas han recibido citaciones por la misma violación al menos cuatro veces. 26 de las 70 han retirado productos del mercado

En 2014, años después de que los informantes dejaran de trabajar para Gilead, el fabricante de medicamentos emitió dos retiros

voluntarios de medicamentos contra el VIH, con aproximadamente siete meses de diferencia. Ambos recuerdan la contaminación que hemos mencionado con partículas de caucho de silicona roja.

Gilead declinó hacer comentarios. Gilead se ha opuesto a la demanda, alegando que, dado que el gobierno conocía las acusaciones y no las penalizaba negando las aprobaciones o con multas, la demanda no podía avanzar. En 2015, un juez federal desestimó el caso, pero un panel de la Corte de Apelaciones del 9º Distrito revocó esa decisión en 2017. Ahora la Corte Suprema puede escucharla; en abril de 2018 invitó al procurador general a presentar un escrito, "expresando los puntos de vista de EE UU". El Departamento de Justicia presentó un informe en noviembre, diciendo que continuar con la demanda "no es de interés público".

Dado que la FDA tiene poco poder para obligar a un fabricante de medicamentos a solucionar problemas o a retirar productos del mercado, los inspectores de la FDA a menudo señalan las mismas violaciones una y otra vez. Un análisis de KHN encontró que, durante la última década, 70 plantas de medicamentos, la mayoría de ellas domésticas, fueron penalizadas por la misma violación al menos cuatro veces. Y más de un tercio de esas plantas han emitido un retiro en algún momento.

Altaire Pharmaceuticals en Nueva York ha recibido citaciones de inspectores de la FDA cinco veces por "procedimientos inadecuados para productos farmacéuticos estériles". En 2013, retiró 363.746 botellas de gotas genéricas para los ojos que se vendían en CVS, Target y Walmart por problemas de esterilidad, especialmente moho, porque el conservante del producto "puede no ser efectivo" hasta la fecha de caducidad. En general, a Altaire se le dijo que corrigiera 15 violaciones al menos dos veces.

KHN intentó ponerse en contacto con Altaire Pharmaceuticals, pero la compañía no respondió

Comprando a ciegas

Aproximadamente un año después de la retirada inicial de PharmaTech en 2016, la FDA anunció otra retirada de los mismos medicamentos por la misma bacteria: *B. cepacia*. Cuando Erin Fox vio el segundo retiro, pensó que era un error. La alerta decía que se evitaran todos los medicamentos fabricados por PharmaTech bajo varias etiquetas "y posiblemente [los productos de] otras compañías". ¿Qué otras compañías? Fox se preguntó ¿Cómo podrían no saber cuáles?

Los médicos del hospital pidieron a Fox que retirara todos los productos hechos por PharmaTech de los estantes, pero debido a que las leyes de etiquetado son laxas, dijo, no podía estar segura de cuáles eran. Las etiquetas de los medicamentos deben incluir solo al fabricante, al emparador o al distribuidor, no a los tres, por lo que los médicos sugirieron que llamara a PharmaTech y preguntara qué más fabrica y para quién.

"Por supuesto", dijo Fox, "no nos lo dijeron".

Metodología

Para analizar las inspecciones y retiros de plantas que fabrican medicamentos, KHN comenzó con dos bases de datos de retiros de medicamentos de la FDA: una en OpenFDA y otra en el panel

de datos de retiros de la FDA. La primera proporcionó detalles sobre los medicamentos, las fechas y las cantidades retiradas del mercado, y la segunda ayudó a identificar la planta que causó el retiro, denominada FEI. Los usamos para crear una base de datos de retiros más completa.

Las FEI sirvieron como puente entre los datos de retiros y dos cuadros de datos de inspección. Ambos cuadros contenían fechas y propósitos de la inspección, pero uno enumeraba el puntaje de la inspección y la otra contenía una lista de citas. La combinación de las bases de datos de inspección y retiradas nos permitió encontrar la inspección más reciente de cada planta que precedió a una retirada y determinar su puntaje. También nos permitió contar las citas repetidas y determinar si las plantas que las recibieron alguna vez iniciaron un retiro.

Para determinar si las plantas no se habían inspeccionado en la última década, comparamos nuestros datos de inspecciones con la base de datos del registro actual de establecimientos de medicamentos

(<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drls/default.cfm>), que contiene todas las plantas operativas registradas. Excluimos las plantas que según la base de datos fabricaban productos para animales y aquellas que no "fabricaban" medicamentos explícitamente. La FDA ha dicho que puede haber una demora en agregar inspecciones a su base de datos una vez se han hecho.

Nuestros datos están actualizados a principios de octubre de 2018. En el análisis incluimos solo las inspecciones categorizadas como inspecciones de "garantía de calidad de los medicamentos".

La FDA dificulta la importación de medicamentos de Canadá, RU y Australia a través de intermediario ilegal
(*FDA Cracks Down on illegal broker of drugs from Canada, UK, Australia*)

Zachary Brennan

Regulatory Focus, 1 de marzo de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/2/fda-cracks-down-on-illegal-broker-of-drugs-from-ca>

Traducido por Salud y Fármacos

Tal vez con un ojo puesto en el esfuerzo para permitir la importación de medicamentos menos costosos desde Canadá y otros lugares, la FDA envió esta semana una carta de advertencia a una compañía que estaba suministrando medicamentos no aprobados por la FDA a los estadounidenses.

Específicamente, la compañía que recibió la carta de advertencia, CanaRx, una empresa canadiense, actúa como intermediaria entre sus farmacias extranjeras y las aseguradoras de salud de las empresas de EE UU para proporcionar medicamentos de venta con receta a los empleados.

La FDA explica cómo funciona el programa: CanaRx acepta la receta estadounidense de un empleado y facilita que un médico canadiense o en otro país en el que opere re-escriba la receta. Una farmacia contratada por CanaRx, en el país donde radica el médico que escribió la receta, surte el producto recetado. La farmacia extranjera luego envía el medicamento directamente al empleado en EE UU.

La carta de advertencia indica que, en cada envío, CanaRx incluye una declaración estándar en la factura eludiendo responsabilidades explicando que, "... dependiendo[d] de su país, nuestros medicamentos pueden parecer diferentes en tamaño, forma o color".

"Este descargo de responsabilidad en cada factura demuestra que CanaRx ha diseñado su negocio para sustituir los medicamentos aprobados por la FDA, recetados por el prescriptor de EE UU, con medicamentos no aprobados", dijo la FDA. "Este sistema de ventas es particularmente preocupante, ya que es probable que los asegurados confíen en que van a recibir medicamentos seguros y eficaces a través del 'seguro' de su empresa y puede que no cuestionen su legitimidad".

La carta indica cómo las versiones aprobadas por la FDA de varios medicamentos enumerados en las listas de medicamentos de CanaRx han sido retirados en EE UU.

"La FDA ha establecido, en su cadena de suministro legítimo de medicamentos para EE UU, procesos para retirar medicamentos inseguros, de calidad inferior y de baja calidad. "No existen tales salvaguardas para los medicamentos no aprobados que empresas extranjeras como las que utiliza CanaRx distribuyen ilegalmente en EE UU", señala la carta.

Además, cuando se comparan con los productos aprobados por la FDA, varias de las versiones no aprobadas de los medicamentos aprobados por la FDA que ofrece CanaRx tienen diferentes nombres comerciales o dosis diferentes en sus etiquetas, que "pueden causar confusión en el paciente y provocar errores de medicación".

En la carta de advertencia se incluyen ejemplos de los medicamentos de CanaRx y una lista de todas las direcciones web que opera.

Respuesta de CanaRx

En respuesta a la carta de advertencia, Joseph Morris, abogado de CanaRx, dijo a Focus: "No estamos en desacuerdo con los objetivos de la FDA de combatir los medicamentos falsificados y peligrosos y guiar a las personas a utilizar farmacias reguladas y con licencia. Eso es exactamente lo que hace CanaRx".

Pero estuvo en desacuerdo con otras afirmaciones de la carta de advertencia, explicando que CanaRx no es una farmacia de Internet.

"Las caracterizaciones que hace la FDA del modelo de negocio CanaRx y los protocolos operativos son completamente erróneos", dijo Morris. "Algunos de los sitios web enumerados por la FDA no tienen conexión con CanaRx, y algunas de las direcciones comerciales tampoco están conectadas con CanaRx".

Pero confirmando algo de lo que estaba incluido en la carta de advertencia, agregó: "Lo que un paciente estadounidense obtiene a través de CanaRx es una versión aprobada de un medicamento de marca aprobado por la FDA: no genéricos ni sustitutos, y está dispensado "directamente al paciente por una "farmacia real no electrónica con el empaque del fabricante de la marca originaria. Debe cumplir con la prescripción del médico en cuanto a la

dosis, etc.", agregó. CanRx dijo en un comunicado que sus farmacias están ubicadas en Canadá, Reino Unido o Australia.

La empresa tiene 10 días para responder a la FDA. CanRx dijo que responderá formalmente a la carta de advertencia de la FDA la próxima semana.

¿Qué hay en su botiquín? Garantizar la seguridad y la eficacia de los medicamentos de venta con receta, de los medicamentos biológicos y de los productos sanitarios en EE UU

Yale Collaboration for Research Integrity and Transparency
Yale Law School, Febrero 2018

https://law.yale.edu/system/files/area/center/crit/document/crit_policy_paper_february_2018_3rd_edition_spanish.pdf

Editado por Salud y Fármacos

Resumen Ejecutivo

Con la llegada de una nueva administración presidencial en 2017, un nuevo comisario a la FDA, el Dr. Scott Gottlieb reemplazará al Dr. Robert Califf que había ocupado este puesto desde 2015.

El mandato del Dr Gottlieb comenzó justo después de la promulgación de una ley decisiva para la agencia — la Ley sobre las Curas del Siglo XXI (21st Century Cures Act) — mientras otro proyecto de ley determinante, la ley de Reautorización de la Administración de Alimentos y Medicamentos de 2017, estaba a punto de ser aprobada. Este periodo de cambios ofrece una oportunidad ideal para pensar la misión histórica de la FDA de garantizar la seguridad y la eficacia de los productos médicos que usan todos los americanos y dar recomendaciones al nuevo comisario, a la nueva administración y al Congreso para que fortalezcan esta institución esencial de salud pública.

En este documento de política, la Colaboración para la integridad y la transparencia, un programa realizado en conjunto entre la Escuela de Derecho Yale (Yale Law School), la Escuela de Medicina Yale (Yale School of Medicine) y la Escuela de Salud Pública de Yale (Yale School of Public Health) ofrece un análisis de los desafíos a los cuales se enfrenta la FDA en siete ámbitos:

1. La reglamentación de productos médicos nuevos pre-comercialización;
2. El seguimiento adecuado de productos médicos nuevos post-comercialización;
3. El acceso a tratamientos experimentales a través de los programas de acceso ampliado;
4. El uso de los « Datos de la Vida Real »;
5. La comercialización de medicamentos fuera de indicación;
6. La reglamentación de productos sanitarios;
7. El mejoramiento del acceso a los resultados de ensayos clínicos, incluso a los datos de pacientes, a los datos agregados y a los metadatos.

Las recomendaciones en cada uno de estos ámbitos se exponen más abajo, mientras el informe completo proporciona un marco analítico del cual provienen estas recomendaciones. El objetivo de estas recomendaciones como de este informe es promover la salud pública, mejorando la integridad y la transparencia de la investigación biomédica y clínica, así como la calidad de los

datos que respaldan la eficacia y la seguridad de los productos médicos reglamentados por la FDA.

Resumen de las recomendaciones

1. Reforzar la reglamentación de productos médicos nuevos pre-comercialización

- Antes de generalizar el uso de marcadores indirectos como criterios de valoración principales de los ensayos clínicos que se utilizan para obtener la autorización de comercialización de los nuevos productos médicos, la FDA debería crear una comisión para estudiar los procedimientos actuales de autorizaciones tempranas, incluyendo un estudio del uso adecuado de los marcadores indirectos.

- La FDA debería convocar una comisión de expertos para analizar los medicamentos químicos y biológicos registrados a través del proceso de autorización temprana y que están disponibles en Estados Unidos, incluyendo los que recibieron la autorización con datos de seguridad y la eficacia proveniente de marcadores indirectos.

- Si la comisión de expertos constatará que algunos medicamentos químicos y biológicos aprobados a través del proceso de autorización temprana presentan problemas de seguridad y de eficacia, la FDA debería exigir a los fabricantes que retiraran esos productos en cuestión, sea para una indicación o para el producto en su totalidad.

- Si se retiran productos o se desautorizan para algunas indicaciones, la FDA debería comunicarse con el cuerpo médico, los grupos de pacientes, los organismos que establecen estándares y guías, y con los seguros para darles mayor información sobre las razones de la retirada.

2. Asegurar el seguimiento adecuado de productos médicos nuevos después de la comercialización

- El Congreso debería proporcionar los fondos necesarios y el personal suficiente para que la FDA pueda controlar el cumplimiento de los requisitos post-comercialización, dado que estas actividades no reciben el apoyo adecuado por parte del PDUFA (Nota de Salud y Fármacos PDUFA es la ley que permite que las agencias reguladoras cobren por la revisión de medicamentos previa a su comercialización).

- La FDA debería convocar una comisión de expertos para que estudie el uso de multas y otros castigos en caso de incumplimiento de los estudios post-comercialización, comprobar su efectividad para obligar a las empresas a cumplir con sus obligaciones y sugerir mecanismos adicionales para asegurar el cumplimiento de los requisitos postcomercialización en los plazos previstos.

- El Congreso debería aprobar una legislación nueva que obligue a los fabricantes a inscribir en los ensayos post-comercialización, subgrupos compuestos de pacientes tradicionalmente poco representados en la investigación médica (incluyendo ancianos, mujeres y minorías étnicas y raciales), en proporciones similares a la prevalencia de la enfermedad, para reforzar la representatividad de los resultados, más allá de los grupos limitados de pacientes que participan en los estudios precomercialización.

- El Congreso debería aprobar una legislación que conceda a la FDA la autoridad para ordenar la retirada de medicamentos, similar a la que tiene actualmente con respecto a la retirada de alimentos, productos sanitarios y biológicos.

3. Facilitar el acceso a tratamientos experimentales a través de los programas de acceso ampliado

- El Congreso debería aprobar una legislación que exija el estudio de los impedimentos actuales al acceso ampliado a tratamientos experimentales, y realice informes dando recomendaciones sobre los cambios necesarios.
- El Congreso no debería aprobar una legislación que permita obviar la supervisión de la FDA en materia de acceso ampliado a tratamientos experimentales, o que ceda su autoridad a los estados.

4. Evitar «Información de Grandes Bases de Datos (Real World Data)» de mala calidad

- La FDA debería definir lo que se consideran «datos de la Vida Real» en términos claros y concretos en todos los contextos, excluyendo los datos provenientes de ensayos de una sola rama, ensayos que usen control histórico, encuestas no representativas a los pacientes, informes de caso y testimonios de pacientes. La FDA debería incluir datos provenientes de intervenciones prospectivas, intervenciones que reúnan datos utilizando indicadores clínicos y ensayos pragmáticos en la definición de evidencia procedente de grandes bases de datos.
- Aunque el 21st Century Cures Act excluya los estudios aleatorizados de la categoría de información procedente «de grandes bases de datos», la FDA debería clarificar el hecho de que los ensayos no pueden ser remplazados o sustituidos con datos de peor calidad. Aunque los datos de vida real puedan representar un complemento a la información obtenida a partir de estos ensayos, no la pueden remplazar.

5. Resistir los esfuerzos por debilitar las restricciones relativas a la comercialización de medicamentos fuera de indicación

- La FDA no debería revisar su reglamento y sus normas actuales para permitir que las compañías farmacéuticas puedan promover más de lo que lo hacen hoy el uso fuera de etiqueta. Los borradores de las guías que publicó la FDA a principios del 2017 deberían ser adoptados como documentos definitivos.
- La FDA y el Departamento de Justicia de EE UU (*US Department of Justice, DOJ*) no deberían cesar de procesar casos de promoción fuera de etiqueta, deberían también comprometerse a litigar hasta resolver los problemas relacionados con la Primera Enmienda a la Constitución de los EE UU (Nota SyF: Esta enmienda garantiza, entre otras cosas la libertad de expresión, y esta se extiende a las corporaciones).
- La FDA y el DOJ deberían ser transparentes respecto a sus estrategias para exigir que se cumplan las restricciones a la promoción fuera de etiqueta, incluyendo la forma de litigar los casos de promoción para usos no aprobados, resolverlos y negociar con las compañías farmacéuticas.

6. Reforzar la reglamentación de dispositivos médicos

- La FDA debería convocar una comisión de expertos que recomiende los cambios legislativos necesarios para actualizar el marco regulatorio de los dispositivos médicos de Clase II (Nota SyF, son dispositivos de riesgo intermedio, como tomografías computorizadas o bombas de infusión para medicamentos intravenosos [1]) de forma que garantice la seguridad y la eficacia de estos productos, a lo largo de todo el ciclo de vida, tal como recomendó el Instituto de Medicina.

- La FDA debería reforzar los requisitos para los datos provenientes de los ensayos clínicos que la agencia utiliza para evaluar las solicitudes pre-comercialización de productos de Clase III (Nota SyF: dispositivos de alto riesgo que son muy importantes para la salud o la supervivencia, por ejemplo los marcapaso y estimuladores cerebrales profundos [1]) . Además, la FDA debería verificar que la industria farmacéutica cumple con los requisitos post-comercialización, estableciendo sistemas de seguimiento, informes sobre los dispositivos que hayan funcionado mal, causando problemas graves o fallecimientos, así como estudios de vigilancia y estudios post-comercialización obligatorios que se exijan al obtener la aprobación de una solicitud de comercialización (PMA).

- La FDA debería imponer el requisito de que todos los dispositivos médicos sean etiquetados con un número de identificación único y todos los sistemas de seguro privados y federales, incluyendo los Centros de Servicios Medicare & Medicaid, modifiquen sus formularios administrativos estándares de solicitud de reembolso para incluir el número de identificación único del producto sanitario.

7. Mejorar el Acceso a los resultados de ensayos clínicos, incluyendo los datos de pacientes, los datos agregados y los metadatos

- El Congreso debería adoptar una legislación que obligue a divulgar todos los datos provenientes de ensayos clínicos que ha recibido la FDA con las solicitudes de comercialización a los investigadores que trabajan en salud pública, investigación clínica y en ciencias básicas. Los datos divulgados deben decir incluir datos agregados, metadatos y datos de pacientes anonimizados (incluyendo reportes de caso).

- El DOJ debería implementar una política que obligue las compañías farmacéuticas a compartir los datos de ensayos clínicos existentes y futuros, incluyendo datos agregados, metadatos y datos de pacientes anonimizados, como condición de resolución de las acciones emprendidas contra las compañías farmacéuticas.

- La FDA debería asegurar que se cumple con los requisitos de presentación de informes, de manera que los resultados de los estudios clínicos sean registrados y divulgados a través del registro de ensayos clínicos de los Institutos Nacionales de la Salud (National Institute of Health, NIH), ClinicalTrials.gov.

- El Congreso debería adoptar una legislación que obligue la divulgación de los datos clínicos provenientes de estudios post-comercialización que se presentan a la FDA, incluyendo los datos agregados, los metadatos y los datos de pacientes anonimizados, de manera accesible a los investigadores.

- La FDA debería adoptar todas las recomendaciones de la comisión de reflexión sobre la transparencia de la FDA (*FDA Transparency Working Group*).

Referencia

1. Jin J. Autorización de dispositivos médicos de la FDA. *JAMA* 2014;311 (4): 435 <https://sites.jamanetwork.com/spanish-patient-pages/2014/hoja-para-el-paciente-de-jama-140122.pdf>

La FDA toma medidas contra productos que falsamente afirman tratar la enfermedad de Alzheimer (*FDA targets products falsely claiming to treat Alzheimer's disease*)

Zachary Brennan

Regulatory Focus, 11 de febrero de 2019

<https://endpts.com/fda-targets-products-falsely-claiming-to-treat-alzheimers-disease/>

Traducido por Salud y Fármacos

Desarrollar tratamientos para la enfermedad de Alzheimer ha sido notoriamente difícil, y ahora la FDA está tomando medidas enérgicas contra compañías que afirman de manera fraudulenta que sus suplementos dietéticos pueden ayudar a tratar, prevenir o incluso curar la enfermedad.

La FDA envió 12 cartas de advertencia y cinco cartas que incluyen recomendaciones a compañías nacionales y extranjeras que venden ilegalmente más de 58 medicamentos nuevos no aprobados y / o medicamentos mal etiquetados que pretenden prevenir, tratar o curar la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades graves y problemas de salud.

“Estas acciones son parte del esfuerzo de la FDA por abordar el auge en el crecimiento de la industria de suplementos dietéticos a través de la implementación de iniciativas reglamentarias modernas que permitirán a la agencia preservar una visión equilibrada de la Ley de Educación y Salud sobre Suplementos Dietéticos (*Dietary Supplement Health and Education Act* DSHEA), promulgada por el Congreso hace 25 años”, dijo el Comisionado de la FDA Scott Gottlieb.

Mayor regulación

Gottlieb también describió varias formas en que la FDA está tratando de avanzar su regulación de los suplementos dietéticos, especialmente porque, en los 25 años transcurridos desde que el Congreso aprobó la ley (DSHEA) que permitió a la FDA regular los suplementos dietéticos, ese mercado ha crecido significativamente.

"Lo que alguna vez fue una industria de US\$4.000 millones, compuesta por aproximadamente 4.000 productos únicos, ahora es una industria que vale más de US\$40.000 millones, con más de 50.000 productos, y posiblemente hasta 80.000 o incluso más", dijo Gottlieb.

En cuanto a los próximos cambios, la FDA está explorando nuevas formas de comunicarse más rápidamente cuando surgen inquietudes de que un ingrediente es ilegal y potencialmente peligroso y no debe comercializarse como suplemento dietético. También señaló cómo la FDA está promoviendo que los productores entreguen a la FDA una notificación sobre los nuevos ingredientes dietéticos (NIDs) para que [la FDA] pueda evaluar su seguridad antes de que lo comercialicen.

"Seguimos desarrollando una guía para preparar las notificaciones de NIDs para que la FDA pueda revisar a fondo la seguridad de estos ingredientes. A la vez, estamos planeando actualizar nuestra política para que se cumpla la regulación con respecto a los NIDs", dijo.

La agencia también está planeando una reunión pública sobre el tema de la innovación responsable en la industria de los suplementos dietéticos, lo que abre la posibilidad de tener una conversación más amplia sobre la utilidad de ciertos cambios en la DSHEA.

Por ejemplo, algunas partes interesadas han sugerido que se modifique el estatuto para otorgar la exclusividad de suplementos dietéticos y agregar un requisito de listado de productos. Un requisito de listado obligatorio también podría aportar beneficios significativos al mejorar la transparencia en el mercado y promover la regulación basada en el riesgo, dijo Gottlieb.

El Consejo para la Nutrición Responsable, una asociación comercial para los productores de suplementos dietéticos y la industria alimentaria funcional aprobó las iniciativas de Gottlieb y la FDA, y pidieron que el Congreso asigne a la FDA los fondos necesarios para controlar adecuadamente los suplementos y hacer cumplir las normas.

La FDA actualiza la lista de empresas de marca que bloquean a los solicitantes genéricos (*FDA updates list of brand name companies blocking generic applicants*)

Zachary Brennan

Regulatory Focus, 12 de febrero de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/2/fda-updates-list-of-brand-name-companies-blocking>

Traducido por Salud y Fármacos

Pero ese llamado a la acción no ha impedido que las compañías de marca sigan burlando la legislación al menos una forma: negándose a proporcionar muestras a los competidores que quieren comercializar productos genéricos.

Para disuadir este tipo de tácticas, la FDA creó y actualizó recientemente una lista de los posibles solicitantes de genéricos que les han consultado porque quieren desarrollar una versión genérica de un medicamento comercializado, pero no pueden obtener las muestras necesarias del producto de marca o referencia enumerada (RLD).

Contexto

Las compañías de genéricos que solicitan la aprobación de nuevos productos deben demostrar que su producto es bioequivalente al RLD.

"Esto generalmente requiere que la compañía genérica realice estudios de bioequivalencia comparando su producto con el RLD, y retenga las muestras del RLD utilizado en las pruebas una vez completado el estudio. Para realizar este tipo de estudios de bioequivalencia, la compañía genérica necesita obtener muestras (generalmente entre 1.500 y 5.000 unidades) del RLD", explica la FDA.

Pero ocasionalmente, las muestras del RLD no están disponibles a través de los canales de distribución normales porque el patrocinador del RLD limita su distribución, por su propia iniciativa o en respuesta a una estrategia de mitigación y evaluación de riesgos (REMS) que incluya elementos para garantizar un uso seguro (ETASU).

Por ejemplo, solo un número limitado de farmacias pueden estar dispuestas o tener la capacidad de cumplir con los requisitos específicos de certificación de farmacia en un REMS.

“Una vez se implementan dichas limitaciones, entendemos que algunos patrocinadores de RLD: 1) se niegan a vender el producto directamente a la compañía genérica (o imponen términos a la venta que las compañías de genéricos consideran onerosas o imposibles de cumplir), o 2) "ponen limitaciones a la capacidad de las farmacias o mayoristas para vender muestras a las compañías genéricas para que puedan desarrollar los genéricos", señala la FDA.

Los posibles solicitantes del permiso de comercialización de genéricos (de ahora en adelante solicitantes genéricos) pueden pedir que la FDA revise sus protocolos de estudios de bioequivalencia para evaluar si contienen protecciones de seguridad comparables a las de los REMS aplicables al RLD.

Si la FDA determina que lo hacen, la FDA notificará por carta esta determinación a los posibles solicitantes genéricos.

Posteriormente, el solicitante genérico puede pedir que la FDA envíe una segunda carta, conocida como Carta de determinación de seguridad, directamente al productor de RLD, indicando que la FDA no considerará que proporcionar su producto a ese solicitante genérico en particular sea una violación de los REMS para el RLD.

Lista actualizada

La FDA ha creado una lista que refleja las consultas de acceso a RLD que la agencia ha recibido de los posibles solicitantes genéricos sobre productos RLD comercializados, y la actualiza semestralmente.

La lista abarca desde 14 consultas para Tracleer (bosentan) de Actelion Pharmaceuticals hasta 13 consultas relacionadas con Revlimid (lenalidomida) de Celgene hasta 10 consultas para Letairis de Gilead (ambrisentan).

Pero la FDA también señala que no ha "investigado ni confirmado de forma independiente las limitaciones de acceso descritas en las consultas recibidas".

Ver la lista en:

<https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/ucm607738.htm>

Creyente en la biotecnología y el big data: cómo Ned Sharpless saltó a la cima de la FDA (*A believer in biotech and big data: How Ned Sharpless vaulted to the top of the FDA*) Facher L, Sheridian K

Statnews, 14 de marzo de 2019

<https://www.statnews.com/2019/03/14/ned-sharpless-vaulted-to-the-top-of-fda/>

Traducido por Salud y Fármacos

Casi inmediatamente después de comenzar su trabajo diurno en Bethesda, Maryland, como el investigador principal de cáncer de la nación, Ned Sharpless incluyó un desvío semanal de aproximadamente 7 millas en su rutina: una parada en el campus de la FDA para un partido de baloncesto.

Ya sea que la búsqueda de esa actividad social fuera intencional o no, Sharpless pronto empezaría a pasar mucho más tiempo con los oncólogos de la FDA que una vez le rompieron el dedo. Cuando Scott Gottlieb se retire tras un mandato de casi dos años, Sharpless tomará el mando de esa agencia, al menos a corto plazo.

El anuncio de la administración Trump de que Sharpless se convertirá en comisionado de la FDA ha emocionado a sus colegas de larga data y ofrece continuidad, aunque no popularidad, para los intereses de las tabacaleras y farmacéuticas que regulará.

Sharpless, un médico especializado en cáncer y veterano investigador que ha fundado dos compañías de biotecnología es considerado como un posible candidato para liderar la agencia no solo en cuanto salga Gottlieb, sino también para dirigirla a largo plazo, lo que aporta a la administración Trump un jefe popular, no excéntrico, para la FDA. Y en una serie de entrevistas con STAT, sus antiguos colaboradores y la gente con la que ahora trabaja mencionaron la amplitud de su experiencia: desde los más de 150 trabajos académicos publicados que llevan su nombre hasta los US\$105 millones que G1 Therapeutics, una compañía cofundada por Sharpless, recaudó en 2017, mientras desarrollaba trilaciclib, el medicamento para el cáncer de pulmón y mama.

Gottlieb and Trump describieron a Sharpless, de 52 años, como alguien muy apropiado para liderar una de las agencias federales más estables de la administración Trump, supervisar una industria farmacéutica con la que ha trabajado anteriormente, y seguir ajustando la regulación del tabaco y los cigarrillos electrónicos.

Sharpless, dijo Karen Knudsen, directora del Sidney Kimmel Cancer Center de la Universidad de Jefferson, es "accesible, objetivo y con múltiples talentos".

Knudsen dijo que, incluso en medio de la sociedad informal de directores de centros de cáncer designados por el National Cancer Institute (NCI) - Sharpless previamente dirigió el Lineberger Comprehensive Cancer Center de la Universidad de Carolina del Norte- destaca por sus conexiones con la industria.

"Su competencia adicional son las relaciones que tiene con las compañías farmacéuticas y su trayectoria en llevar moléculas desde el laboratorio a los pacientes", dijo. "Eso es realmente único: trabajando con la industria todos hemos adquirido bastante

experiencia transformando los compuestos desarrollados en nuestros propios centros en medicamentos que se someten a aprobación por la FDA. No todos los directores han organizado una empresa".

Aún menos han fundado dos. La segunda compañía que Sharpless ayudó a constituir es Sapere Bio, también con sede en Carolina del Norte. Siguiendo con su interés en investigar la relación entre el envejecimiento y el cáncer, la compañía está desarrollando una prueba diagnóstica para medir la "edad molecular" de un paciente.

"Una de las cosas que hizo que la Casa Blanca se fijara en mí fue que, además de trabajar en investigación y ser director de un centro de cáncer, trabajé en la comercialización de ideas, desde un laboratorio de ciencias básicas hasta un ensayo de Fase 2", dijo Sharpless en una entrevista con STAT el año pasado, refiriéndose a su nombramiento en el NCI.

Según los registros públicos, la fundación de esas empresas podría haber dado sus frutos. Sharpless informó haber vendido más de 400.000 acciones de G1 Therapeutics en octubre de 2017, que en ese momento valían más de US\$9 millones. (Las ganancias de Sharpless son difíciles de medir, ya que el precio que pagó por esas acciones no es público).

Recientemente, Sharpless ayudó al NCI a supervisar los comienzos de una asociación de cinco años y US\$215 millones con 11 fabricantes farmacéuticos para desarrollar nuevas inmunoterapias contra el cáncer.

La mayoría de los ensayos clínicos para tratamientos contra el cáncer "en realidad los paga la industria", dijo recientemente Sharpless en el podcast de la Sociedad Americana de Oncología Clínica.

"La industria farmacéutica gasta cantidades enormes en ensayos clínicos, y desde mi punto de vista, eso es genial", dijo. "Si la industria paga los ensayos para desarrollar terapias para pacientes con cáncer, todo esto que se ahorra el NCI para responder esas mismas preguntas".

En la misma entrevista, Sharpless notó que había sido testigo tanto de los éxitos como de los fracasos de los tratamientos contra el cáncer en su vida personal y profesional. Su padre murió de cáncer; sus dos hermanas son sobrevivientes de cáncer.

Más allá de su historial en biotecnología, Sharpless ha dejado claro en numerosas declaraciones públicas que está de acuerdo con la misión de la FDA, incluso más allá de los juegos de baloncesto semanales con el personal de oncología de la FDA, uno de los cuales dejó a Sharpless con un dedo anular púrpura, bulboso, forzándolo a usar su anillo de matrimonio en la mano derecha por algún tiempo.

El año pasado Gottlieb, en un evento organizado por el Washington Post con Sharpless, promocionó su asociación con Sharpless y destacó que la FDA y el NCI estaban trabajando juntos "probablemente más estrechamente que nunca".

Al recordar el incidente del baloncesto, Gottlieb se disculpó por el hueso roto. La respuesta de Sharpless: "La FDA fue sorprendentemente agresiva".

Más allá del baloncesto, Sharpless se conoce por creer en el poder de las grandes bases de datos para acelerar el descubrimiento de fármacos mediante, entre otras cosas, la racionalización de los ensayos clínicos y la mejora de la atención al paciente: En 2014, ofreció a Lineberger como uno de los primeros centros de cáncer para probar IBM Watson for Genomics, el ahora controvertido sistema de inteligencia artificial diseñado para ayudar a los médicos a identificar mutaciones potencialmente cancerígenas sobre las que se pueda actuar y sugerir tratamientos. (El estudio finalizó a principios de 2017, Lineberger dejó de usar Watson y la tecnología nunca se convirtió en parte de la práctica clínica habitual de su centro).

"En la FDA espero que trabaje en los mismos problemas en que trabajo [Gottlieb], especialmente en *vaping* [Nota SyF: vapear, en este caso se refiere a los cigarrillos electrónicos]", dijo el Dr. Ronald DePinho, investigador del MD Anderson Cancer Center en Houston y supervisor postdoctoral de Sharpless en el Dana-Farber Instituto del cáncer. "Ned tomaría las riendas de esa batalla. Lo veo presionando para sofocar la crisis de los opioides. Lo veo presionando para que los pacientes tengan acceso a medicamentos nuevos".

La noticia de que Sharpless actuaría como director interino hizo bajar bruscamente las acciones de Altria, la empresa matriz del fabricante de tabaco Philip Morris, que tiene el 35% de la compañía de cigarrillos electrónicos Juul.

Sharpless, de hecho, tiene profundas raíces en el estado que produce la mayor cantidad de tabaco. Tiene su licenciatura en matemáticas de la Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill, donde asistió a la escuela de medicina y, finalmente, se convirtió en director del Centro Lineberger.

La familia Sharpless cuenta con tres generaciones de médicos de Tar Heel. Sus padres estudiaron en la Universidad de North Carolina, y en una foto, su madre, Martha, se destaca entre las dos mujeres de la escuela de medicina de la clase de 1959. Sharpless regresó al campus para la ceremonia de bata blanca de su sobrina en septiembre.

Al igual que su marido, Julie Sharpless también es médica de segunda generación. Ambos estaban en Boston haciendo sus residencias e internados; se formó como endocrinóloga después de graduarse de Harvard y Yale. Los dos se casaron en 1996, justo cuando Ned estaba terminando su residencia.

Ahora, sin hijos en casa, Sharpless se conoce por los desplazamientos en metro desde el vecindario de Woodley Park al noroeste de Washington hasta el campus de los Institutos Nacionales de la Salud en Bethesda y, en su tiempo libre, se la puede ver corriendo a lo largo de la red de senderos boscosos de Washington.

Los colegas de UNC describen a Sharpless como "Típico de Carolina": leal a los amigos, modesto y decidido a hacer algo que valga la pena en el mundo. Hace dos semanas, incluso regresó a Chapel Hill para asistir a la defensa de la tesis doctoral

de un exalumno. Él y su esposa siguen siendo dueños de la casa que tienen desde hace mucho tiempo a pocos kilómetros de la universidad.

Incluso cuando documentó públicamente su esfuerzo por solicitar becas durante los últimos años, la cerveza estilo Kolsch que había en su escritorio era de una cervecería de Carolina del Norte. (Dos días después, cuando Sharpless regresó para documentar su progreso, la cerveza había sido sustituida por un café y los pretzels por una bolsa de Cheddar Goldfish de tamaño jumbo).

"Una cosa sobre Ned es que es un tipo extremadamente optimista y positivo", dijo Candace Johnson, presidente y CEO de Roswell Park Comprehensive Cancer Center en Buffalo, Nueva York. "Cae bien a todos los que lo conocen". Es un chico con el que te gustaría tomar una cerveza. Es realista".

Si bien es tolerante y en general la gente confía en él para dirigir una agencia que, al menos en teoría, es apolítica, Sharpless no parece compartir completamente las opiniones políticas de su futuro supervisor, el secretario de salud Alex Azar y el presidente Trump. Ha donado a candidatos demócratas durante años: a Barack Obama, al senador demócrata Kay Hagan y a otros candidatos demócratas para cargos en todo el estado.

Hasta mayo pasado, Sharpless dijo que no se había reunido con el presidente Trump.

Si Sharpless es nominado como comisionado de la FDA a tiempo completo, deberá ser confirmado por un Senado controlado por los republicanos, un proceso que no se requiere para los directores del NCI y uno que podría complicarse por sus inclinaciones aparentemente demócratas.

El senador que más se opuso a Gottlieb podría plantear un problema: Richard Burr, un republicano del estado natal de Sharpless en Carolina del Norte. Burr se opuso a los elementos principales de la lucha de Gottlieb contra la nicotina, que parece que Sharpless continuará.

Sharpless donó a uno de los rivales de Burr en las elecciones de 2010, y le dio US\$250 a Cal Cunningham, un candidato que se presentó sin éxito a la primaria demócrata.

Si se nombrara formalmente a Sharpless, y si lograra superar los obstáculos políticos que le aguardan, tendría la oportunidad de convertirse en la próxima figura unificadora de la política de salud del gobierno de Trump, un papel que Gottlieb apreció rápidamente.

Los siete últimos comisionados de la FDA están de acuerdo en que debería ser independiente, pero no en cómo hacerlo
(All seven of the FDA's recent commissioners agree it should be independent — but not on how to accomplish it)

Ike Swetlitz J

Statnews, 7 de enero de 2019

<https://www.statnews.com/2019/01/07/former-fda-commissioners-agree-agency-independence/>

Traducido por Salud y Fármacos

Casi todas las personas que últimamente han dirigido la FDA están de acuerdo en que la agencia debería liberarse de sus supervisores políticos, un raro consenso entre comisionados que prestaron servicios en las administraciones republicana y demócrata.

En dos artículos publicados

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30615515>
[https://assets.aspeninstitute.org/content/uploads/2018/10/FDA-Independence-White-Paper-Aspen -Instituto-1.pdf](https://assets.aspeninstitute.org/content/uploads/2018/10/FDA-Independence-White-Paper-Aspen-Instituto-1.pdf)), los siete comisionados más recientes de la FDA escribieron que la configuración actual, por la cual la agencia es una mera subdivisión del Departamento de Salud y Servicios Humanos, interfiere con la capacidad de sus científicos para proteger la salud del público. Describieron una situación en la que una red de responsabilidades enredada, junto con supervisores políticos que no están necesariamente motivados por la ciencia, dificultan que la FDA pueda mantener a las personas a salvo.

"Esta es realmente una petición para reducir la influencia política a corto plazo a favor de la política a largo plazo", dijo el Dr. Robert Califf, comisionado de la FDA de 2016 a 2017, y coautor de los documentos.

A veces, esa influencia política ha afectado la opinión pública, sobre todo en 2011, cuando la entonces secretaria de HHS, Kathleen Sebelius, rechazó la decisión de la entonces comisionada de la FDA, Dra. Margaret Hamburg, de permitir la venta de anticonceptivos de emergencia sin receta. En octubre, el Dr. David Kessler, comisionado de la FDA entre 1990 y 1997 y coautor del artículo, relató el momento en que un funcionario del HHS le dio una lista de personas que se deberían nombrar para un comité asesor. La lista fue a la basura.

Cuatro de los comisionados más recientes de la FDA admitieron a STAT que el impulso a la independencia aún está en su infancia, incluso después de años de consideración. Reconocieron que a pesar de que han estado intercambiando ideas desde 2016, es poco probable que la modificación a la estructura de la agencia, que requeriría un cambio en la ley federal, ocurra pronto.

"No creo que haya mucho interés en el entorno actual para enfrentar esto, con todos los demás problemas", dijo Hamburg, quien dirigió la FDA entre 2009 y 2015 y es coautora de los documentos.

Hamburg dijo que ella había estado pensando en esto durante mucho tiempo, incluso cuando ella tuvo el trabajo. En un momento, dijo, la Representante Anna Eshoo (D-Calif.) incluso comenzó a trabajar en un proyecto de ley sobre el tema, pero nunca llegó a ningún lado. La oficina de Eshoo declinó hacer comentarios.

La ronda más reciente de pensamiento revolucionario, que culminó en los dos artículos publicados el lunes, fue facilitada por el Instituto Aspen y financiada por la Fundación Laura y John Arnold. El Instituto Aspen publicó uno de los documentos, y Health Affairs publicó el otro.

Ruth Katz, directora ejecutiva del Programa de Salud, Medicina y Sociedad del Instituto Aspen, dijo que las recomendaciones no

reflejan las opiniones del Instituto Aspen y que nadie de la Fundación Arnold ni de la FDA desempeñaron un papel en el desarrollo de los informes.

En los documentos, los ex comisionados no dijeron exactamente cómo sería la FDA reconstituida. ¿Tal vez un departamento de regulación a nivel de gabinete como la Agencia de Protección Ambiental? ¿O una agencia independiente como la Comisión Federal de Comercio?

El Dr. Andrew von Eschenbach, comisionado de la FDA de 2006 a 2009 y coautor, dijo que inicialmente estaba a favor de que fuera un gabinete. Hamburg dijo que eso pondría demasiada presión política sobre la agencia. McClellan dijo que cualquiera de los dos enfoques estaría mejor que el status quo, y Califf dijo que no tenía preferencia, y agregó que no era "lo suficientemente experto" para conocer las ventajas o desventajas de cualquiera de las configuraciones.

Actualmente, los ex comisionados dijeron que la posición de la FDA dentro de HHS significa que otras agencias de HHS pueden tener una opinión en la formulación de políticas de la FDA; sencillamente, hay demasiados cocineros en la cocina. Y algunas de esas personas del HHS pueden no saber nada acerca de las complejidades de las políticas de la FDA.

"Usted se ve frenado, también, de forma frustrante, por individuos en diferentes niveles en la jerarquía de revisión que no tienen los antecedentes y la experiencia", dijo Hamburg o, continuó, por individuos que tienen preferencias humanas normales y que simplemente ocupan altos cargos. También recordó las muchas llamadas telefónicas que recibió de la Casa Blanca porque a ciertas personas les iban bien determinados medicamentos y no les gustaba que la FDA los retirara.

Un grupo que influye y que los informes no abordan son las industrias reguladas. El Dr. Sidney Wolfe, fundador de Public Citizen, un grupo de defensa sin fines de lucro que a menudo critica a la FDA dijo que la idea que eliminación de la FDA del HHS resolvería los problemas de la agencia es no tener los pies en la tierra.

"La presión de la industria no va a ceder o disminuir", dijo Wolfe.

Una carta abierta en apoyo del proyecto piloto sobre los informes de estudios clínicos de la FDA (*An open letter in support of FDA's Clinical Study Report Pilot Project*)
Center for Science in the Public Interest, 16 de enero de 2019
<https://cspinet.org/resource/open-letter-support-fda%E2%80%99s-clinical-study-report-pilot-project>
Traducido por Salud y Fármacos

En enero de 2018, la FDA anunció un proyecto piloto para mejorar la transparencia de la aprobación de medicamentos mediante la divulgación pública de una muestra de Informes de Estudios Clínicos (IECs). El proyecto piloto será un importante avance de la FDA, y una indicación de que ha renovado su interés de larga data en hacer públicos ciertos datos regulatorios que generalmente no están disponibles al público. A pesar del valor de la divulgación de los IECs, un año después de su

lanzamiento, el proyecto piloto parece haberse estancado. Solo se ha publicado un solo IEC en el sitio web de la FDA.

Hoy, el CSPI (Center for Science in the Public Interest), junto con otros signatarios académicos, han señalado el aniversario del anuncio de la FDA escribiendo una carta a la agencia e instándola a que no solo finalice el Proyecto Piloto, sino que haga obligatoria la divulgación pública de los IECs. Los firmantes se comprometieron a utilizar los IECs de las siguientes maneras para mejorar la salud pública:

- Para obtener más información sobre la seguridad y la evidencia de eficacia que respalda las decisiones de aprobación de la FDA;
- incluir datos de los IECs en las revisiones sistemáticas junto con otros datos regulatorios;
- realizar una investigación metodológica para caracterizar mejor cómo usar los IECs en la síntesis de evidencia;
- garantizar que los informes de los ensayos en la literatura biomédica (componentes básicos para la mayoría de las revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica) se dan a conocer de manera completa y precisa, con mecanismos que permitan el acceso público a los datos subyacentes.

Aunque no forma parte de la carta, el CSPI sigue preocupado por el hecho de que la FDA no haya emprendido ninguna acción pública con respecto al lanzamiento de las Cartas de Respuesta Completas (CRL), que son las cartas que se envían a las compañías cuando no se aceptan sus solicitudes de comercialización. En 2015, el presidente del CSPI, Peter Lurie, entonces en la FDA y liderando la Iniciativa de Transparencia de la Agencia, publicó un artículo en el BMJ que documenta la poca información que se hizo pública en las CRL. La carta se puede leer en <https://cspinet.org/sites/default/files/attachment/FDA-CSR-pilot-open-letter-FINAL.pdf>

LA FDA ¿Está engañando al Congreso sobre la seguridad de los medicamentos importados? (*Is the FDA misleading congress about the safety of imported medicines?*)

Gabriel Levitt

The Nation, 1 de abril de 2019

<https://www.thenation.com/article/canarx-prescriptions-drug-importation-fda/>

Traducido por Salud y Fármacos

Los medicamentos de venta con receta pueden costar 80% menos en Canadá, Australia y el Reino Unido. ¿Por qué la FDA no apoya la importación segura?

Si en algo está de acuerdo nuestra dividida sociedad estadounidense es en el alto costo de los medicamentos de venta con receta. El Congreso ha captado la insinuación y ha denunciado la codicia de la industria farmacéutica en audiencias que parecen celebrarse casi semanalmente, y ha dicho que tomará medidas inmediatamente, que parece que nunca llegan. La Kaiser Family Foundation informó recientemente que uno de cada cuatro estadounidenses tiene dificultades para surtir sus recetas debido al costo, lo que a menudo genera enfermedad o incluso la muerte. Estamos en medio de una crisis de salud pública.

Una de las soluciones que actualmente se está abriendo camino en el Congreso permitiría que los pacientes obtengan medicamentos de bajo costo en las farmacias de Canadá y otros países, donde los precios de los medicamentos suelen ser hasta un 80% más baratos que en las farmacias de EE UU. Sin embargo, los estadounidenses no han esperado a que el Congreso actúe: a pesar de que en la mayoría de las circunstancias está prohibido por el gobierno federal, se estima que 19 millones de estadounidenses ya han importado medicamentos para uso personal debido al costo. Para importar, algunos viajan a Canadá y México, mientras que otros realizan pedidos en línea o a través de programas que los conectan con farmacias internacionales. Para muchos, es un gran ahorro, pero para otros es su única opción.

Si bien nunca se procesa a nadie por esta violación técnica de la ley, el que no se haga cumplir la política de la FDA no impide que la agencia acose a las empresas que facilitan la importación segura de medicamentos para uso personal. Cuando parece que acechan peligros graves, la FDA toma y debe tomar medidas para que se cumpla la regulación, incluyendo contra farmacias ilegales en línea, importaciones de opioides y ventas de medicamentos falsificados. Pero esta orientación e implementación, financiada con dinero público, no debe ser mal utilizada para proteger los márgenes de ganancia de las compañías farmacéuticas.

El 27 de febrero, en una audiencia del subcomité de Asignaciones de Presupuesto de la Cámara de Representantes, que es responsable de financiar a la FDA, la Congresista Chellie Pingree preguntó al comisionado de la FDA Scott Gottlieb que pensaba sobre la importación de medicamentos desde Canadá, y señaló que las personas de Maine pueden comprar medicamentos a un costo mucho menor al otro lado de la frontera. El comisionado Gottlieb afirmó que las personas que compran medicamentos mientras están en Canadá están a salvo.

En cambio, Gottlieb expresó su "profunda preocupación" por las farmacias en línea que "dicen que sus medicamentos son de Canadá u otros mercados del Primer Mundo, pero no lo son".

"Estamos viendo que se venden una gran cantidad de medicamentos falsificados a través de esos canales", afirmó Gottlieb, y añadió que hay "una gran cantidad de investigación y que la FDA ha encontrado algunas cosas bastante terribles cuando analiza estos sitios web ... Así que tenemos profundas preocupaciones por la salud pública".

Los comentarios del comisionado podrían llevar al Congreso a creer que la FDA está gastando dólares de los contribuyentes para investigar y tomar medidas contra las ventas de medicamentos falsificados, farmacias ilegales en línea y amenazas graves para la salud pública. Sin embargo, un día antes de ese testimonio, la FDA emitió una carta de advertencia a una compañía llamada CanaRx Services, Inc. para que dejara de facilitar la importación de medicamentos. En su comunicado de prensa, la FDA teje una narrativa siniestra, utilizando un lenguaje muy similar al empleado por organizaciones y expertos financiados por compañías farmacéuticas: "Operaciones como CanaRx usan sus nombres para sugerir que los pacientes están recibiendo medicamentos aprobados en Canadá, cuando lo probable es que los pacientes reciban medicamentos de otros

países, y que pueden tener una potencia inferior o superior a la establecida o ser falsos".

Todo estaría muy bien, si fuera un poco cierto.

En realidad, ciudades, escuelas, empresas y otras organizaciones que tienen seguros de salud para sus empleados contratan a CanaRx para surtir las recetas de sus jubilados municipales y empleados en farmacias con licencia que CanaRx tiene o contrata en Canadá, Australia y el Reino Unido. No se han descubierto medicamentos falsificados y no hay evidencia de que los medicamentos provengan de un país diferente a los mencionados por CanaRx. La compañía ha ahorrado a los contribuyentes y pacientes estadounidenses aproximadamente US\$250 millones en los últimos 20 años. Lejos de ser un fraude peligroso, CanaRx es en realidad un ejemplo perfecto de cómo podemos lograr ahorrar dinero en la importación personal de medicamentos de forma segura.

Tampoco son una farmacia en línea. CanaRx y los sitios web con los que trabajan están disponibles solo para los participantes en el programa. En cambio, las farmacias internacionales en línea están disponibles para el público en general. Si bien muchas farmacias en línea son sitios deshonestos, otras son muy seguras, como las que verifica mi empresa. Simplemente pregúntele a Roger Bate, economista y experto en medicamentos falsificados del American Enterprise Institute, de tendencia conservadora: sus investigaciones revisadas por pares y pruebas de laboratorio recopiladas durante los últimos 10 años muestran que las farmacias internacionales en línea debidamente verificadas son tan seguras como las farmacias de EE UU.

Esta realidad esta declaración de la FDA sobre el tema de las farmacias en línea es un engaño, y no debe utilizarse para dañar la reputación de las farmacias que no están en línea, y que son una opción para los pacientes, como el programa CanaRx. La evidencia muestra que sus servicios logran reducir los costos farmacéuticos, sin poner en peligro la salud de los ciudadanos. De hecho, es probable que esa sea la razón por la cual la cámara de las empresas farmacéuticas (PhRMA, estaba muy satisfecha con la amonestación que la FDA hizo a CanaRx.

La FDA debe informar adecuadamente al Congreso, no engañarlo, sobre cómo y por qué el dinero de nuestros contribuyentes se gasta en investigaciones relacionadas con la importación de medicamentos de venta con receta, especialmente cuando estas investigaciones sirven principalmente para proteger las ganancias de una industria a expensas de decenas de millones de estadounidenses que no puede pagar sus medicamentos.

Hay que ser muy claros: los programas como CanaRx y la importación de medicamentos seguros ya sea en línea o fuera de línea, son vitales para los pacientes estadounidenses que necesitan tener acceso a medicamentos a precios mucho más baratos que ofrecen las farmacias en otros países. Por ejemplo, el medicamento Januvia, que trata la diabetes tipo 2, cuesta alrededor de US\$1.700 por suministro de tres meses en las farmacias de cadena en EE UU. Merck del Reino Unido fabrica Januvia. Se puede comprar un suministro de tres meses del mismo medicamento en línea en una farmacia del Reino Unido por solo US\$275. La razón es que nuestro sistema no funciona.

En lugar de intentar detener las importaciones seguras de medicamentos para uso personal, reduzcamos la demanda bajando sustancialmente los precios de los medicamentos aquí. Mi organización, Prescription Justice <http://www.prescriptionjustice.org>, apoya terminar con la prohibición de negociar el precio de los medicamentos para el programa Medicare, impedir la manipulación de patentes que evitan que los genéricos de menor costo lleguen al mercado y eliminar los regalos de los acuerdos comerciales a las compañías farmacéuticas, como el fiasco del NAFTA revisado, que busca extender el monopolio de precios de la industria farmacéutica para los costosos medicamentos biológicos. También apoyamos la legislación para legalizar oficialmente la importación de medicamentos de venta con receta más baratos, pero la reducción de precios en EE UU mitigaría la necesidad de dicha importación.

Hasta que no bajemos los precios en EE UU, la FDA no debe agravar la crisis de los altos precios de los medicamentos tratando de cerrar CanaRx u otras vías de importación segura de medicamentos. Eso solo estaría protegiendo las ganancias de Big Pharma, no a los pacientes

La FDA crea una oficina de innovación para acelerar el desarrollo de medicamentos (*FDA creating innovation office to speed drug development*)

Nick Paul Taylor |

Fierce Biotech, 8 de enero de 2019

<https://www.fiercebiotech.com/biotech/fda-creating-innovation-office-to-make-drug-development-faster>

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA está creando una oficina de ciencia para el desarrollo de medicamentos con el objetivo de reducir el costo de su desarrollo, informa BioCentury. El personal de la oficina generará herramientas que los patrocinadores y la FDA podrán usar para agilizar el desarrollo y la evaluación regulatoria de los medicamentos.

El Comisionado de la FDA, Scott Gottlieb anunció la nueva oficina por video durante la Conferencia de Salud J.P. Morgan en San Francisco. Al crear la oficina, Gottlieb cree que la FDA puede mejorar los biomarcadores y utilizar otros nuevos adelantos para crear herramientas que eliminen algunos de los riesgos y costos del desarrollo de medicamentos.

"La razón principal por la que el costo del desarrollo de medicamentos es alto es que la ciencia de predicción es costosa e incierta", dijo Gottlieb a BioCentury antes del anuncio oficial. "Creemos que ha llegado el momento de hacer de la ciencia del desarrollo de medicamentos una disciplina científica más formal en el nuevo proceso de aprobación de medicamentos".

En la práctica, esta filosofía se manifestará en la Oficina de Evaluación de Medicamentos (ODES) que consta de 51 personas distribuidas en tres grupos que se centran en la evaluación de resultados clínicos, informática biomédica, y análisis de seguridad y desarrollo de biomarcadores.

Una quinta parte de los trabajadores se concentrarán en crear un acercamiento más estructurado a los biomarcadores. Gottlieb cree que los biomarcadores van a desempeñar un papel "mucho más formal" en el desarrollo y la revisión de medicamentos. Entre otras actividades, la unidad de biomarcadores buscará desarrollar estándares en colaboración con los que desarrollan medicamentos, académicos y otras partes interesadas.

Otro tercio de los 51 empleados de la oficina trabajará en informática biomédica y análisis de seguridad. Gottlieb dijo que este personal construirá "una herramienta estandarizada para capturar y formatear datos de seguridad" para que las revisiones de datos de seguridad de la agencia sean más estructuradas y consistentes.

Si la iniciativa avanza como se espera, servirá de trampolín para desarrollar una nueva forma de gestionar las revisiones de las solicitudes de comercialización de medicamentos. El nuevo enfoque previsto por Gottlieb construye sobre los avances en el manejo de datos y la computación en la nube y otorga a la FDA un papel más activo en la forma en que se presenta y evalúa la información que se incluye en las solicitudes de comercialización.

"Las solicitudes se harán a través de la nube y, en lugar de usar los cuadros y tablas de los patrocinadores y evaluarlos, utilizaremos sus bases de datos definitivas y las formatearemos a través de nuestras propias herramientas de evaluación, generando nuestros propios cuadros y tablas para hacer la evaluación", dijo Gottlieb.

Nota de Salud y Fármacos: Una nota de Matthew Herper en Statnews del 7 de enero de 2019 <https://www.statnews.com/2019/01/07/fda-plans-to-create-a-new-office-to-leverage-cutting-edge-science/> añade que a menudo, la industria presenta información de forma poco estructurada. Por ejemplo, los medicamentos para el cáncer que estimulan el sistema inmunitario, como Keytruda de Merck, Opdivo de Bristol y Imfinzi de AstraZeneca, dependen de la presencia de una proteína llamada PD-L1 en los tumores, pero cada empresa utilizó sus propias medidas. Gottlieb espera que, al poder hacer sus propios análisis, la presentación de resultados sea un poco más estructurada.

La medicina personalizada es cada vez más importante. El año pasado, la FDA incluso aprobó dos medicamentos no para las categorías tradicionales de cáncer, sino para los cánceres causados por mutaciones genéticas particulares (Keytruda para pacientes cuyos tumores tienen una condición llamada MSI-High; y Vitrakvi, de Loxo Oncology y Bayer, para tumores causados por mutaciones en una proteína llamada TRK).

Otra misión importante para la nueva oficina es comprender cómo convertir lo que los pacientes dicen a los médicos en datos estructurados. Tomemos el caso del medicamento contra el cáncer de pulmón de Pfizer, Xalkori. Gracias a los informes de los pacientes se incluyó en la etiqueta del medicamento una advertencia de que puede causar problemas en los ojos, y los informes de los pacientes también mostraron que puede reducir el deterioro en la dificultad para respirar. Desde 2011, cuando la FDA exigió que Incyte Pharmaceuticals, que estaba

desarrollando un medicamento llamado Jakafi para la mielofibrosis, no solo mostrara que el medicamento reducía los bazo de los pacientes, sino que también lograba que las personas se sintieran mejor, los informes de pacientes han ido cobrando fuerza para la agencia

Los medicamentos personalizados representan el 42% de todas las aprobaciones de medicamentos en 2018

(Personalized medicines account for 42% of all drug approvals in 2018)

Samantha DiGrande

AJMC, 20 de febrero de 2019

<https://www.ajmc.com/focus-of-the-week/personalized-medicines-account-for-42-of-all-drug-approvals-in-2018>

Traducido por Salud y Fármacos

Más de un tercio de las terapias aprobadas por la FDA en los últimos 2 años han incluido en la etiqueta información que identifica a los pacientes que se beneficiarían más o experimentarían menos efectos secundarios, encontró un informe recientemente publicado por Personalized Medicine Coalition (PMC). El informe, "Medicina personalizada en la FDA: Un informe de avance y perspectivas Personalized Medicine at FDA: A Progress & Outlook Report", propone que los legisladores pudieran abordar el aumento de los precios de los medicamentos y los costos de atención médica mediante la institución de políticas que fomenten los medicamentos personalizados.

Solo en 2018, hubo un número récord de 25 medicamentos personalizados aprobados, lo que representa el 42% de todas las aprobaciones de medicamentos de 2018, según el informe. Este aumento en las aprobaciones se debe en parte a las iniciativas de políticas desarrolladas por la FDA en 2018 que "demuestran el compromiso de la agencia en acelerar la medicina personalizada".

El informe también acredita la reciente implementación por parte de la FDA de ciertos programas de revisión acelerada. Vale la pena destacar que, de los 25 medicamentos personalizados que recibieron la aprobación de la FDA en 2018, 24 se sometieron a algún tipo de revisión de la FDA. El año pasado, la FDA también "tomó medidas para avanzar en las tecnologías digitales de salud; modernizar los marcos aplicables a la supervisión de los tipos emergentes de pruebas de diagnóstico; y facilitar el uso de pruebas genéticas dirigidas al consumidor".

En particular, las pruebas genéticas dirigidas al consumidor han permitido, por primera vez, determinar el riesgo de cáncer hereditario sin la necesidad de una receta. "Para aprovechar estas oportunidades en la ciencia y la tecnología, la FDA debe crear procesos que puedan seguir el ritmo de la innovación de la medicina [personalizada]", dijo el Comisionado de la FDA Scott Gottlieb, MD, según el informe de la Coalición de Medicinas Personalizadas.

Hay más oportunidades para que los medicamentos personalizados tengan un impacto significativo en la vida de los

pacientes en los próximos años. Para resaltar el potencial de la medicina personalizada, el informe recopiló varios logros que estas terapias han alcanzado en los últimos años, como:

- Una cura para la hepatitis C.
- Visión restaurada en los que tienen ceguera congénita.
- Mejora en la supervivencia general y en las tasas de supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de mama, pulmón y colorrectal

Sin embargo, los hallazgos del informe también demostraron que persisten desafíos en este campo de la medicina.

"Algunas políticas públicas emergentes aún asumen que los proveedores y financiadores continuarán tomando decisiones basadas en datos promedio de población, en lugar de adoptar la medicina personalizada", según el informe.

Específicamente, las políticas de reembolso para estas terapias continúan siendo un desafío. El informe citó ciertas decisiones de política que tienen el potencial de limitar el acceso de los pacientes a estos medicamentos. Por ejemplo, el año pasado, CMS anunció planes para aplicar la terapia escalonada, que requiere que un paciente pruebe primero tratamientos más baratos antes de pasar a terapias más caras, cuando se trata de los medicamentos que cubre la Parte B de Medicare. PMC declaró en el informe que esta propuesta de política "ignora" la tendencia hacia terapias con etiquetas que informan sobre las poblaciones que probablemente se beneficiarán con el tratamiento.

"El manejo de las decisiones de tratamiento por consideraciones de costo en lugar de determinar qué tratamiento funcionaría mejor para un paciente individual tiene un conflicto fundamental con la medicina personalizada y, en muchos casos, aumentará los costos por la progresión continua de la enfermedad y los efectos secundarios más graves asociados con el tratamiento incorrecto," según el informe.

En este caso, el informe también advirtió que para cuando un paciente con cáncer que probablemente responda a una terapia personalizada haya completado primero el enfoque de la terapia escalonada es posible que la enfermedad ya haya progresado tanto que el tratamiento ya no proporcione beneficios. "La clave para promover políticas de pago más sofisticadas que reconozcan el valor de las pruebas y los tratamientos con medicamentos personalizados es acumular evidencia del valor clínico y económico de la medicina personalizada".

En términos claros, la Coalición de Medicina Personalizada está alentando a los responsables de la formulación de políticas a crear pautas que apoyen el uso continuo de la medicina personalizada. "La ciencia, más que nunca, está alejando al sistema de salud en el que un tamaño sirve para todos, de una medicina que sirve o no sirve como respuesta única, y hacia la utilización de información molecular para mejorar los resultados y hacer que el sistema de salud sea más eficiente", concluyó el informe.

Las políticas de la FDA apoyan el cambio a los ensayos clínicos descentralizados (*FDA policies support shift to decentralized clinical trials*)

Jill Wechsler

Applied Clinical Trials, 8 de febrero de 2019

<http://www.appliedclinicaltrials.com/fda-policies-support-shift-decentralized-clinical-trials>

Traducido por Salud y Fármacos

Un beneficio importante de usar dispositivos portátiles (wearables) y otra tecnología innovadora para recopilar datos de pacientes en tiempo real es fomentar el diseño e implementación de ensayos clínicos en donde se prestan los servicios de salud. Estos acercamientos pueden ayudar a que la investigación biomédica sea “más ágil y eficiente” y reduzca el costo de desarrollar nuevas terapias importantes, dijo el comisionado de la FDA Scott Gottlieb en enero de 2019 en un discurso sobre políticas diseñado para ampliar la discusión y el debate en torno a cómo los datos del mundo real (RWD) y la evidencia del mundo real (RWE, por sus siglas en inglés) puede utilizarse para respaldar una variedad de objetivos de desarrollo de medicamentos.

Los ensayos clínicos descentralizados, virtuales o centrados en el paciente facilitarían el reclutamiento, la inscripción y la retención de participantes en estudios clínicos, un desafío y un costo importante para los patrocinadores del estudio. Tales enfoques prometen reducir las cargas administrativas a los patrocinadores e investigadores, al tiempo que permiten que los pacientes reciban tratamientos de proveedores comunitarios sin comprometer la calidad del estudio o la integridad de los datos. La comunidad de investigación clínica está estudiando los wearables, las visitas por tele-salud, los diarios en línea de los pacientes, los programas de consentimiento informado por vía electrónica, las aplicaciones (apps) para pacientes y otras herramientas que son fáciles de usar y monitorear, además de ser confiables. Los estudios que utilicen dichas innovaciones también obtendrían acceso a grandes fuentes de evidencia procedente de pruebas de laboratorio, reclamos de seguros e incluso informes de los medios de comunicación.

Además de racionalizar la investigación clínica, un mayor uso de RWD y RWE facilitaría los cambios en el etiquetado/ficha técnica del producto al permitir la recopilación de evidencia para agregar o modificar las indicaciones a los medicamentos aprobados. Además, estos acercamientos podrían reducir la necesidad de estudios de seguridad postcomercialización, que a menudo tienen dificultades para inscribir pacientes y no pueden realizarse. RWD puede admitir nuevos regímenes de dosificación más efectivos y ayudar a desarrollar y validar nuevas medidas de impacto indirectas o biomarcadores digitales para guiar programas de desarrollo más eficientes. Una mayor aceptación de RWE procedente de las historias clínicas, de los estudios de historia natural y de las revisiones de expedientes pueden ayudar a los patrocinadores a establecer grupos de comparación para los estudios que evalúan la eficacia de los nuevos productos, una estrategia importante para los ensayos de un solo brazo en oncología y para las enfermedades raras que afectan a pocos pacientes.

Más allá de los límites

Avanzar en esta área implica una "integración sin fisuras" de la tecnología digital en los ensayos clínicos, señaló Gottlieb, para ayudar a "acercar los ensayos clínicos al paciente". Esto implica sacar la recopilación de datos prospectivos "de los edificios donde tradicionalmente se ha hecho la investigación clínica tradicional", y dejar de exigir que sean siempre los pacientes los que se tengan que desplazar a los centros de investigación. Además, los ensayos clínicos descentralizados, más accesibles, permitirían la inscripción de poblaciones de pacientes más diversas desde sus comunidades, lo que generaría información más representativa del mundo real para respaldar la toma de decisiones terapéuticas más informadas.

La FDA ha establecido un grupo de trabajo formal sobre ensayos descentralizados para desarrollar una guía que describa más detalladamente estos enfoques. La agencia también planea una reunión con las partes interesadas para contribuir a desarrollar un marco de referencia para avanzar en esta línea. Un objetivo es utilizar tecnologías de monitoreo remoto para reducir la necesidad del monitoreo tradicional en cada centro de investigación clínica, al tiempo que se asegura la integridad de los datos necesarios para evaluar la seguridad del paciente y la eficacia del producto.

Estas iniciativas son particularmente importantes en la evaluación de nuevos tratamientos oncológicos y de las terapias para las enfermedades raras que afectan a poblaciones pequeñas de pacientes. El Centro de Excelencia de Oncología (OCE) de la FDA está trabajando con los Amigos de la Investigación en Cáncer (Friends of Cancer Research), el Instituto Nacional del Cáncer y otras partes interesadas en las evaluar las medidas de impacto del mundo real, como el tiempo hasta la interrupción del tratamiento. El objetivo del proyecto es armonizar los estándares de referencia para evaluar la carga mutacional del tumor, lo que ayudará a identificar a los pacientes con cáncer que tienen más probabilidades de responder a la inmunoterapia. Y debería mejorar la capacidad de las revisiones y de los gestores de la FDA para evaluar productos que incorporen algoritmos avanzados y herramientas novedosas. Para apoyar dichos esfuerzos internos, la FDA está lanzando un programa de becas de dos años en inteligencia artificial y aprendizaje automático que atraerá a académicos que apoyen estos avances.

El mayor uso de RWE en el desarrollo de productos médicos ha sido, durante varios años, uno de los temas principales de la FDA, y más visiblemente desde que la Ley de Curaciones del Siglo XXI del 2016 ordenó a la agencia que desarrollara un marco conceptual para definir los datos y sus usos. La FDA ha realizado talleres públicos para definir los RWD y para desarrollar dispositivos médicos innovadores para recopilar esta información. Los ensayos clínicos descentralizados se ajustan a iniciativas más amplias que promueven la centricidad del paciente en la investigación clínica. Gottlieb y otros funcionarios de la FDA han aplaudido los esfuerzos para recopilar y utilizar RWD en previas declaraciones de políticas y consideran que estos enfoques son clave para modernizar el desarrollo de medicamentos y la supervisión regulatoria. La FDA lanzó una nueva “herramienta digital” en noviembre de 2018 para promover la recolección de RWE a través de los dispositivos móviles de los pacientes, y la comunidad de investigación continúa avanzando en este campo.

La FDA amplía los criterios de inclusión para los ensayos clínicos sobre el cáncer (*FDA expands patient inclusion criteria for cancer clinical trials*)

Samantha DiGrande

American Journal of Manage Care AJMC, 13 de marzo de 2019

<https://www.ajmc.com/focus-of-the-week/fda-expands-patient-inclusion-criteria-for-cancer-clinical-trials->

Traducido por Salud y Fármacos

Nota de Salud y Fármacos: Nos parece importante dar a conocer las nuevas guías que ha publicado la FDA, aunque no estemos totalmente de acuerdo con ellas. Seguimos pensando que se hacen muchos ensayos clínicos innecesarios, exponiendo a los participantes a riesgos también innecesarios.

La FDA publicó esta semana 4 borradores de guías y 1 guía final con el objetivo de ampliar la participación de pacientes en ensayos clínicos oncológicos y promover la inclusión de pacientes pediátricos y pacientes con comorbilidades que pueden ocurrir en presencia de cáncer. Esto es parte de su esfuerzo por aumentar la participación de pacientes, ampliar el acceso de los pacientes a los ensayos clínicos y obtener resultados de los ensayos clínicos que sean más representativos de como el tratamiento afecta a los pacientes afectados por la enfermedad.

“Cuando los que desarrollan medicamentos diseñan un ensayo clínico, establecen los criterios de elegibilidad que definen el tipo de pacientes que califican para participar en el ensayo. Basan los criterios de elegibilidad en factores como el mecanismo de acción del fármaco, las características de la enfermedad, la toxicidad esperada del fármaco en investigación y la capacidad de reclutar, entre la población de pacientes, a los participantes que se requieren para cumplir los objetivos del ensayo clínico”. Dijo el Comisionado de la FDA Scott Gottlieb, MD, en una declaración.

“Sin embargo, en los ensayos que testan tratamientos para el cáncer, con el tiempo, algunos criterios de elegibilidad se han ido aceptado o se han utilizado como modelo para todos los ensayos sin tener una justificación científica o clínica clara. En otros casos, los criterios de elegibilidad pueden ser deliberadamente restrictivos, a pesar de la falta de fundamento clínico. Como resultado, a los pacientes con cáncer a menudo se les restringe innecesariamente la participación en los ensayos”.

Criterios de elegibilidad en los ensayos clínicos oncológicos: edad mínima de los pacientes pediátricos: borrador de guía para la industria

La primera guía, “Criterios de elegibilidad en los ensayos clínicos oncológicos: edad mínima de los pacientes pediátricos: borrador de guía para la industria”, se discuten los criterios de edad mínima para que los pacientes pediátricos sean elegibles para participar en ensayos clínicos oncológicos. La guía también aborda situaciones específicas en las que la inclusión de pacientes pediátricos puede ser apropiada según la “biología de la enfermedad y su evolución clínica, la diana molecular del fármaco en investigación y / o su mecanismo molecular”.

Tradicionalmente, los pacientes pediátricos no se han incluido en ensayos clínicos para adultos, que generalmente especifican que el paciente debe ser mayor de 18 años. Por lo general, los ensayos pediátricos del mismo medicamento se inician después

de que se haya completado uno o más ensayos clínicos en adultos, o después de que el medicamento o tratamiento haya recibido la aprobación inicial de la FDA para su uso en adultos. Según la guía, esto ha “retrasado el desarrollo y el acceso de la población pediátrica a nuevos medicamentos contra el cáncer potencialmente efectivos”. Esta guía recomienda la inclusión de poblaciones pediátricas, incluyendo los niños, de 2 a 11 años, y adolescentes de edad avanzada, 11 a 17 años.

Criterios de elegibilidad en los ensayos clínicos oncológicos: los pacientes con VIH, virus de la hepatitis B o virus de la hepatitis C, guía para la industria

La siguiente guía incluye recomendaciones para la inclusión de pacientes oncológicos que también tienen infecciones por VIH, virus de la hepatitis B (VHB) o virus de la hepatitis C (VHC). Históricamente, los pacientes con cáncer y con estas comorbilidades no solían participar en ensayos clínicos, a pesar de que las infecciones por el VIH y el VHB pueden controlarse crónicamente y el VHC puede curarse con terapia antiviral. La guía dice “En muchos casos, ampliar los criterios de elegibilidad en los ensayos clínicos oncológicos para incluir a pacientes con infecciones por VIH, VHB o VHC está justificado y puede acelerar el desarrollo de terapias efectivas en pacientes con cáncer y con estas infecciones crónicas”.

Las recomendaciones de la FDA incluyen, entre otras, considerar la elegibilidad para los ensayos clínicos en función de los recuentos de células T + CD4, el historial de infecciones oportunistas que definen el Sida y la exclusión de medicamentos específicos que se incluyen en la terapia antirretroviral.

Criterios de elegibilidad en los ensayos clínicos oncológicos: pacientes con disfunción orgánica o neoplasias malignas previas o concurrentes, guía para la industria

La FDA observó que los pacientes con disfunción orgánica a menudo no son elegibles para participar en los ensayos clínicos, “independientemente del conocimiento sobre las vías metabólicas y las vías de excreción del fármaco en investigación”. Debido al aumento de la vida útil entre la población general, también está aumentando el número de pacientes con comorbilidades como la enfermedad renal, la enfermedad cardíaca y la disfunción hepática. Al excluir de los ensayos clínicos oncológicos a los pacientes que también tienen disfunción orgánica, el reclutamiento favorece inherentemente a los pacientes más jóvenes, que pueden no representar a la población a la que se indicará el fármaco como tratamiento.

La FDA recomendó que, en el caso de los pacientes con disfunción orgánica, donde la farmacocinética y las principales vías de eliminación no son del todo conocidas, “en ensayos clínicos oncológicos solo se deben inscribir pacientes con función orgánica relativamente conservada (principalmente renal y hepática). Los datos sobre toxicidad que incluyen toxicidad preclínica y clínica, [farmacocinética] y / o farmacodinámica empiezan a estar disponibles durante el desarrollo del fármaco, por lo tanto, se deben revisar los protocolos para incluir a pacientes con función orgánica comprometida cuando se hayan determinado los parámetros seguros sobre los ajustes a la dosis”, dice la guía.

Criterios de elegibilidad en los ensayos clínicos oncológicos: guía para la industria en caso de metástasis cerebrales

En el borrador final de guía que se ha incluido en el paquete, la FDA explicó que los pacientes con metástasis cerebrales históricamente han sido excluidos de los ensayos clínicos debido a la preocupación por su estado funcional deficiente, su esperanza de vida más corta o mayor riesgo de toxicidad.

Cada año, aproximadamente 70.000 pacientes que viven con cáncer en EE UU son diagnosticados con metástasis cerebrales. Ciertos tumores malignos, como el melanoma, el cáncer de pulmón y el cáncer de mama, han demostrado una incidencia creciente de metástasis cerebrales. La FDA escribió que "los pacientes con cáncer que comúnmente metastatizan en el cerebro (ej., cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma) deben incluirse en las etapas tempranas de los ensayos clínicos, ya sea en cohortes separadas o en cohortes con análisis de subconjuntos planificados para evaluar su eficacia preliminar y su toxicidad en pacientes con metástasis cerebrales".

Consideraciones para la inclusión de pacientes adolescentes en ensayos clínicos oncológicos de adultos, guía para la industria

El guía final que se incluyó en este paquete se relaciona con la inscripción de pacientes pediátricos que tienen cánceres similares en histología y comportamiento biológico a los encontrados en adultos. La FDA ofreció pautas sobre la inclusión de pacientes adolescentes después de obtener algunos datos iniciales de farmacocinética y de toxicidad en adultos. Además, en términos de escalar la dosis, para los medicamentos con dosis ajustadas al tamaño corporal para los adultos, los pacientes adolescentes deben recibir la misma dosis ajustada según su tamaño corporal (mg / kg o mg / m²) que se administra a los adultos. Los datos de monitoreo de seguridad en un ensayo de este tipo también deben analizarse para detectar cualquier diferencia relacionada con la edad.

"La FDA emitió nuevas recomendaciones para ampliar los criterios de elegibilidad en los ensayos oncológicos para ayudar a abordar estos desafíos", Dijo Gottlieb. Un ensayo clínico con participantes que sean más representativos de la población de pacientes puede maximizar la generalización de los resultados del ensayo y la capacidad de comprender el perfil riesgo-beneficio de la terapia en la población de pacientes que probablemente reciba el medicamento en la práctica clínica".

Declaración del Comisionado de la FDA Scott Gottlieb, M.D., sobre nuevas estrategias para modernizar los ensayos clínicos para avanzar en la medicina de precisión, la protección del paciente y en el desarrollo más eficiente de productos (Statement by FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on new strategies to modernize clinical trials to advance precision medicine, patient protections and more efficient product development)

FDA, 14 de marzo de 2019

<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm633500.htm>

Traducido por Salud y Fármacos

La modernización de los ensayos clínicos es una prioridad de la agencia. A medida que se redefinen más enfermedades según el subtipo genómico, los investigadores tienen objetivos nuevos y más oportunidades para modular con precisión o incluso reparar

los factores biológicos responsables de la enfermedad. Los medicamentos de precisión pueden mostrar fuertes señales de eficacia en los primeros ensayos clínicos, incluso en ensayos en donde se selecciona a pequeños grupos de pacientes en función de biomarcadores u otros criterios que sugieren que es probable que se beneficien. Estos ensayos pueden potencialmente permitir que se haga una evaluación regulatoria más temprana de los beneficios y riesgos del producto. Cuando la agencia decide aprobar el compuesto, los pacientes pueden obtener acceso temprano a nuevas opciones terapéuticas importantes. Para aprovechar estas innovaciones y responder a estas oportunidades, la agencia también está modernizando sus formas de trabajar.

La FDA no está sola. El advenimiento de la medicina de precisión está desafiando a todo el ecosistema de investigación médica para desarrollar estrategias más eficientes para testar y desarrollar terapias y pruebas diagnósticas, aprovechar todo el potencial de la ciencia para reducir el sufrimiento, la muerte y la discapacidad que resultan de enfermedades complejas en humanos. La agencia se compromete a desarrollar un marco regulatorio para la medicina de precisión que genere pruebas sólidas de la seguridad y eficacia del producto, de la manera más eficiente posible, incluyendo estrategias que se adapten más cuidadosamente a las tecnologías de precisión que respaldan los nuevos tratamientos.

Pero estas oportunidades pueden verse demoradas u obstaculizadas por un proceso de investigación clínica que a menudo es extraordinariamente complejo y costoso. Los esfuerzos por racionalizar el desarrollo de productos médicos en respuesta al avance de la ciencia pueden verse frustrados por modelos comerciales heredados, que desalientan la colaboración y el intercambio de datos, y promueven la adopción de tecnologías disruptivas que hacen que la investigación clínica sea más efectiva. Si no se agiliza el proceso de investigación clínica para poder testar, de manera más eficiente y a un menor costo total, más terapias o combinaciones de terapias contra una gama de objetivos en expansión, el desarrollo de oportunidades terapéuticas importantes puede retrasarse o descartarse porque no podemos realizar los ensayos necesarios para validarlas.

La agencia ha trabajado en estrecha colaboración con las partes interesadas, incluyendo la Iniciativa de Transformación de los Ensayos Clínicos, para identificar diseños innovadores de ensayos, evaluar el papel de los ensayos clínicos descentralizados y el uso de tecnologías móviles, y ayudar a validar medidas de impacto novedosas que permitan que los ensayos generen evidencia fiable que se pueda utilizar para evaluar la seguridad y eficacia del producto de manera más eficiente. Por ejemplo, la FDA ha sido pionera en el desarrollo de un protocolo maestro que puede evaluar, en paralelo, diferentes medicamentos en comparación con sus respectivos controles o con un solo control común. Estos ensayos pueden actualizarse para incorporar nueva información científica, como nuevos biomarcadores, a medida que avanza la ciencia médica. La infraestructura para estos ensayos puede durar décadas. Esto reduce los costos administrativos y el tiempo asociado con la instalación de nuevos centros de investigación para cada candidato a medicamento.

Desafortunadamente, hemos experimentado una renuencia persistente entre los patrocinadores y las organizaciones de investigación clínica en adoptar enfoques innovadores. En

algunos casos, el modelo de negocios adoptado por los involucrados en la implementación de los ensayos clínicos simplemente no es compatible con el tipo de cambios positivos pero perturbadores que pueden permitir ciertas innovaciones. Apreciamos que la complejidad científica y técnica es un desafío real y continuo, pero la industria y el mundo académico también deben invertir y aprovechar estos enfoques y desarrollar nuevos incentivos que incentiven la colaboración y el intercambio de datos entre todos los involucrados en la investigación clínica.

Se necesitan nuevos paradigmas de investigación para romper las barreras entre los datos de la práctica clínica o del mundo real y la investigación clínica, de modo que la evidencia se pueda compartir rápidamente para mejorar ambos dominios, en un sistema de salud en proceso continuo de aprendizaje. Por ejemplo, más ensayos pueden incorporar datos de historias clínicas electrónicas y adoptar el consentimiento informado electrónico para inscribir a más pacientes en ensayos clínicos que se realicen más cerca de donde viven y trabajan. Esto puede reducir las barreras a la participación en ensayos clínicos y acelerar la capacidad de los investigadores para formular y responder preguntas importantes.

Estamos comprometidos a promover más de estos enfoques a través de guías y talleres que estamos anunciando y que se centran en superar los cuellos de botella para modernizar la infraestructura de los ensayos.

Esta semana, publicamos una guía para los patrocinadores sobre cómo pueden incorporar pacientes con afecciones de salud más desafiantes en los ensayos clínicos oncológicos. Esto incluye pacientes con metástasis cerebrales o tumores malignos previos; pacientes con disfunciones orgánicas, así como pacientes adolescentes y pediátricos. La inclusión de estos pacientes puede hacer que los ensayos sean más representativos de la atención oncológica en la práctica clínica.

Hoy, estamos publicando guías adicionales para la industria sobre estrategias que pueden apoyar el desarrollo de medicamentos de precisión y una guía sobre el monitoreo basado en el riesgo, que se puede lograr incorporando más sistemas computarizados para que la supervisión sea efectiva. Estas guías, *Estrategias de Enriquecimiento de los Ensayos Clínicos para respaldar la Determinación de la Efectividad de los Medicamentos y Productos Biológicos en Humanos (Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Determinations of Effectiveness of Human Drugs and Biological Products)*, y *Enfoque Basado en Riesgo para el Monitoreo de Investigaciones Clínicas: Guía de preguntas y respuestas para la industria (A Risk Based Approach to Monitoring of Clinical Investigations: Questions and Answers Guidance for Industry)*, pueden facilitar el desarrollo eficiente de innovaciones, al mismo tiempo que generan la evidencia sólida necesaria para evaluar mejor la seguridad y eficacia del producto.

También estamos publicando una guía final para la industria, *Trastornos Hematológicos Gravemente Debilitantes o que Amenazan la Vida: desarrollo no clínico de productos farmacéuticos (SDLTHD, por sus siglas en inglés) (Severely Debilitating or Life Threatening Hematologic Disorders: Nonclinical Development of Pharmaceuticals [SDLTHDs])*. Esta guía pretende simplificar el desarrollo de los productos

farmacéuticos utilizados para tratar a los pacientes con SDLTHD, que no son cáncer, al tiempo que se protege la seguridad de los pacientes y se evita el uso innecesario de animales en la realización de ensayos.

La guía aborda el uso apropiado de pruebas no clínicas, tanto in vitro como en modelos animales. Estos acercamientos pueden facilitar el uso de programas simplificados de desarrollo, pues mejoran la comprensión que tienen los patrocinadores del efecto del medicamento o del producto biológico en las vías biológicas y/o su posible toxicidad orgánica, al tiempo que protege la seguridad de los pacientes y evita el uso innecesario de animales. Estos métodos están de acuerdo con los principios 3R (reducir, refinar, reemplazar) que rigen la realización adecuada de la investigación no clínica y que la FDA respalda. Las evaluaciones no clínicas incluyen farmacología, farmacología de seguridad, toxicología general, genotoxicidad, toxicología reproductiva, carcinogenicidad, inmunotoxicidad, pruebas de fotoseguridad y farmacocinética.

Esta guía se aplica a los medicamentos que se utilizan tanto para tratar la enfermedad activa como para prevenir la recurrencia de un evento debilitante o potencialmente mortal. Algunos ejemplos de SDLTHD son la enfermedad multicéntrica de Castleman, la anemia aplásica, la hemoglobinuria paroxística nocturna, la hemofilia y la enfermedad de células falciformes.

Ensayos enriquecidos

El enriquecimiento también es una estrategia clave en el desarrollo de la medicina de precisión. En este caso, los tratamientos están dirigidos a grupos de pacientes que se identifican a través de pruebas de laboratorio clínico, factores genómicos o proteómicos. Las estrategias de enriquecimiento se basan en la selección de pacientes para los ensayos clínicos según la presencia de una o más características destinadas a demostrar la seguridad y/o efectividad del fármaco químico o biológico en las poblaciones seleccionadas. El enriquecimiento puede facilitar la detección del efecto de un medicamento (si está presente) en una población seleccionada según la presencia de biomarcadores, por ejemplo, el cáncer de mama HER2 Neu + positivo, que no se detectaría en una población más grande que no haya sido previamente especificada, y donde solo la población seleccionada de pacientes responde al tratamiento.

Estos enfoques pueden permitir la detección de señales en ensayos clínicos más pequeños, o ensayos de duración más corta, en comparación con los que están abiertos a "todos los interesados". Por ejemplo, cuando la población con muy buena respuesta constituye solo una pequeña fracción de todos los pacientes, como 20% (una situación común en entornos de oncología), el enriquecimiento puede generar evidencia de efectividad en un estudio pequeño, que incluye solo los pacientes que pueden responder, mientras que mostrar algún efecto en una población no seleccionada donde solo el 20% podría responder sería mucho más difícil. La información obtenida a través de estas estrategias también puede guiar la práctica clínica, y ayudar a los médicos a obtener el tratamiento adecuado para el paciente correcto en el momento adecuado. La misma información utilizada para seleccionar a los pacientes según su probabilidad de responder positivamente a un medicamento en un ensayo puede usarse para guiar la atención en la práctica clínica.

La guía que estamos publicando hoy, Estrategias de Enriquecimiento de los Ensayos Clínicos para respaldar las Determinaciones de la Eficacia de los Medicamentos y Productos Biológicos en Humanos (Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Determinations of Effectiveness of Human Drugs and Biological Product) puede ayudar a ampliar el uso de estos enfoques y facilitar el desarrollo de estrategias de enriquecimiento innovadoras a la par que avanza la ciencia.

Monitoreo Basado en Riesgo

La protección de los sujetos que participan en ensayos clínicos es otra parte crítica de la misión de la FDA. Los patrocinadores de investigaciones clínicas con medicamentos, productos biológicos, dispositivos médicos y combinaciones de estos para humanos tienen que supervisar para garantizar la protección adecuada de los derechos, el bienestar y la seguridad de los sujetos humanos y la calidad de los datos que se presentan a la FDA. Las regulaciones sobre cómo los patrocinadores deben realizar dicha supervisión no son específicas; hay una gama de formas de monitoreo que son compatibles con las regulaciones.

El monitoreo tradicional en cada centro de investigación para evaluar la implementación del estudio y realizar la verificación del 100% de los datos en su lugar de origen requiere una gran cantidad de recursos y puede representar hasta un tercio del costo total del ensayo clínico. Pero el monitoreo tradicional que se realiza en el centro de investigación y se centra demasiado en la verificación de datos no garantiza su calidad.

El monitoreo basado en riesgos, como componente del sistema de gestión de riesgos que utiliza el patrocinador para gestionar las amenazas a la calidad y los programas diseñados para controlar la calidad específica de los ensayos, puede proporcionar una supervisión más eficiente de los mismos, al tiempo que protege a los sujetos y asegura la integridad de los datos. Para apoyar el uso del monitoreo eficiente basado en el riesgo, la guía de hoy sobre Un Enfoque Basado en Riesgos para el Monitoreo de Investigaciones Clínicas: Preguntas y Respuestas (*A Risk-Based Approach to monitoring of Clinical Investigations: Questions and Answers*) brinda orientación a la industria sobre la implementación del monitoreo basado en el riesgo para los estudios de investigación en humanos de medicamentos y productos biológicos, dispositivos médicos, o combinaciones de medicamentos y dispositivos.

Esta guía puede ayudar a los patrocinadores a adaptar los planes de monitoreo a las necesidades de la investigación clínica, mientras se enfoca en aquellos riesgos que tienen el mayor potencial de afectar adversamente la calidad del estudio, incluyendo los riesgos críticos para el mantenimiento de los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes en el ensayo, y la recopilación y análisis de medidas clave de impacto para valorar la seguridad y eficacia. El monitoreo basado en riesgos se puede beneficiar del uso de algoritmos computarizados que permiten el monitoreo remoto y central del ensayo, así como el desarrollo de analítica avanzada que se pueda utilizar para monitorear la integridad de los datos cuando el ensayo está en proceso.

Esperamos trabajar con las muchas partes interesadas para apoyar el desarrollo de estos enfoques modernos y hacer realidad la promesa de la medicina de precisión para más pacientes.

La FDA, una agencia que forma parte del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE UU, protege la salud pública al garantizar la seguridad, la eficacia y la seguridad de los medicamentos humanos y veterinarios, vacunas y otros productos biológicos y dispositivos médicos para uso humano. La agencia también es responsable de la seguridad y protección del suministro en la nación de alimentos, cosméticos, suplementos dietéticos, productos que emiten radiación electrónica y de regular los productos de tabaco.

La FDA finaliza dos guías sobre el desarrollo de medicamentos contra el VIH (*FDA Finalizes two guidances on HIV drug development*)

Zachary Brennan

Regulatory Focus, 19 de marzo de 2019

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/3/fda-finalizes-two-guidances-on-hiv-drug-development/>

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA finalizó el martes dos documentos de orientación para respaldar el desarrollo de medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en pacientes pediátricos y para desarrollar medicamentos sistémicos para la prevención de la infección por VIH -1.

La guía de la FDA llega cuando la agencia ha aprobado 29 medicamentos para tratar la infección por VIH. El comisionado de la FDA, Scott Gottlieb, dijo en una declaración que la guía es parte del trabajo de la agencia para atender a las poblaciones vulnerables o en riesgo.

“Aunque está dirigida a diferentes poblaciones afectadas por el VIH, el objetivo final de estas guías es el mismo. Debemos continuar el trabajo de garantizar la seguridad y la eficacia de los medicamentos utilizados en el tratamiento y la prevención del VIH para que podamos alcanzar un futuro más saludable y establecer como objetivo la erradicación de esta enfermedad”, dijo Gottlieb.

La guía de cuatro páginas sobre tratamientos pediátricos contra el VIH describe siete consideraciones principales para los patrocinadores (el borrador de mayo pasado solo tenía cinco). La FDA aconseja a los patrocinadores que desarrollen fármacos antirretrovirales (ARV) que incluyan a los adolescentes en los ensayos clínicos de fase 3 (eficacia) junto con los adultos, o que realicen un estudio separado para adolescentes en paralelo con los ensayos clínicos de fase 3 para adultos.

“La FDA alienta a los patrocinadores a tener discusiones tempranas con la OMS, organizaciones no gubernamentales, la FDA y otros con respecto a los planes pediátricos para facilitar el desarrollo de productos farmacéuticos para satisfacer las necesidades de los pacientes pediátricos (por ejemplo, la selección de la formulación, la concentración y la dosis de un medicamento), dice la guía.

La otra guía de siete páginas ofrece recomendaciones para productos farmacéuticos que se puedan seguir investigando para su posterior desarrollo como profilaxis pre exposición (PrEP) y

que pueden incluir los siguientes: "(1) un medicamento oral aprobado para el tratamiento de la infección por VIH-1 que se desarrolla posteriormente como PrEP oral, (2) un medicamento oral aprobado para el tratamiento de la infección por VIH-1 que se reformula como un medicamento de acción prolongada u otro sistema de administración (por ejemplo, dispositivo inyectable, implantable) para PrEP, o (3) un nuevo producto farmacológico de administración sistémica que esté en investigación que se desarrolle para el tratamiento y / o prevención de la infección por VIH-1".

La guía se divide en secciones sobre consideraciones no clínicas, farmacología clínica y consideraciones clínicas para los medicamentos sistémicos de acción prolongada, la selección de dosis y las características sistémicas de los medicamentos que afectan la aceptabilidad del usuario final. La guía también analiza las consideraciones clave para el diseño del ensayo clínico de fase 3, como los criterios de inscripción, el diseño del ensayo, el criterio de valoración de eficacia y otras características del ensayo y las consideraciones especiales para mujeres embarazadas y adolescentes.

Pediatric HIV Infection: Drug Product Development for Treatment: Guidance for Industry
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM607416.pdf>

Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Systemic Drug Products for Pre-Exposure Prophylaxis: Guidance for Industry
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM610623.pdf>

Para aprender sobre regulación: todo lo que necesita saber sobre los bonos de revisión prioritaria de la FDA (*Regulatory explainer: Everything you need to know about FDA's priority review vouchers*)

Alexander Gaffney, RAC, Michael Mezher, Zachary Brennan
Regulatory Focus, 28 de marzo de 2019

<https://www.raps.org/regulatory-focus/news-articles/2017/12/regulatory-explainer-everything-you-need-to-know-about-fdas-priority-review-vouchers?>

Traducido por Salud y Fármacos

Desde 2007, la FDA ha concedido unos pocos bonos especiales de "revisión prioritaria" (PRV) que le permiten al receptor acelerar la revisión de cualquiera de sus nuevos productos farmacéuticos. ¿Qué son estos bonos, por qué los concede la FDA y qué beneficio podrían tener para la sociedad?

La última actualización el 28 de marzo de 2019 incluye:

- La FDA otorgó uno de estos bonos a Vertex por la aprobación de su medicamento Symdeko (tezacaftor / ivacaftor) para la fibrosis quística, una enfermedad pediátrica rara, en febrero de 2018.
- Biohaven Pharmaceutical Holding Company compró el PRV de GW Pharmaceuticals por US\$105 millones para usarlo con la presentación NDA de rimegepant Zydys ODT de Biohaven en el segundo trimestre de 2019.

- AbbVie utilizó su bono de revisión prioritaria para acelerar la revisión de upadacitinib para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a grave.
- Novartis obtuvo un bono de revisión prioritaria cuando la FDA aprobó Egaten (triclabendazol) para el tratamiento de la fascioliasis en pacientes de seis años y mayores.
- Novo Nordisk usó un bono para acelerar la revisión de su semaglutida oral.
- Teva utilizó un bono, que había comprado por US\$150 millones a un vendedor desconocido, para acelerar el proceso de revisión de Ajoxy (fremanezumab-vfrm) para una afección pediátrica rara. La FDA aprobó el medicamento.
- Sobi y Novimmune obtuvieron un bono por un producto para una afección pediátrica rara por la aprobación de Gamifant (emapalumab-lzsg) por parte de la FDA, un anticuerpo bloqueador de interferón gamma (IFN γ) para el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos con linfocitosis hemofagocítica primaria (HLH) con enfermedad refractaria, recurrente o progresiva o intolerancia a la terapia convencional de HLH.
- Siga Technologies vendió su bono a Eli Lilly por US\$80 millones.
- ViiV Healthcare utiliza el bono de GSK para una Solicitud de nuevo fármaco (NDA) para un régimen de dolutegravir (DTG) y lamivudina (3TC) en un solo comprimido para el tratamiento de la infección por VIH-1.
- La FDA ha otorgado un bono a Leadiant Bioscience Inc. por la aprobación de la inyección de REVCovi (elapegademase-lvlr), que está indicado en el tratamiento de la inmunodeficiencia combinada severa de adenosina-desaminasa (ADA-SCID) en pacientes pediátricos y adultos.
- Novartis está utilizando su bono para acelerar la revisión de siponimod, un tratamiento en investigación para la esclerosis múltiple. La FDA aprobó siponimod en marzo de 2019.
- La FDA está agregando la enfermedad por virus de Chikungunya, la fiebre de Lassa, la rabia y la meningitis criptocócica a la lista de enfermedades que se consideran enfermedades tropicales para efectos de obtener el bono. La FDA también determinó que la neumonía por Pneumocystis (PCP) no cumple con los criterios legales para su designación como enfermedad tropical.
- Alexion usa un bono para acelerar la revisión de ALXN1210, que es un tratamiento para pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)

Para obtener más información sobre este programa de cupones ir al enlace que aparece en el encabezado

Declaración de MSF: Novartis obtiene la recompensa de innovación de la FDA por un tratamiento para una enfermedad no transmisible con décadas de antigüedad (*MSF statement: Novartis secures FDA innovation reward for decades-old NTD treatment*)

Jennifer Reid

MSF's Access Campaign, 20 de febrero de 2019

<https://www.doctorswithoutborders.org/what-we-do/news-stories/news/novartis-secures-fda-innovation-prize-30-year-old-drug>

Traducido por Salud y Fármacos

El bono de revisión prioritaria BRP (Priority Review Voucher PRV) que se acaba de entregar es un recordatorio de por qué el Congreso debería reformar el programa del gobierno de EE UU para recompensar solo a las compañías que desarrollan medicamentos y vacunas nuevas y asequibles para las enfermedades desatendidas.

La FDA recientemente otorgó a la empresa farmacéutica Novartis su segundo BRP por un medicamento antiguo contra una enfermedad olvidada, una vez más, destacando el hecho de que el programa está fallando a las personas a las que se supone que debe ayudar: las que viven con algunas de las enfermedades más desatendidas del mundo, dijo la organización médica internacional humanitaria Médicos Sin Fronteras / Médicos Sin Fronteras (MSF). Si bien el bono está destinado a promover la creación de nuevos y mejores productos médicos para las personas que viven con enfermedades olvidadas, es fácil abusar. Una y otra vez, los BRPs se han otorgado para un tratamiento o vacuna que no es nuevo, no es accesible o no es asequible, o ambos.

Bajo el programa de BRP para enfermedades desatendidas, cuando la FDA aprueba un producto elegible para enfermedades desatendidas, ya sea un medicamento o una vacuna, se otorga un BRP a la compañía productora. Este cupón se puede usar para acelerar la revisión de la FDA de cualquiera de los medicamentos o vacunas de la compañía. Alternativamente, la compañía puede optar por vender su cupón a otra compañía, como se ha hecho por hasta por US\$350 millones.

Si el incentivo funcionara correctamente, se recompensaría a las empresas que desarrollan productos nuevos o mejorados para enfermedades desatendidas, y las personas afectadas por las enfermedades desatendidas se beneficiarían de los nuevos tratamientos y de las vacunas que se necesitan con urgencia. Sin embargo, las empresas han sido recompensadas con BRPs simplemente por registrar un medicamento existente en EE UU; los productos no tienen que ser nuevos para los pacientes, y la compañía no tiene que hacer que el tratamiento o la vacuna sea accesible y asequible para las personas necesitadas.

En este caso más reciente, Novartis recibió un BRP para un antiguo tratamiento llamado triclabendazol, que se ha utilizado para tratar a las personas con fascioliasis (también llamada platija de hígado) desde 1989 y se registró en 1998, casi una década antes de que existiera el programa de BRPs. Además, el medicamento se incluyó en la lista de medicamentos esenciales de la OMS en 2002. Incluso en EE UU, los CDC han calificado al triclabendazol como el "fármaco de elección" para el tratamiento de la fascioliasis desde al menos 2013. Esta es la

segunda vez que Novartis recibe un BRP para un medicamento antiguo, ya que en 2009 recibió un BPR, el primero que se adjudicó por enfermedades desatendidas, para un tratamiento de la malaria (artemether / lumefantrine) que se registró por primera vez en 1998.

Durante años, MSF y otros han pedido al Congreso que corrija estas lagunas legales para que el programa funcione como estaba destinado a funcionar y ayude a las personas que necesitan nuevos medicamentos y tratamientos. Si bien el Congreso ha realizado cambios y adiciones al programa, no ha logrado proteger efectivamente el valor de este incentivo lucrativo para los productos innovadores que se necesitan con urgencia. Por ejemplo, el Congreso aprobó la Ley de Reautorización de la FDA de 2017, que incluía una nueva enmienda que decía que una empresa debe realizar un estudio clínico sobre un producto para obtener un BRP, pero eso no impide que los productos antiguos obtengan un BRP. También vale la pena mencionar que en este caso la FDA declaró que las nuevas enmiendas no se aplicaban a la solicitud de Novartis porque la compañía presentó la "primera parte" de su nueva solicitud de aprobación antes de que entrara en vigor.

"Todos los días, Médicos Sin Fronteras ve necesidades médicas insatisfechas que podrían abordarse si se incentivara adecuadamente la creación de nuevos medicamentos y vacunas asequibles para algunas de las enfermedades más desatendidas del mundo.

"Se supone que el programa de BRP se asegura de que las personas con enfermedades desatendidas no se queden sin tratamiento, pero las corporaciones farmacéuticas lo han utilizado indebidamente una y otra vez para obtener millones de dólares sin ofrecer tratamientos nuevos y asequibles que realmente beneficien a aquellos con enfermedades desatendidas.

"Al otorgar a Novartis otro BRP por un medicamento que se ha utilizado ampliamente en todo el mundo durante años, el programa se ve aún más perjudicado como incentivo para que las empresas inviertan en la creación de productos realmente necesarios.

"Los legisladores deben hacer frente a la industria farmacéutica y arreglar el programa de BRP de una vez por todas, para que las empresas dejen de usar el sistema y solo obtengan BRPs cuando introducen los medicamentos y vacunas nuevos y asequibles que las personas de todo el mundo necesitan desesperadamente".

Acusado: medidas de impacto indirectas, ensayos de no inferioridad para medicamentos oncológicos (*Accused: Surrogate Endpoints, Non-Inferiority Trials for Cancer Drugs*)
Pam Harrison

MedPage Today, 2 de abril de 2019

<https://www.medpagetoday.com/hematologyoncology/chemotherapy/78973>

Traducido por Salud y Fármacos

Gracias a una FDA anuente, investigadores afirman que se comercializan medicamentos que no aportan beneficio clínico.

Los investigadores cuestionaron, en dos publicaciones de la revista JAMA, la legitimidad de los diseños de ensayos clínicos que se utilizan para que la FDA apruebe los nuevos medicamentos oncológicos en base a medidas de impacto indirectas por un lado y que no demuestran superioridad por otro.

Al cuestionar el diseño de los estudios que utilizan medidas de impacto indirectas, los investigadores encontraron que al usar como medida de impacto la supervivencia sin progresión (SSP) en lugar de la supervivencia general (SG) la duración del estudio fue una media de 11 meses más corta (IC 95%: 5-17 meses) en el análisis multivariado, informaron Emerson Chen, MD, Knight Cancer Institute, Oregon Health & Science University en Portland, Oregon, y sus colegas en JAMA Internal Medicine.

Los mismos investigadores también encontraron que el uso de la tasa de respuesta en lugar de la SG se asoció con una duración del estudio aún más corta, 19 meses menos (IC del 95%: 13-25 meses) como media

Mientras tanto, Bishal Gyawali y Aaron Kesselheim, ambos de la escuela de medicina de Harvard en Boston, argumentaron que la aprobación por parte de la FDA de medicamentos oncológicos nuevos basados en un diseño de ensayo de no inferioridad puede representar un "precedente peligroso" y que las autoridades no deberían aprobar medicamentos oncológicos en base a los resultados de los ensayos de no inferioridad, a menos que el diseño esté justificado. Su punto de vista se publicó en JAMA Oncology.

No inferioridad

Gyawali y sus colegas revisaron la aprobación reciente de lenvatinib (Lenvima) para el tratamiento del carcinoma hepatocelular por parte de la FDA. En REFLECT, el ensayo pivotal que llevó a su aprobación para el cáncer de hígado, el índice de riesgo de muerte con lenvatinib versus sorafenib (Nexavar) fue de 0,92 (IC del 95%: 0,79 a 1,06), lo que permite a los investigadores decir que el lenvatinib no es inferior al de sorafenib en el tratamiento del cáncer hepatocelular.

Pero Gyawali y Kesselheim argumentaron que el lenvatinib no aporta beneficios reales sobre el sorafenib en ningún otro aspecto. Ambos fármacos son orales, "por lo que no hay diferencia en la facilidad de administración", escribieron. Aunque el lenvatinib tiene un perfil de efectos secundarios diferente al sorafenib, "el lenvatinib claramente no es un fármaco más seguro", agregaron, ya que la incidencia de efectos secundarios graves y muy graves en el ensayo pivotal fue en realidad superior a la del lenvatinib.

Además, el precio de lenvatinib es el doble que el de sorafenib. "En oncología, los ensayos de no inferioridad pueden ser apropiados, pero depende de la pregunta clínica que se investiga", sugirieron los editorialistas. Por ejemplo, en el ensayo CARMENA, a los pacientes con cáncer de células renales que recibieron sunitinib (Sutent) solo les fue tan bien como a los que se sometieron primero a una cirugía seguida de sunitinib; mientras que a los pacientes con etapas tempranas de cáncer de mama con receptores hormonales positivos del ensayo TAILORX les fue igual de bien cuando recibieron solo tratamiento endocrino que cuando recibieron quimioterapia adicional.

"Estos ejemplos de diseños de no inferioridad tenían el objetivo de proporcionar algún otro beneficio (...) que justificase un cierto umbral de eficacia comprometida", argumentaron Gyawali y Kesselheim.

"Este objetivo no se encuentra en la comparación del ensayo REFLECT entre lenvatinib y sorafenib", concluyeron.

En el análisis no se abordó un argumento que acaba de presentar el Comisionado de la FDA Scott Gottlieb, a favor de los medicamentos "yo también" que no difieren clínicamente de los productos existentes. Afirmó que tales agentes fomentan la competencia entre los fabricantes de medicamentos y reducen los precios; en otras palabras, brindan un beneficio económico en lugar de uno clínico. (Gottlieb, sin embargo, no ofreció evidencia)

SSP y otros sustitutos

En su análisis, Chen y sus colegas observaron que la SSP y otros criterios de valoración no clínicos, como los biomarcadores, "intercambian la ventaja de reducir el tiempo necesario para realizar ensayos clínicos, con la desventaja de una mayor incertidumbre con respecto al efecto del tratamiento en las medidas de impacto centradas en el paciente, como la supervivencia general y la calidad de vida", observaron Chen y sus colegas. "Para determinar si este intercambio es beneficioso o perjudicial para los pacientes hay que hacer un examen más detenido", concluyeron.

Los investigadores analizaron retrospectivamente todos los ensayos clínicos originales y actualizados que provocaron una aprobación acelerada o regular de medicamentos oncológicos por parte de la FDA entre 2006 y 2017.

"En total, se identificaron 188 indicaciones distintas para 107 medicamentos aprobados para el tratamiento de tumores sólidos y neoplasias malignas hematológicas", agregaron. Cuando usaron la SSP, la duración del estudio era de 31 meses de mediana (rango 10-104 meses) y fue en realidad similar al uso de la SG, con una mediana de 33 meses (rango 12-117 meses), así como a la SG más la SSP o los resultados informados por el paciente (PRO).

Sin embargo, cuando la tasa de respuesta se usó como medida de impacto indirecta, la duración del estudio fue más corta en una mediana de 25 meses (rango 11-54 meses) que utilizando las medidas de impacto combinados de SG y PRO con una mediana de 33 meses ($P = 0,001$). Chen y sus colegas también señalaron que el 38% de los medicamentos contra el cáncer aprobados por la FDA se aprobaron solo en base a la tasa de respuesta y el 34% se aprobaron solo con SSP.

Solo el 28% fueron aprobados en base a la SG y PRO. "Si solo se usaran criterios de valoración clínicamente significativos como la SG, estimaríamos que el 38% de los ensayos clínicos tardaría 19 meses más, el 34% 11 meses más y el 28% tardarían lo mismo", escribieron los investigadores.

"Combinando estos cálculos, el tiempo promedio para desarrollar un medicamento moderno contra el cáncer utilizando solo medidas de impacto definitivas se asociaría con una duración 11

meses más larga, ampliando los 7,3 años observados anteriormente a 8,2 años, o un 12% más", concluyeron. Sin embargo, Chen y sus colegas admitieron que la tasa de respuesta es un punto final preliminar importante para evaluar la actividad de los medicamentos contra el cáncer.

En particular, la prolongación del SSP que se observa en los ensayos clínicos a menudo no se ha traducido en una mejor SG. Por ejemplo, un análisis de 2015 de los medicamentos oncológicos aprobados recientemente en base a medidas de impacto indirectas encontró que solo cinco de los 36 analizados en realidad alargaban la SG con una mediana de seguimiento de 4,5 años. Una limitación del estudio fue la exclusión de los ensayos clínicos con resultados negativos, cuya inclusión podría haber modificado los hallazgos del estudio.

Cary Gross, de la Escuela de Medicina de la Universidad de Yale, New Haven, Connecticut, advirtió que Chen y sus colegas agruparon un grupo heterogéneo de estudios, comparando estudios de diferentes tratamientos y en diferentes tipos de cáncer cuando hubiera sido "más limpio" hacer comparaciones entre los tipos de cáncer y las categorías de tratamiento.

"Sin embargo, estos estudios plantean una pregunta fundamental sobre cómo investigamos los nuevos tratamientos contra el cáncer", dijo Gross a MedPage Today. "¿Estamos realizando ensayos para comercializar nuevos tratamientos lo más rápidamente posible o estamos tratando de determinar qué tratamientos pueden ayudar a los pacientes con cáncer a llevar una vida más larga y saludable?" preguntó.

"Desafortunadamente, la atención se ha centrado en lo primero, aunque nuestros pacientes nos buscan lo segundo", concluyó Gross.

Referencias

Fuente primaria: *Chen EY, et al "Estimation of study time reduction using surrogate end points rather than overall survival in oncology clinical trials" JAMA Intern Med 2019; DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.8351.*

Fuente secundaria: *Gyawali B, et al "US food and drug Administration approval of new drugs based on noninferiority trials in oncology. A dangerous precedent?" JAMA Oncol 2019; DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0093.*

Pfizer usa datos del mundo real para lograr la aprobación de Ibrance en el cáncer de mama en hombres (*Pfizer uses real-world data to score Ibrance breast cancer nod in males*)

Carly Helfand

Fierce Pharma, 5 de abril de 2019

<https://www.fiercepharma.com/pharma/pfizer-uses-real-world-data-to-score-ibrance-breast-cancer-nod-males>

Traducido por Salud y Fármacos

Ibrance de Pfizer ahora está aprobado para hombres con cáncer de mama metastásico o HER2 positivo, HER2 negativo o avanzado. (Pfizer)

El cáncer de mama es una enfermedad rara en los hombres, lo que dificulta la realización de ensayos clínicos. Pero a Pfizer se le ocurrió una solución.

El gigante farmacéutico obtuvo la aprobación del uso de su medicamento de grandes ventas Ibrance en hombres, utilizando en gran parte la evidencia del mundo real o de la práctica clínica. Como parte del proceso, los reguladores estudiaron los datos de historias clínicas electrónicas e informes postcomercialización de la base de datos de IQVIA Insurance, la base de datos de cáncer de mama Flatiron Health y la propia base de datos de seguridad global de Pfizer.

¿El resultado? La luz verde de la FDA para Ibrance, en combinación con un inhibidor de la aromataza o Fraslodex de AstraZeneca, para hombres con cáncer de mama metastásico HER positivo o HER2 negativo avanzado o cáncer de mama metastásico. El cáncer de mama invasivo afectará a 2.670 hombres en 2019, estimó Pfizer.

"Apreciamos que nuestra asociación con la FDA nos haya permitido dar un paso significativo en el uso de datos del mundo real para proporcionar medicamentos a los pacientes más necesitados", Chris Boshoff, MD, Ph.D., jefe de Pfizer Oficial de desarrollo oncológico, dijo en un comunicado.

Los fabricantes de medicamentos han recurrido desde hace años a datos del mundo real para ayudar a justificar sus decisiones de fijación de precios a los financiadores, pero recientemente han tratado de utilizar el rendimiento de un producto en el mundo real para ayudar a defender sus nuevas indicaciones con los reguladores. En 2016, la Ley de curas del siglo XXI sentó las bases para un mayor uso de los datos del mundo real en las aprobaciones de medicamentos, y la aprobación de Ibrance para una nueva indicación es un testimonio del progreso reciente en esa área.

La medida también otorga a Ibrance una nueva oportunidad de ventas, aunque limitada, en un campo lleno de competidores. Pfizer cuenta con este medicamento para mantener su crecimiento, ya que se enfrenta al declive de su exitoso producto de grandes ventas Lyrica, que enfrentará la competencia de genéricos en junio. Pero Kisqali de Novartis y Verzenio de Eli Lilly están tras Ibrance después de recibir sus propias aprobaciones de la FDA en 2017.

Políticas

Investigaciones

La revisión de medio tiempo de Gavi: avances a la fecha y perspectivas para 2021 y más allá

(The Gavi Mid-Term Review: Progress to Date and Prospects for 2021 and Beyond)

Katherine Bliss

Center for Strategic and International Studies, 31 de enero de 2019

<https://www.csis.org/analysis/gavi-mid-term-review-progress-date-and-prospects-2021-and-beyond>

Traducido por Salud y Fármacos

Gavi, The Vaccine Alliance o la Alianza por las vacunas, está avanzando adecuadamente hacia el cumplimiento de sus objetivos y está adaptando sus programas para seguir entregando productos que salvan vidas a las poblaciones más pobres del mundo a la vez que se enfrenta a importantes presiones y desafíos externos. Sin embargo, a medida que Gavi analiza los cambios y planea su próxima fase estratégica, teniendo en cuenta cómo los conflictos y las crisis humanitarias, el cambio climático, la urbanización y el crecimiento de la población afectarán su trabajo, deberá cambiar el modelo que utiliza para sus asociaciones y la forma como influye en el mercado para garantizar que un gran número de niños pobres, incluyendo, potencialmente, muchos de los que viven en países no elegibles puedan recibir todas las vacunas que se recomiendan. La Alianza destacó sus logros y los desafíos que ha enfrentado hasta el momento para implementar el plan de 2016-2020 en una revisión de medio tiempo que se llevó a cabo en diciembre de 2018 en Abu Dhabi. Los más de 300 participantes incluyeron jefes de estado y ministros de salud, así como representantes de fabricantes de vacunas, organizaciones del sector privado, gobiernos donantes y agencias de implementación. Durante las sesiones plenarias, los paneles y entre sesiones, los socios de Gavi, un grupo muy diverso, consideró estrategias para que la Alianza sea más efectiva, en un entorno geopolítico cambiante, a medida que se prepara para su próxima reposición, que se celebrará en 2020.

Durante la reunión se destacaron varias tendencias importantes:

- Gavi está progresando a buen ritmo para alcanzar su objetivo 2016-2020 de inmunizar a 300 millones de niños más y prevenir más de 5 a 6 millones de muertes. En 2017, se habían inmunizado a 127 millones de niños adicionales, salvado 2,5 millones de vidas y se ahorraron al menos US\$50.000 millones [1].

- Gavi va a dejar de apoyar a 20 países para 2020. La elegibilidad de un país para recibir el apoyo de Gavi viene determinada por su ingreso nacional bruto promedio anual (PIB) per cápita durante un período de tres años; para ser elegible para el apoyo de Gavi, el PIB per cápita anual promedio de un país debe ser igual o inferior a US\$1.580. Cuando los países se desarrollan económicamente y pasan el umbral de elegibilidad, entran en una fase de transición durante la cual pagan cada año más por las vacunas adquiridas con el apoyo de Gavi. Cuando se realizaron las reuniones de diciembre, 16 países habían hecho una transición completa y estaban autofinanciando las compras de sus vacunas. El compromiso continuo de Gavi con los países en transición ha permitido que varios introduzcan la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) con una sola inversión única de la Alianza. La mayoría de los países que han hecho la transición

completa de Gavi parecen estar manteniendo la cobertura inmunizacional y aumentando los compromisos presupuestarios para los programas de inmunización. Sin embargo, para un pequeño número de países en transición que son de "alto riesgo" porque han enfrentado desafíos, entre ellos Angola, la República del Congo, Papua Nueva Guinea y Timor-Leste, la Junta aprobó en 2017 un "enfoque a medida", asignando US\$30 millones hasta 2020 para facilitar la preparación de planes que respondan a las necesidades de cada país y así ayudarles a completar con éxito el proceso de graduación [2].

- Gavi está respondiendo a condiciones difíciles y desordenadas, adaptando sus enfoques para apoyar a las poblaciones necesitadas. En 2016, la Junta de Gavi autorizó una ayuda especial de vacunas y equipos de cadena de frío para apoyar a los socios que inmunizan a niños en Siria, donde las coberturas se habían reducido significativamente desde el inicio de la guerra civil. En ese momento, Siria todavía estaba clasificada como un país de ingresos medios y no era elegible para el apoyo regular de Gavi [3]. Sin embargo, debido a que ha perdido poder económico por el conflicto en curso, el Banco Mundial la ha reclasificado recientemente como un país de bajos ingresos, a partir de 2019, y ahora es elegible para el paquete completo de asistencia de Gavi [4]. La política de la Alianza de 2017 sobre "Fragilidad, Emergencias y Refugiados" ofrece a los países elegibles para Gavi que experimentan conflictos, inestabilidad o crisis humanitaria ciertas flexibilidades programáticas, administrativas o financieras para poder satisfacer las necesidades de inmunización de los grupos particularmente vulnerables. En algunos casos, Gavi también puede trabajar directamente con organizaciones de la sociedad civil (OSC), en lugar de gobiernos, para introducir vacunas en poblaciones especiales [5].

- Los socios del sector privado dispuestos a trabajar con Gavi continúan creciendo y diversificándose. Las entidades del sector privado que colaboran con Gavi van más allá de las compañías farmacéuticas y fabricantes de dispositivos médicos e incluyen organizaciones globales de logística y transporte; especialistas en blockchain; empresas de software especializadas en integración de datos; empresas de drones; y empresas de telefonía celular. Muchas de estas organizaciones fueron participantes tempranos en el programa de Innovación para la Adopción, Escala y Equidad en Inmunización (INFUSE) de Gavi, que se reveló en el Foro Económico Mundial de 2016 en Davos como una forma de fomentar la aplicación de tecnologías nuevas y probadas para resolver las dificultades que se encuentran en la vacunación. En la revisión de Abu Dhabi, Mastercard y Gavi anunciaron planes para codificar digitalmente los registros de inmunización en tarjetas

de plástico. Este proyecto piloto permitirá a los proveedores de salud de cinco países dar seguimiento a las inmunizaciones que los niños han recibido y a las que todavía tienen que recibir, y hay planes para ampliarlo después de un período inicial de dos años a todos los países elegibles para Gavi [6]. Trabajar con socios operativos, que aportan servicios y experiencia, permite a la Alianza ayudar a fortalecer la capacidad de vacunación nacional y local.

- El modelo de asociación público-privada de Gavi permite colaborar bien con otras organizaciones de salud globales. Desde 2013, Gavi ha trabajado con la Iniciativa de Erradicación Mundial de la Poliomielitis (GPEI, por sus siglas en inglés) para garantizar el suministro de la vacuna inactiva contra la poliomielitis (IPV, por sus siglas en inglés) a países de bajos ingresos [7]. El Director Ejecutivo del Fondo Mundial para Combatir el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria, Peter Sands, se encontraba en Abu Dabi para enfatizar la importancia de la cooperación entre el Fondo Global y Gavi a medida que surgen nuevas vacunas para la malaria, la tuberculosis y, potencialmente, el VIH. Gavi puede trabajar con el Fondo Mundial y la GPEI para compartir experiencias, coordinar cuando se trabaja en entornos frágiles y discutir cómo mejorar la transparencia y la responsabilidad en la gestión del programa.

Siguen existiendo varios desafíos graves, a pesar de los informes de avance alentadores, la integración de nuevos socios operativos y evidencia de que la flexibilidad de la Alianza en relación a las transiciones y emergencias le permite ofrecer apoyo en entornos económicamente inestables o frágiles. Muchos persistirán más allá del final del período de trabajo 2016-2020.

- Un número significativo de niños no inmunizados o infra inmunizados viven en países que experimentan un desarrollo económico a un ritmo tal que pueden no ser elegibles para el apoyo de Gavi. Recientemente, la Junta de Gavi autorizó una extensión excepcional de su apoyo a Nigeria, que cuenta con el mayor número de niños no inmunizados del mundo y con importantes variaciones subregionales en la cobertura, pero, por razones de PIB per cápita, se programó una transición para terminar el apoyo de Gavi en 2021. La Junta, preocupada por el alto número de niños no vacunados y o que no han recibido todas las vacunas, y porque un posible brote de una enfermedad prevenible por vacunación en este país de más de 200 millones de personas puede amenazar la seguridad sanitaria de África Occidental, aplazó la transición de Nigeria hasta 2028. Se acordó en un plan de transición personalizado para el período de extensión. Nigeria complementará el apoyo de Gavi con una importante inversión de recursos nacionales para programas de inmunización, aumentará la cobertura nacional de la vacuna pentavalente y se comprometerá a ampliar la cobertura general y el presupuesto nacional para salud [8].

- Los países de bajos ingresos que se han beneficiado de la asistencia y el apoyo técnico de Gavi están estableciendo y manteniendo coberturas de inmunización más altas que muchos países de ingresos medios que nunca han recibido el apoyo de Gavi. La Junta, la Secretaría y los socios de Gavi deben explorar cómo proporcionar asesoramiento técnico a los países no elegibles de ingresos medios, quizás ampliando la

Red de aprendizaje para los países en transición, o reconsiderar los criterios de elegibilidad a nivel subnacional para poder ayudar a los países de ingresos intermedios en donde existen grandes focos de niños no inmunizados.

- El modelo Gavi que se enfoca en negociar precios bajos para las vacunas y alienta la entrada de nuevos productores para competir y bajar los precios, muestra signos de tensión. El costo general de inmunizar completamente a un niño con las vacunas pentavalente, neumocócica y rotavirus bajó de US\$20 en 2015 a US\$17 en 2017 [9]. Pero el año pasado, un proveedor dejó de producir la vacuna pentavalente porque el precio negociado por Gavi era demasiado bajo para continuar fabricando el producto. La salida del productor del mercado pentavalente refuerza la importancia de que Gavi encuentre el equilibrio entre el esfuerzo por reducir los costos y garantizar que los fabricantes puedan seguir invirtiendo en ofrecer productos de menor costo para los países elegibles para Gavi. Al mismo tiempo, el mercado no ha producido suficientes suministros de vacunas contra el rotavirus y el VPH, lo que obligó a algunos países a retrasar el lanzamiento de esos productos e integrarlos en los planes nacionales de inmunización [10]. Gavi deberá seguir reclutando y trabajando con una red diversa de productores en todo el mundo para mitigar los retos de suministro.

- El objetivo de llegar a los niños en los quintiles de ingresos más bajos sigue siendo difícil de alcanzar. Cada vez más, la proliferación de conflictos en los últimos años ha hecho que llegar a estos niños "invisibles", muchos de los cuales viven en entornos rurales o periurbanos remotos, sea aún más difícil. El apoyo de Health Systems Strengthening (HSS) de Gavi a las regiones o las poblaciones con la cobertura de inmunización más baja de los países elegibles, y las becas de HSS de 2016-2017 priorizaron los enfoques basados en el género, que educan y capacitan a las madres para llevar a sus hijos a los centros de salud para recibir las vacunas [11]. Pero los esfuerzos para llegar a las poblaciones más pobres y menos inmunizadas requerirán una adaptación y ajuste continuo. Una presentación en Abu Dhabi de Ola Rosling, presidenta de la Fundación Gapminder con sede en Estocolmo, recordó a la audiencia que incluso el concepto de quintil de ingresos más bajos es relativo: un niño en el quintil más bajo en un país de ingresos medios puede ser más rico que el niño más rico en un país de bajos ingresos, pero aún es probable que esté comparativamente peor en términos de acceso a la atención médica, incluyendo las inmunizaciones, que sus contrapartes más ricas en su propio país.

En la reunión en Abu Dhabi, varios oradores señalaron que Gavi, que se lanzó en el Foro Económico Mundial en el 2000, ha madurado y alcanzado la "edad adulta". Durante las casi dos décadas, la Alianza ha crecido y se ha diversificado, ha demostrado capacidad para ser flexible, cambiar de rumbo cuando sea necesario y aprender de los errores. A medida que la asociación proyecta más allá de la revisión de mediano plazo hacia su próxima fase de trabajo, esa capacidad de recuperación y capacidad de resolución creativa de problemas le servirá para adaptarse a un entorno social y político cada vez más complejo.

a. Nota de Salud y Fármacos: blockchain es una lista de registros que se llaman bloques que van creciendo están unidos criptográficamente.

Cada bloque contiene un resumen criptográfico del bloque previo, la fecha y los datos de la transacción. Por diseño un blockchain es resistente a una modificación de datos. Wikipedia.

Referencias

- 1 Gavi, The Vaccine Alliance, 2016-2020 Mid-Term Review report (Geneva: Gavi, 2018), 3, <http://gotlife.gavi.org/mtr-event/mtr-report/>.
- 2 Ibid., 10.
- 3 "Gavi to support immunization of children in Syria," Gavi, The Vaccine Alliance, December 8, 2016, <https://www.gavi.org/library/news/press-releases/2016/gavi-to-support-immunisation-of-children-in-syria/>.
- 4 "Consent agenda: ongoing and planned support for Syria. Report to the Board, 28-29 November 2018," Gavi, The Vaccine Alliance, <https://www.gavi.org/search/?SearchText=Syria>.
- 5 "Fragility, emergencies and refugees policy," Gavi, The Vaccine Alliance, <https://www.gavi.org/about/programme-policies/fragility-emergencies-and-refugees-policy/>.

- 6 "Gavi and Mastercard Join Forces to Reach More Children with Lifesaving Vaccines," Mastercard, December 11, 2018, <https://newsroom.mastercard.com/press-releases/gavi-and-mastercard-join-forces-to-reach-more-children-with-lifesaving-vaccines/>.
- 7 Gavi, Mid-Term Review Report, 17.
- 8 Ibid., 11.
- 9 Ibid., 12.
- 10 Ibid., 12.
- 11 Ibid., 6.
- 12 "Gavi pledging conference January 2015," Gavi, The Vaccine Alliance, <https://www.gavi.org/investing/funding/resource-mobilisation-process/gavi-pledging-conference-january-2015/>.
- 13 Gavi, Mid-Term Review Report, 8.

Puede obtener el informe completo en https://csis-prod.s3.amazonaws.com/s3fs-public/publication/190131_Bliss_GaviMTR_pageproofs1.pdf

Entrevista

Medicamentos sin Fronteras sobre precio de medicamentos- No se puede negociar sin saber (*Médecins Sans Frontières on drug prices – You can't negotiate blindfolded*)

Elaine Ruth Fletcher

Health Policy Watch, 27 de febrero de 2019

<https://www.healthpolicy-watch.org/medecins-sans-frontieres-on-drug-prices-you-cant-negotiate-blindfolded/>

Traducido por Salud y Fármacos

Health Policy Watch habló con Katy Athersuch, asesora principal de políticas de innovación y acceso de Médicos sin Fronteras (MSF) sobre la reciente propuesta de resolución que Giulia Grillo, la Ministra de Salud de Italia, hizo a la Asamblea Mundial de la Salud a cerca de la necesidad de la transparencia de precios de medicamentos.

La propuesta de gran alcance pide a los países que, en el momento en que se registra un medicamento, exijan a las compañías farmacéuticas que revelen sus gastos de I + D, sus costos de fabricación y los subsidios públicos recibidos. La resolución también fortalecería el papel de la OMS en el monitoreo y evaluación global de los datos disponibles sobre costos y la fijación de precios de los medicamentos esenciales. Esta es la primera de una serie de preguntas y respuestas sobre el tema, teniendo como horizonte el Foro de Precios Justos de abril, donde los estados miembros de la OMS se reunirán en Sudáfrica, antes de la Asamblea Mundial de la Salud en mayo.

Health Policy Watch (HPW): ¿Cuál fue su reacción a la propuesta italiana?

Katy Athersuch (KA): Estamos muy contentos de que se presente esta resolución. El que venga de Italia, un país de Europa y no del mundo en desarrollo, es bastante significativo. Creo que refleja el hecho de que casi todos los países del mundo están luchando contra el alto precio de los medicamentos. Es un reconocimiento de que la transparencia es una condición previa necesaria para obtener precios más justos de medicamentos.

HPW: ¿Por qué sucede esto ahora?

KA: Ha habido una serie de discusiones que tienen como objetivo definir el concepto de precio justo. Esto comenzó con el Foro de Precios Justos de 2017 convocado por la OMS con los

estados miembros en los Países Bajos. Ahora, en abril, habrá otra reunión similar de los estados miembros de la OMS en Sudáfrica. Esta vez será una reunión de tres días con ministros de salud y directores generales de salud. El que se lleven a cabo estas reuniones nos muestra que todos estos países enfrentan los mismos problemas con la asequibilidad a los medicamentos, y desean trabajar juntos para hacer algo al respecto. Desde nuestra perspectiva, "un precio justo" debe comenzar con una negociación justa de precios, y eso solo puede ocurrir si hay transparencia.

HPW: ¿Qué quiere decir exactamente con "transparencia" en el contexto de los precios de los medicamentos?

KA: Si está negociando los precios de los medicamentos con una compañía que tiene el monopolio de un medicamento en particular, usted, como comprador, ya se encuentra en una posición de desventaja significativa, especialmente si usted o las personas en nombre de las cuales está negociando, realmente necesitan esa medicina. La única forma de nivelar el desequilibrio de poder es tener la mayor información posible sobre el medicamento. Si usted es un gobierno, querrá saber qué están pagando otros países con niveles similares de ingresos. También quiere saber cuánto cuesta producir el medicamento y cuál es el margen de beneficio. Luego están los costos que se invirtieron en la investigación y el desarrollo del fármaco. Usted querrá saber quién ha pagado qué por la I + D: qué parte de la inversión fue realmente cubierta por la empresa y cuánto fue suscrito por los contribuyentes o por grupos sin fines de lucro.

HPW: ¿Cómo justifica que las empresas revelen información confidencial sobre el desarrollo de medicamentos y los costos de fabricación?

KA: Toda la discusión sobre precios justos no tiene sentido si una de las partes de la negociación tiene los ojos vendados. Las empresas mantienen toda la información; saben exactamente qué precio están cobrando por cada medicamento en cada país. Ellos conocen sus costos de desarrollo, sus costos de producción y los beneficios que pueden obtener. En el otro lado de la mesa, hay países que intentan negociar el mejor precio para su población y no tienen idea de nada de lo anterior. Están efectivamente con los ojos vendados. No saben lo que pagan los países como ellos, no saben qué pagan los países con un nivel de ingresos más alto.

Solo para darle un ejemplo concreto: estamos muy interesados en aumentar el número de niños cubiertos por la vacuna neumocócica, PCV13. Es una vacuna crítica para proteger a los bebés y a los niños de la neumonía, la principal causa de muerte en los niños. Lo produce Pfizer. La vacuna es una herramienta realmente importante, especialmente para los niños vulnerables, el tipo de niños a los que MSF brinda atención médica en campamentos de refugiados y asentamientos informales, que tienen un alto riesgo de enfermarse.

Sin embargo, fuera del precio de descuento que Pfizer ofrece a los países cubiertos por Gavi, la alianza por las vacunas, todos los demás países y organizaciones humanitarias, como MSF, deben negociar individualmente el precio de esta vacuna con Pfizer. Y los precios son a menudo insosteniblemente altos. Cuando investigamos la información disponible de precios [para PCV13] en 2015, encontramos que los países del norte de África estaban pagando más por esta vacuna que el gobierno de Francia. Túnez pagaba US\$67,30, Marruecos pagaba US\$63,70, mientras que el precio de la vacuna en Francia era US\$58,40, como señalamos en un artículo publicado en 2016 en *The Atlantic*. Esto no tiene sentido y no parece justo, sin embargo, tales prácticas ocurren por la falta de transparencia. Los que negocian en la oscuridad no tienen poder, y las compañías lo aprovechan para maximizar sus ganancias a expensas del acceso.

HPW: Pero cuando un país compra un medicamento, ¿no está disponible públicamente el precio que pagó, de modo que se pueda hacer esa comparación? ¿O al menos no hay algún repositorio de esta información, como los datos que has citado?
KA: Desafortunadamente, hay mucha menos información de lo que crees. Los países a menudo acuerdan mantener en secreto los precios que pagan por los medicamentos: se les dice que solo se les puede ofrecer ese precio si aceptan no divulgarlos. Las compañías odian la idea de los precios de referencia, ya que saben que esto aumentará la presión por abaratar los precios. La opacidad es su facilitador y, por lo tanto, toman grandes medidas para convencer a los países de que no revelen los precios que les han ofrecido.

No todos los precios son secretos, y la OMS y MSF y otros en el pasado realizaron importantes esfuerzos para obtener y publicar información sobre los precios de los medicamentos para facilitar que los países obtuvieran los precios más bajos disponibles. El problema es que estas iniciativas a menudo requieren una gran cantidad de esfuerzo y solo llegan a ser tan buenas como los datos que se ponen a su disposición. Un rol tan importante no debe dejarse en manos de las ONGs o de los proveedores de servicios médicos humanitarios, es por eso por lo que esta resolución es importante. Se está devolviendo la responsabilidad de lograr esa transparencia a los gobiernos y a la OMS.

HPW: Entonces, la resolución, que otorga a la OMS un mayor papel en el seguimiento global de este tipo de datos ¿reduciría la carga para las ONG u otros proveedores de atención médica?
KA: Sí, la resolución solicita a la OMS que recopile y analice datos sobre tecnologías sanitarias de importancia para la salud pública, incluyendo los costos de investigación y desarrollo, y los costos de fabricación. También solicita a la OMS que cree una herramienta basada en la Web para que los gobiernos nacionales puedan compartir información sobre precios de medicamentos,

ingresos, costos de I + D, inversiones del sector público y subsidios, así como convocar un foro bienal para evaluar el progreso hacia la expansión progresiva de la transparencia. El otro elemento de la resolución son los compromisos solicitados a los estados miembros para garantizar que los costos de I + D, los subsidios públicos y otra información clave sobre costos se divulgue en el momento del registro nacional de medicamentos. Esto significa que se emprenderían acciones concretas tanto a nivel internacional como nacional para arrojar más luz sobre este tema, por lo demás opaco.

HPW: Pero ¿cómo responde usted a los argumentos de la industria de que es injusto obligar a las empresas a revelar sus datos?

KA: Estamos hablando de la salud y la vida de las personas no de cualquier área comercial. Cuando un precio abusivo significa que a las personas se les niegan los tratamientos que necesitan, entonces algo tiene que cambiar. Como sociedad, otorgamos a estas empresas monopolios sobre medicamentos que salvan vidas. Esa es una política que elegimos, y se hizo en base al argumento de que estas compañías emprenden I + D costosas y arriesgadas para brindarnos estos medicamentos. El argumento es el siguiente: si no los recompensamos a través de la concesión de monopolios que les permiten cobrar el precio que deseen, estamos minando su rentabilidad y, por lo tanto, socavando los medios que permitirán el desarrollo de medicamentos nuevos. Dentro de este argumento, no solo existe una aceptación implícita de los altos precios de los medicamentos, sino también el supuesto de que las compañías han asumido la carga principal de investigar y desarrollar estos medicamentos. Me parece entonces que es justo que les pidamos que sean transparentes sobre estos costos y riesgos. Le está pidiendo a mucha gente, si espera que se les racionen los medicamentos por sus altos precios, sin ni siquiera cuestionar si las suposiciones que sustentan la inevitabilidad de este racionamiento son correctas.

HPW: En su comentario sobre la iniciativa italiana de Health Policy Watch, la Federación Internacional de Fabricantes y Asociaciones Farmacéuticas (IFPMA) sugirió que si se divulgan todos estos costos, entonces los países en desarrollo podrían no beneficiarse de los precios preferenciales de algunos medicamentos de la forma en que lo hacen ahora ¿Cuál es tu respuesta a eso?

KA: Este es un argumento terrible, y claramente no está basado en la realidad. Como hemos visto con la vacuna neumocócica, es la falta de transparencia lo que llevó a que Marruecos y Túnez pagaran más por la misma vacuna que Francia. La actual opacidad del mercado es la que más dificulta a los países en desarrollo. Al apoyar esta resolución, los países no tienen nada que perder, excepto sus ventas.

HPW: Según los defensores de la industria, junto con los costos de I + D, también está el valor terapéutico del medicamento que debe considerarse cuando se fija el precio ¿Cuál es su opinión sobre eso?

KA: Me parece interesante que me hable de este argumento. Es una indicación de que la industria está empezando a sentirse bastante incómoda. Pueden ver la inevitabilidad de las medidas para aumentar la transparencia, y cuando se ven obligados a revelar sus costos reales, la justificación para mantener los precios altos de los medicamentos desaparecerá. En este contexto, están buscando una nueva narrativa para justificar los

precios altísimos. Como MSF ha informado, Gilead insistió en esta narrativa cuando intentaban justificar el cobro de US\$84.000 por curso de tratamiento (US\$1.000 por pastilla) por un nuevo medicamento para la hepatitis C. Nos pidieron que consideráramos este precio excesivo en el contexto de los ahorros posteriores para el sistema de salud, argumentando que deberían ser recompensados por los costos evitados, porque de otro modo los pacientes requerirían trasplantes de hígado costosos. Todo lo que puedo decir es que me complace que las

parteras no intenten emplear la misma lógica en su trabajo por salvar vidas en partos complejos. Como ha señalado Pierre Chirac, presidente de Prescrire, no vemos que exijan que se les pague de acuerdo con el valor monetizado de los años adicionales que un recién nacido puede esperar vivir, gracias a su intervención. La fijación de precios de los medicamentos no debe seguir la lógica de los bienes de lujo, y esto se debe especialmente a la inversión colectiva de los sectores público y privado para su desarrollo.

América Latina

Argentina. Desde AAPM repudiamos la impunidad de la corporación farmacéutica y la complicidad del Gobierno de Macri

Asociación Agentes de Propaganda Médica de la República Argentina

Indymedia, Argentina, 3 de Abril de 2019

<https://argentina.indymedia.org/2019/04/03/despidos-en-novartis-y-sanofi-aventis-repudiamos-la-impunidad-de-la-corporacion-farmaceutica-y-la-complicidad-de-macri/>

Desde AAPM repudiamos la impunidad de la corporación farmacéutica y la complicidad del Gobierno de Macri

La Asociación Agentes de Propaganda Médica de la República Argentina denuncia nuevos intentos de despidos por parte de laboratorios multinacionales de capitales extranjeros.

Los casos de Novartis, de capitales suizos, y de la francesa Sanofi Aventis demuestran cómo la industria pretende imponer sus condiciones ya que pese a sus ganancias extraordinarias, insisten en maximizar sus ingresos mediante el ajuste sobre los trabajadores.

La firme posición de los trabajadores organizados en la Asamblea ha impedido que se avance en la quita masiva de fuentes de trabajo, aunque las firmas continúan amenazando a los trabajadores.

Ambas compañías pretenden, con el aval del Poder Ejecutivo, maximizar sus ganancias a partir del traspaso de fármacos de venta ética o bajo receta hacia la venta libre, sin ningún criterio científico.

Este "cambio de estrategia de comercialización" implica un riesgo para la salud colectiva: la publicidad de fármacos en medios masivos alienta la automedicación al exaltar beneficios (muchos falsos y no científicamente comprobables) omitiendo efectos adversos, contraindicaciones e interacciones medicamentosas.

En ese sentido, nuestro Secretario General, Ricardo Peidro, afirmó que "un medicamento no es un bien de consumo como cualquier otro, no se puede comercializar como un caramelo. Defender las fuentes de trabajo de los visitantes médicos hoy es defender la salud colectiva de la codicia de la industria farmacéutica".

Los laboratorios cuentan con el apoyo y la connivencia del Gobierno Nacional tanto para desconocer criterios científicos a la hora de comercializar medicamentos, como para aplicar estos ajustes y avanzar en la quita de derechos, por eso, desde la conducción de AAPM, estamos dispuestos a hacer lo necesario para ponerle un freno a esta dramática situación.

Contacto para la prensa: Ricardo Peidro:

Europa

El Coreper ratifica el acuerdo de la UE sobre exenciones a los SPC

El Global, 21 de febrero de 2019

<http://www.elglobal.net/politica-sanitaria/el-coreper-ratifica-el-acuerdo-de-la-ue-sobre-exenciones-a-los-spc-DH1933041>

Los embajadores de los Estados miembros se han reunido en el Comité de Representantes Permanentes de los Gobiernos de los Estados Miembros (Coreper) para ratificar el acuerdo adoptado por Comisión Europea, Parlamento Europeo y Consejo Europeo adoptado la semana pasada respecto a las exenciones a los SPC. En este proyecto se incluía una excepción a la protección de patentes con fines de exportación y almacenamiento.

Desde esta entidad consideran que las medidas incluidas en el acuerdo favorecen la competitividad de los fabricantes de genéricos y biosimilares, ya que las medidas incluidas en esta iniciativa les permiten fabricar medicamentos antes de que expire

la patente, con el objetivo de exportarlos o comenzar a comercializarlos en el momento en que los derechos de protección intelectual terminasen.

En concreto, los supuestos en los que se aplicarían las exenciones se aplicarían a la fabricación de genéricos o biosimilares en la Unión Europea con fines de exportación para otros países donde el medicamento no exista o en los que la patente ya haya expirado, aquellos casos en los que los productores hayan de los puntos incluidos en el reglamento a las autoridades del Estado Miembro así como al titular del SPC, los fabricantes notifiquen a todas las partes incluidas en el proceso de comercialización o se incluya en el embalaje el logotipo específico que indique que el producto está únicamente dedicado a la exportación.

Ahora, el texto acordado tiene que ser presentado ante el Parlamento Europeo y el Consejo para que se produzca su adopción formal.

El sector farmacéutico europeo, el más vigilado por las autoridades de defensa de la competencia

Carlos Rodríguez

El Global, 1 de febrero de 2019

<http://www.elglobal.net/politica-sanitaria/el-sector-farmacaceutico-europeo-el-mas-vigilado-por-las-autoridades-de-defensa-de-la-competencia-BN1906120>

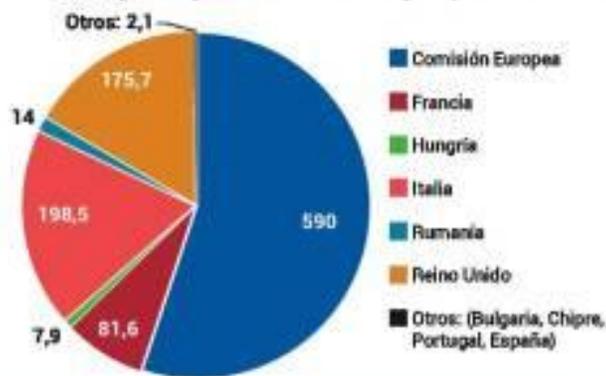
Durante el periodo 2009-2017, la Comisión Europea analizó más de 80 fusiones en el sector farmacéutico. De ellas, 19 eran consideradas problemáticas desde el punto de vista de la competencia, si bien teniendo en cuenta las soluciones ofrecidas por las empresas que se fusionaban, la Comisión pudo finalmente autorizar todas las operaciones planificadas. Como resultado, el porcentaje de intervención en el sector farmacéutico se situó en torno al 22%, una cifra muy superior al del conjunto de sectores, que en el mismo periodo fue del 6%. Se trata de uno de los múltiples ejemplos incluidos en el informe Aplicación de las normas de Competencia en el sector farmacéutico (2009-2017) que dan constancia del riguroso control al que están sometidas las empresas farmacéuticas y de cómo su aplicación contribuye de manera significativa a garantizar que los pacientes y los sistemas sanitarios tengan acceso a medicamentos y tratamientos asequibles e innovadores.

Aplicación de las normas de Competencia en el sector farmacéutico (2009-2017)

Investigaciones de defensa de la competencia por parte de las autoridades europeas de competencia



Las multas impuestas por las autoridades europeas (millones de euros)



Fuente: Comisión Europea.

El Global

Concretamente, este informe está dirigido a dos lectores: los Estados miembro y el Parlamento, dos organismos que en los últimos años han venido trasladando su preocupación sobre la posibilidad de que el acceso a medicamentos esenciales en la UE pudiera estar viéndose amenazado por una combinación de precios elevados, estrategias comerciales de las empresas farmacéuticas y la limitada capacidad de negociación de los

gobiernos nacionales. La investigación llevada a cabo en el año 2009 sobre los obstáculos que impiden el correcto funcionamiento de la competencia en el sector farmacéutico preparó el terreno para una serie de medidas cuya aplicación por parte de las autoridades europeas de competencia está hoy fuera de toda duda.

Acciones en competencia

Entre 2009 y 2017, un total de 13 autoridades nacionales de la competencia y la Comisión Europea adoptaron 29 decisiones por las que se constataban infracciones o se aceptaban compromisos vinculantes en investigaciones de defensa de la competencia relacionadas con medicamentos de uso humano. Además de ello, las autoridades europeas de competencia también llevaron a cabo una labor sustancial de investigación sobre problemas de competencia en más de un centenar de casos que no dieron lugar a una decisión de intervención y se cerraron al no encontrarse pruebas suficientes en la investigación preliminar. En la actualidad, las autoridades de competencia investigan más de 20 asuntos relacionados con medicamentos de uso humano.

En 24 de los 29 casos de intervención registrados, el asunto se cerró con una decisión de prohibición por la que se constataba una infracción del derecho de competencia en la UE. Se impusieron multas (ver gráfico) en 21 asuntos (y en el 87 por ciento de todas las decisiones de infracción por un importe superior a los 1.000 millones de euros durante el periodo en cuestión).

Además de estas acciones y del control de las más de 80 operaciones de concentración en el sector, las autoridades de competencia llevaron a cabo otro centenar de actividades de supervisión del mercado y de promoción, que comprenden investigaciones sectoriales, estudios de mercado y encuestas para detectar el estado de funcionamiento de la competencia dentro del sector.

Dentro de este grupo, las 30 investigaciones sectoriales o estudios de mercado realizados se centraron en tres temas principales: alrededor de un tercio se centró en la distribución minorista de medicamentos y la competencia entre farmacias; otros abordaron la distribución mayorista, incluyendo aquí las cuestiones de comercio paralelo o la fijación de precios; y el tercer asunto de mayor interés fue la penetración de medicamentos genéricos, el que fue el tema central de la investigación de la Comisión, a cuyo informe final aprobado en 2009 le siguieron hasta ocho informes anuales de seguimiento.

Las peculiaridades del sector

La explicación a la magnitud de estas cifras viene explicada en el propio informe, que resalta que “la aplicación de las normas de competencia viene determinada por las particularidades del sector farmacéutico”. En efecto, la demanda en los mercados farmacéuticos no viene impulsada por un único operador, sino que está determinada por múltiples partes interesadas con intereses no necesariamente alineados: el paciente y sus necesidades médicas; el médico responsable del tratamiento — pero no de su coste—; las farmacias —ejecutoras de las políticas de prescripción por principio activo y asesoras sobre los medicamentos de venta libre— el organismo de reembolso; los planes de seguro... A todo ello se suman los distintos actores en

el lado de la oferta y, cómo no, el de los propios Estados miembro.

La Comisión reconoce que el peculiar panorama del sector, sumado a la exhaustiva investigación del año 2009, ha marcado un antes y un después en la actividad de las autoridades europeas de competencia, que desde aquel año no solo han intensificado su actividad de aplicación en lo que se refiere a cifras. “También, en interés de los pacientes y de los sistemas sanitarios, han adoptado medidas con respecto a prácticas contrarias a la competencia que, hasta entonces, no se habían abordado en las decisiones en materia de competencia”. Estas decisiones, y sus posteriores sentencias judiciales, proporcionan, según las autoridades europeas, una valiosa orientación, no sólo para que las autoridades de competencia continúen trabajando en su objetivo de continuar aplicando el derecho de la competencia en el sector farmacéutico, sino para que las actividades de todos aquellos que operan en este mercado se orienten a reforzar las condiciones más propicias para mejorar el acceso de los pacientes a los medicamentos o a la atención médica.

La UE, un poco más cerca de acordar una futura estrategia en reposicionamiento de fármacos

Carlos Rodríguez

El Global, 8 de febrero de 2019

<http://www.elglobal.net/politica-sanitaria/la-ue-un-poco-mas-cerca-de-acordar-una-futura-estrategia-en-reposicionamiento-de-farmacos-FM1916403>

El reposicionamiento de fármacos se ha convertido en la punta de lanza más visible del trabajo del Comité para el Acceso Seguro y Temprano a los Medicamentos (STAMP, por sus siglas en inglés) en la UE. Los expertos vienen estudiando esta vía para impulsar la innovación farmacéutica desde su cuarta reunión (marzo de 2016). Finalizado el décimo encuentro, el pasado 3 de diciembre, puede decirse que el marco para reposicionar medicamentos en la UE está más cerca, gracias al trabajo de consenso desarrollado en torno a la propuesta que en su día presentaron de manera conjunta las patronales europeas de la industria farmacéutica innovadora —la Efpia— y la de genéricos —Medicines for Europe—.

Esta propuesta generó un amplio debate en el noveno STAMP. Los expertos acordaron tomar la propuesta como base para incluir, además de la de la industria, la opinión de un grupo multidisciplinar configurado a base de representantes de los Estados miembro —Reino Unido, Bélgica, Países Bajos, España Noruega y Suecia—; de la Agencia Europea del Medicamento; de las organizaciones de pacientes —Eurordis y el Foro Europeo de Pacientes— y de los profesionales sanitarios —Sociedad Europea de Oncología Pediátrica—, entre otros agentes.

El trabajo llevado a cabo por este grupo ha permitido concretar aún más el marco para una futura estrategia de reposicionamiento de fármacos con cambios que afectan, en primer lugar, al ámbito de la propuesta y a sus conceptos clave. En cuestiones de definición, el reposicionamiento queda circunscrito al objetivo de acelerar la autorización de una nueva indicación en un medicamento fuera de patente. Además, la nueva indicación no debe ser aprobada o desarrollada de manera activa por un titular

de autorización de comercialización u otra organización empresarial.

Este último punto lleva a otra de las concreciones del grupo de trabajo. La figura de los encargados de defender los reposicionamiento (los conocidos como ‘champions’) está ahora mucho más clara. Estos ‘paladines’ del reposicionamiento excluyen a la industria farmacéutica y a organizaciones empresariales. En su lugar, deberán ser representantes del mundo académico o investigador, o de una sociedad científica, o de los pagadores de un sistema sanitario, con interés particular en reposicionar un producto para una nueva indicación cuando considere que hay evidencia científica para ello.

El protocolo del reposicionamiento

Esta persona deberá elevar la información que respalde la nueva indicación a las autoridades reguladoras. Tras su revisión, darán comienzo las labores de asesoramiento científico que permitirán proseguir los trabajos. Gracias a este asesoramiento será posible consolidar y desarrollar aún más los datos disponibles.

Si la información es sólida, el impulsor del reposicionamiento buscará entonces una asociación inmediata o futura con un titular de autorización de comercialización, que será el encargado de tramitar la correspondiente autorización de comercialización utilizando para ello las vías reglamentarias existentes. La aprobación de la nueva indicación podrá incluir, o no, llevar a cabo medidas post-autorización, según se decida.

Financiación, regulación y ensayos clínicos: las tres claves para poder incentivar la innovación farmacéutica en la Unión Europea

Carlos B. Rodríguez

ElGlobal.net, 8 de febrero de 2019

<http://www.elglobal.net/politica-sanitaria/financiacion-regulacion-y-ensayos-clinicos-las-tres-claves-para-poder-incentivar-la-innovacion-farmaceutica-en-la-union-europea-LM1916386>

Las respuestas nacionales fragmentadas tienen sus limitaciones, especialmente cuando abordan cuestiones relativas a un partner global como es la industria farmacéutica. Este es el punto de partida con el que la OMS, a través del Observatorio Europeo de Sistemas y Políticas de Salud, ha aportado su grano de arena al debate que viene avisando de la necesidad de repensar las políticas existentes para reequilibrar el balance entre innovación, sostenibilidad y acceso a medicamentos. El resultado ha sido el informe *Ensuring access to medicines: How to stimulate innovation to meet patient’s needs*, que explora cómo el esfuerzo en I+D podría ser redirigido hacia áreas con necesidades médicas no cubiertas y cómo cabría incrementar la eficiencia de los procesos de I+D. La conclusión: que sólo un enfoque que combine iniciativas que garanticen la financiación, que optimicen la generación de evidencia y que alineen los requerimientos regulatorios puede abordar de forma efectiva los déficits de innovación en el sector farmacéutico.

Las dudas sobre si el sector está inmerso en una crisis de innovación parte de principios de la década pasada. En los últimos años, a pesar de la volatilidad de los datos en algún ejercicio, la tendencia en el número de aprobaciones por parte de

la FDA y la EMA ha sido relativamente constante. Pero el análisis meramente cuantitativo sólo representa una parte del conjunto. Determinar el grado de innovación se enfrenta al hándicap de que sigue sin existir una única metodología o herramienta que se pueda utilizar de manera global y que evite la variabilidad actual de los resultados de la HTA. En su ausencia, crece el cuerpo de evidencia que respalda la idea de que la gran mayoría de los nuevos medicamentos representan pocas ventajas clínicas sobre las alternativas existentes, especialmente en algunas áreas, como la oncología.

Financiación

Las vías de mejora de la financiación, la primera de las claves en las que se centra el Observatorio, parten del reconocimiento al sector farmacéutico europeo como un motor indiscutible de la innovación clínica. Pero los expertos de la OMS instan a “no subestimar” el impacto de la financiación pública de la innovación farmacéutica, que soporta, dice, el grueso de la investigación básica en ciertas áreas terapéuticas. Lo que ocurre es que, incluso cuando la mitad de las nuevas entidades moleculares aprobadas parecen provenir de pymes, o de instituciones no empresariales o de asociaciones público-privadas (caso de más de un 70 por ciento de los medicamentos huérfanos), la comercialización de los nuevos productos está casi exclusivamente en manos de grandes y medianas empresas, a menudo como resultado de fusiones y adquisiciones.

Este es el origen de una preocupación del Observatorio por la “sostenibilidad de la infraestructura de I + D farmacéutica”. Sus expertos creen necesario ayudar a la industria a reducir los riesgos y los costes de la I+D y a aumentar el potencial de innovación, creando incentivos que favorezcan la aparición de innovación revolucionarias o disruptivas. Y ante la “percepción de desconexión” en el tipo de innovación que se produce frente a lo que la sociedad necesita, el Observatorio ratifica que “son necesarios nuevos mecanismos de financiación pública que, en última instancia, estimulen la I + D que se considera más deseable y necesaria”.

Además, los Estados miembro tienen mucho por hacer para mejorar la coordinación y el establecimiento de prioridades en I+D y arrojar algo de luz a ese ‘agujero negro’ como el que a menudo se percibe el área de investigación. Si bien tal esfuerzo sería mejor liderado a nivel global, a través del Observatorio de I+D de la OMS, el informe cree que la UE podría refinar o adaptar herramientas relevantes para reflejar las prioridades regionales. En este sentido, los autores resaltan que merece la pena considerar la creación de una entidad encargada de monitorear las necesidades clínicas, junto con las desigualdades en el acceso a medicamentos esenciales.

Ensayos clínicos

Mucho cabe hacer también en torno al segundo eje: la mejora de la generación de evidencia. Los ensayos clínicos continúan siendo la referencia estándar y consumen recursos de manera intensiva. El informe cree que es posible adoptar políticas que los mejoren como fuente de evidencia, que reduzcan sus costes y que pongan remedio a algunos de los retos éticos y técnicos que hoy están sobre la mesa, como por ejemplo la duplicación y fragmentación de ensayos; la falta de datos de efectividad comparada o los gaps de evidencia en áreas o grupos de pacientes específicos. Las redes de ensayos clínicos se postulan

como una buena ayuda, de manera que las nuevas investigaciones puedan aprovechar mejor los recursos existentes. El Observatorio cree que está de sobra justificado un mayor respaldo público a estas redes, para que se desarrollen desde una perspectiva colaborativa y realicen su trabajo de forma independiente.

Al igual que las redes, dentro de las nuevas estrategias adoptadas en el campo de la generación de evidencia, los diseños adaptativos de los ensayos clínicos han ocupado otro lugar preeminente. Tienen como objetivo identificar más rápidamente los medicamentos con efectos terapéuticos positivos y concentrarse en las poblaciones de pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse de ellos, ofreciendo de paso una mayor flexibilidad y eficiencia. Frente a la estructura ‘estricta’ de un ensayo tradicional, el ensayo de adaptación abre la puerta a modificar de manera planificada uno o varios aspectos del ensayo.

Junto a ellos, los ensayos basados en otros diseños experimentales, como los que permiten evaluar de manera simultánea múltiples pruebas de diagnóstico usando muestras de un solo paciente (protocolos maestros) son otra innovación metodológica a considerar, para el Observatorio. Pero en todos los casos su recomendación es la misma: implementar estos modelos y expandir su uso requiere más experiencia y un “conocimiento” claro de las implicaciones metodológicas que requieren.

Finalmente, el informe hace referencia a la creciente rigurosidad de los requisitos de transparencia que se vienen observando a ambos lados del Atlántico... Requisitos que, además de ayudar a reducir los costes generales de la I+D, pueden ayudar, según el Observatorio, a mejorar el conocimiento disponible sobre los (nuevos) medicamentos.

Regulación

Hasta la fecha, una de las vías a través de las cuales la UE ha intentado abordar las necesidades médicas no cubiertas de la población ha sido la aceleración en los procesos de aprobación. Tácticas como las licencias adaptativas, cuyas guías han sido revisadas por la EMA (ver gráfico) tras las discusiones producidas en el Comité STAMP (expertos que abordan desde una perspectiva europea el acceso seguro y temprano a los medicamentos), ha encontrado no pocos detractores que, preocupados ante la posibilidad de que esta vía se convierta en la norma en lugar de la excepción, alertan de los riesgos derivados de una posible reducción de los requisitos en materia de seguridad. A tenor del informe, el Observatorio Europeo de Sistemas y Políticas de Salud también se anima a plantear el tema desde una perspectiva radicalmente opuesta. “Se presta menos atención a la posibilidad opuesta, a saber, al aumento de los estándares de aprobación”, asegura. El argumento es sencillo: elevar el listón para la entrada al mercado de un nuevo medicamento, de manera que tenga que demostrar claramente su superioridad o equivalencia sobre las alternativas existentes, podría alentar a los fabricantes a enfocarse más en áreas con opciones de tratamiento limitadas donde obviamente hay menos comparadores.

Este enfoque también vendría a apoyar, según los expertos, la necesaria convergencia de los requisitos de evidencia exigidos

por los reguladores y pagadores. Es probable, a su juicio, que una mayor colaboración y alineación entre los Estados miembro de la Unión Europea en áreas como las evaluaciones post-comercialización o la HTA) contribuya a simplificar la generación de evidencia para los fabricantes y aumente la eficiencia desde el lado de los evaluadores.

Si a todo ello se unieran además una mayor integración del asesoramiento científico, tanto entre países como dentro de ellos, así como los trabajos de Horizon Scanning, los pagadores podrían tenerlo mucho más fácil para señalar claramente sus preferencias; los fabricantes podrían dedicar más esfuerzos a generar productos que coincidan con las áreas priorizadas; y los productos, en definitiva, podrían llegar al mercado con una información mucho más clara de su utilidad en el mundo real.

Holanda. Holanda, enfrentada a precios irrazonables, introduce la exención de farmacia en la ley de patentes
(*Faced with unreasonable medicines prices, the Netherlands introduces pharmacy exemption in patent law*)

Ellen 't Hoen

Medicines, Law and Policies, 22 de febrero de 2019

<https://medicineslawandpolicy.org/2019/02/faced-with-unreasonable-medicines-prices-the-netherlands-introduces-pharmacy-exemption-in-patent-law/>

Traducido por Salud y Fármacos

El 1 de febrero de 2019, entró en vigor el artículo 53 (3), segunda frase de la Ley Holandesa de Patentes de 1995, que introduce una exención de patente para la preparación de medicamentos en una farmacia.

El artículo 53 (1) de la Ley de Patentes de Holanda proporciona la lista habitual de acciones exclusivas reservadas para el titular de la patente: fabricar, usar, comercializar o revender, alquilar o entregar el producto patentado, o comercializarlo de otra manera en o para su negocio, o para ofrecerlo, importarlo o almacenarlo para cualquiera de esos propósitos. La ley ahora proporciona una exención a estas acciones exclusivas permitiendo la preparación en farmacias. La nueva disposición dice:

"3. [...] El derecho de exclusividad no se extenderá a la preparación de medicamentos en farmacias para el uso directo en casos individuales con prescripción médica, ni a las acciones relativas a los medicamentos preparados de esta manera".

En una carta al parlamento, el ministro describe las condiciones bajo las cuales se puede llevar a cabo la preparación en farmacia: el medicamento debe ser para pacientes individuales y con receta médica prescrita por un médico y no para la producción en masa. Otros países europeos tienen en sus leyes de patentes exenciones similares de patentes para la preparación galénica. La introducción de la exención farmacéutica fue recomendada al gobierno por el Consejo de Salud Pública y Sociedad en su informe de noviembre de 2017 "Desarrollo de nuevos medicamentos; mejor, más rápido, más barato"

(<https://www.raadrvs.nl/documenten/publications/2017/11/09/development-of-new-medicines---better-faster-cheaper>).

Los farmacéuticos que preparan medicamentos de bajo costo son populares en los Países Bajos.

Por ejemplo, la farmacia del Centro Médico de la Universidad de Ámsterdam recibió €5 millones de euros de Vrienden Lotterij (Lotería de amigos). El Centro Médico de Ámsterdam utilizará la donación para preparar medicamentos, especialmente para enfermedades huérfanas para garantizar su disponibilidad y asequibilidad. La farmacia AUMC se hizo famosa por la preparación del ácido quenodesoxicólico (CDCA) para el tratamiento de la xantomatosis cerebrotendinosa (CTX), una enfermedad metabólica rara. Leadiant, la compañía que vende el producto comercial, había aumentado el precio del producto 500 veces a €153.300 por paciente/año. Leadiant tiene una posición de monopolio en el mercado, ya que obtuvo un trato de medicamento huérfano en la UE. La Fundación de Responsabilidad Farmacéutica ha solicitado a la autoridad de competencia holandesa que tome medidas contra Leadiant. Mientras tanto, la preparación de la farmacia puede ofrecer alivio a los pacientes con CTX que dependen de la medicina. Para más información sobre la historia de CDCA vea <https://medicineslawandpolicy.org/2018/08/new-dutch-foundation-to-address-high-medicines-pricing-announces-plan-to-file-complaint-with-competition-authority/>.

Un desarrollo similar ocurrió con el medicamento contra el cáncer, el lutecio-octreotato, que en Holanda desde hace 18 años es producido por los farmacéuticos hospitalarios. Después de que Novartis adquiriera los derechos exclusivos de comercialización del producto, aumentó el precio de una infusión de €4.000 a 23.000, lo que elevó el costo total de un tratamiento a €100.000. Según el Dutch Medical Journal, Novartis también adquirió al productor de las materias primas necesarias para fabricar el tratamiento. Novartis ha dicho que continuará suministrando materia prima para la preparación en farmacia, pero no se sabe a qué precio.

La producción galénica de medicamentos más baratos depende de la disponibilidad de las materias primas. La autoridad de competencia holandesa, Autoridad para Consumidores y Mercados (ACM, por sus siglas en inglés), anunció la semana pasada que monitoreará con firmeza la producción de medicamentos, incluyendo la galénica de medicamentos huérfanos. El ACM envió una señal de advertencia a las compañías farmacéuticas y proveedores de ingredientes farmacéuticos activos y les solicitó que no crearan barreras injustificadas a la producción galénica, por ejemplo, restringiendo el acceso a las materias primas o estableciendo condiciones no razonables.

El 17 de enero, el farmacéutico Paul Lebbink estableció un nuevo laboratorio en su farmacia en La Haya, donde planea hacer versiones baratas de medicamentos caros. El ministro de Salud, Bruno Bruins, aceptó la iniciativa y abrió el nuevo laboratorio preparando algunas cápsulas para las noticias de TV de la noche.

El grupo de presión de la industria farmacéutica Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen condenó rápidamente la producción de medicamentos de menor costo en las farmacias. A pesar de los cambios legales recientes, mantienen la posición de que la preparación en una farmacia de un medicamento patentado para reducir el costo constituye una infracción de la ley de patentes.

Inglaterra. **Apoderarse de las farmacéuticas para desarrollar nuevas medicinas** (*Take over pharma to create new medicines, says top adviser*)

James Gallagher,

BBC News, 27 March 2019

<https://www.bbc.com/news/health-47719269>

Traducido por Salud y Fármacos

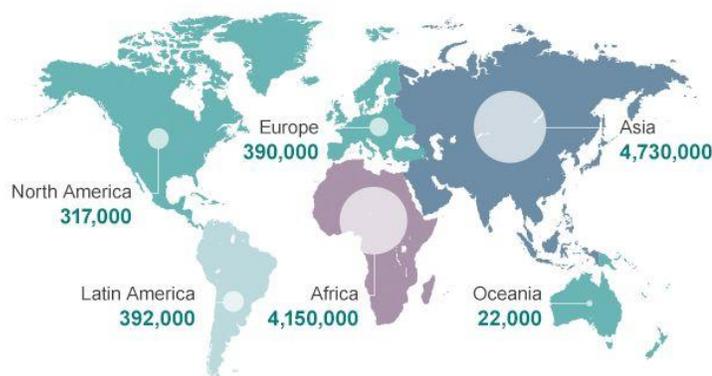
Lord Jim O'Neill, consejero del gobierno inglés sobre la resistencia a los antibióticos, dijo que se quedó sorprendido de que las compañías farmacéuticas no se enfrentaran con el problema de las infecciones resistentes a los medicamentos. Dijo que la solución podría ser "simplemente quítenles esa responsabilidad y resuélvanla Uds."

La industria dijo que no es que no esté haciendo nada. Algunas infecciones podrían volverse intratables y las cirugías y terapias oncológicas son mucho más riesgosas sin medicamentos. Esta situación, no tener antibióticos para las nuevas infecciones, se le llama el apocalipsis del antibiótico.

Parte de la solución es desarrollar nuevos medicamentos, sin embargo, no ha habido una nueva clase de antibióticos desde la década de 1980.

El problema es que simplemente no hay dinero para desarrollarlos, cualquier antibiótico nuevo debería ser barato y se usaría rara vez para minimizar el riesgo de resistencia.

Deaths attributable to antimicrobial resistance every year by 2050



Source: Review on Antimicrobial Resistance 2014

Hace tres años, Lord O'Neill en su Revisión sobre la Resistencia a los Antimicrobianos (<https://amr-review.org/>) propuso soluciones, incluyendo una subvención de alrededor de US\$1.000 millones a las compañías farmacéuticas por cada nuevo antibiótico que desarrollaran.

Lord O'Neill dijo que desde entonces había habido palabras vacías de los responsables de la formulación de políticas globales y que estaba pensando en la idea de que se nacionalizara parte de la industria farmacéutica.

Le dijo a la BBC: "Si me hubieras preguntado hace tres años, habría pensado que era un poco loco."

"Pero casi tres años después de que se publicara nuestra revisión, la conversación es interminable, pero no se avanza en movilizar a

la industria farmacéutica para que desarrolle nuevos antimicrobianos".

"Así que, en vista de que no hay nada, me pregunto ¿Por qué no explorar la idea de alguna empresa pública, que ya tiene un objetivo de servicio público, quítele a las farmacéuticas esa responsabilidad y se la apropia?"

Dijo que las compañías que abandonan la investigación de antibióticos ofrecen la oportunidad de que un nuevo organismo público adquiera esos activos.

La Asociación de la Industria Farmacéutica Británica (ABPI, por sus siglas en inglés) dijo que "no se puede decir que no hace nada" en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos.

El Dr. Sheuli Porkess, subjefe científico de la ABPI, dijo: "Sencillamente, la nacionalización del desarrollo de antibióticos no nos aportará los antibióticos que necesitamos. En 2016, el sector privado invirtió alrededor de US\$2.000 millones en investigación y desarrollo de nuevos antibióticos, aproximadamente cuatro veces más que todos los gobiernos y fundaciones juntos".

La ABPI dijo que había estado trabajando estrechamente con el gobierno durante los últimos dos años y que las compañías estaban "listas y en espera" para probar un nuevo modelo que apoye a los antibióticos.

"No deberíamos cancelar este plan antes de haberlo intentado", dijo el Dr. Porkess.

Sin embargo, existe un amplio acuerdo en que el desarrollo de medicamentos nuevos solo será una parte de la solución a la resistencia antimicrobiana.

La práctica de ofrecer antibióticos como si fueran caramelos continuará aumentando las infecciones resistentes a los antibióticos.

Italia. Resolución de la AMS para la transparencia de los precios de los medicamentos: Italia habla (*WHA resolution for transparent drug pricing: Italy speaks out*)

Elaine Ruth Fletcher

Health Policy Watch, 12 de marzo de 2019

<https://www.healthpolicy-watch.org/wha-resolution-for-transparent-drug-pricing-italy-speaks-out/>

Traducido por Salud y Fármacos

La Ministra de Salud de Italia habló públicamente hoy en una conferencia de prensa en Roma de la propuesta de resolución de la Asamblea Mundial de la Salud (AMS) sobre la transparencia de los precios de los medicamentos, mientras que una carta abierta publicada en el sitio web del Ministerio solicita a otros estados miembros de la OMS que apoyen la iniciativa.

La resolución ayudaría a poner fin a "deplorables asimetrías en el acceso a la información sobre muchos aspectos de la innovación y la cadena de suministro de medicamentos, vacunas y otras tecnologías de salud", decía la carta, que se envió la semana

pasada a los 194 estados miembros de la OMS y más de 200 ONGs importantes.

Con el título "Mejora de la transparencia de los mercados de medicamentos, vacunas y otras tecnologías relacionadas con la salud" (Improving the transparency of markets for drugs, vaccines and other health-related technologies), la resolución, que se discutirá en la 72a sesión de la AMS, pide a los gobiernos nacionales que exijan una mayor transparencia de precios como parte de los procesos regulatorios, y también brinda a la OMS un claro mandato global para rastrear y comparar los precios de los medicamentos a nivel nacional y mundial.

"Sin transparencia en el mercado farmacéutico no puede haber competencia real", dijo la ministra de Salud Giulia Grillo a periodistas en la conferencia de prensa en la sede del Ministerio en Roma, transmitida en vivo por el canal de YouTube del Ministerio.

Dijo que controlar los costos de los medicamentos a través de una mayor transparencia es fundamental para la "sostenibilidad" de los servicios de salud pública, como el Servicio Nacional de Salud de Italia, y agregó que "los mercados no deben temer un cambio en esta dirección, que es cada vez más necesario. Los ciudadanos, para quienes el acceso a la atención sigue siendo la principal necesidad, lo piden y es esencial para el futuro de nuestros sistemas de salud".

Grillo estuvo acompañada por el Subsecretario de Relaciones Exteriores Manlio Di Stefano y el Director General de la Agencia Italiana de Drogas (AIFA), Luca Li Bassi, así como por el Subsecretario de Salud, Armando Bartolazzi, lo que refleja que el gobierno italiano presenta un frente unido entorno al controvertido tema de la transparencia.

Grillo señaló que había habido numerosas iniciativas "fragmentadas" sobre el tema, incluyendo una Directiva de Transparencia emitida por la Unión Europea en 1988, "que desafortunadamente nunca logró los objetivos de transparencia". Sin embargo, la ministra añadió que el tema "nunca se ha abordado de manera sistemática y con un enfoque común a nivel internacional. Por estas razones, envié esta propuesta de resolución a la OMS, que se discutirá en Ginebra durante la próxima Asamblea Mundial de la Salud, del 20 al 28 de mayo. El proyecto de resolución que envié a la OMS se deriva de la necesidad de abordar el problema de la falta de transparencia en el sector farmacéutico y, en particular, la forma de establecer los precios".

En la carta abierta a los estados miembros de la OMS, el Ministerio también señaló que la actual falta de información "crea confusión sobre los hechos básicos relacionados con los precios, los costos de investigación y desarrollo y otros aspectos de la cadena de valor de los medicamentos, las vacunas y las tecnologías sanitarias".

La resolución propuesta "crearía un programa de trabajo para la OMS y normas para que los gobiernos cooperen en mejorar la transparencia en varios aspectos de estas tecnologías", dijo la carta abierta del 6 de marzo, que fue firmada por más de 80 ONG y también por 20 líderes investigadores y formuladores de políticas sobre el tema.

"Este es un momento crítico para que los gobiernos consideren reformas en los precios e incentivos para la innovación en tecnologías de salud. Las medidas de transparencia propuestas en la resolución garantizarán que la consideración de dichas reformas se base en la mejor evidencia posible", concluyó la carta. "Instamos a su gobierno a apoyar la resolución".

La resolución de la AMS propuesta por Italia obligaría a la OMS a:

- recopilar y analizar datos sobre los resultados de ensayos clínicos y sobre los efectos adversos de los medicamentos y otras tecnologías sanitarias;
- proporcionar a los gobiernos un foro para compartir información sobre precios de medicamentos, ingresos, costos de investigación y desarrollo, inversiones del sector público y subsidios a la investigación y el desarrollo, costos de marketing y otra información relacionada;
- proporcionar información crucial sobre cuestiones de patentes.

En la conferencia de prensa, Grillo dijo que los costos de los medicamentos y otras terapias de tratamiento son un problema tanto internacional como nacional, que está afectando a los sistemas de salud en todo el mundo, independientemente de si se trata de sistemas predominantemente públicos o privados.

"Es absolutamente necesario intervenir en esto y unir fuerzas en todo el mundo", comentó.

Di Stefano, del Ministerio de Relaciones Exteriores, señaló que, si bien los precios de los medicamentos hacían hincapié en los sistemas públicos comparativamente bien financiados de países como Europa, en los países de África, los altos costos de muchos medicamentos dejaban a los sistemas sin la posibilidad de ofrecer ningún tratamiento. Citó, como ejemplo, sus experiencias de trabajo en la República Democrática del Congo.

"A veces damos por sentado [el acceso a los medicamentos], porque fuimos criados en un país que tiene un sistema de salud", anotó. "Desde mi punto de vista, estamos protegidos".

Di Stefano agregó que el acceso a medicamentos asequibles era fundamental para cumplir con principios como el "derecho a la salud" y que dichos derechos debían estar respaldados por acciones concretas y prácticas. Consecuentemente, dijo, Italia estaba reuniendo la iniciativa diplomática para "acercarse" a otros países: "Estamos buscando todos los foros para establecer el diálogo, con el apoyo de un gobierno que pone los derechos en el centro".

Los puntos más importantes de las declaraciones de la conferencia de prensa

A continuación, se presentan las afirmaciones clave hechas en la conferencia de prensa de hoy, transcritas por Health Policy Watch. El Ministerio de Salud italiano verificó la exactitud de estas declaraciones.

Giulia Grillo, ministra italiana de salud

- La transparencia es una necesidad, es una necesidad en todos los frentes, desde tener información completa sobre ensayos

clínicos, y todos los pasos subsecuentes. El costo de los medicamentos es un problema nacional y un tema internacional que enfrentan todos los países del mundo.

- Es un problema para la sostenibilidad de los servicios de salud pública, pero también para los sistemas privados, como hemos visto en EE UU. Teníamos el mismo medicamento para la hepatitis C (VHC) por €40.000 (en Europa) y había llegado a US\$80,000 (en EE UU), por lo que, de hecho, el costo de los medicamentos afecta a los sistemas que están respaldados por financiamiento privado, y ciertamente a los sistemas públicos como el nuestro que reciben financiación pública les afecta aún más.

- También hemos visto lo que están haciendo otros países. Es absolutamente necesario intervenir en este tema y unir fuerzas de todo el mundo.

- Vemos que otros países [en desarrollo] tienen menos poder de negociación y, por lo tanto, es obvio que tienen menos capacidad para poder imponerse a los gigantes de las industrias farmacéuticas.

- Como saben, habrá una sesión en la Asamblea Mundial de la Salud en Ginebra entre el 20 y el 28 de mayo, donde se discutirá la posibilidad de adoptar esta resolución.

- Estamos realizando el trabajo preparatorio y veremos si en mayo, en la reunión de Ginebra, se alcanzará el consenso sobre esta resolución. Obviamente, estaríamos muy felices y honrados de obtener un resultado. Somos conscientes de que será complejo; sin embargo, contamos con el apoyo del Ministerio de Relaciones Exteriores para ayudarnos a tomar medidas a través de la red diplomática italiana.

- Si logramos tener algunas garantías por parte de las compañías farmacéuticas entorno a alguna información sobre la determinación de precios, será ventajoso para todos los países, nos ofrece la posibilidad de diseñar políticas que hoy, incluso si quisiera no tendría éxito [en desarrollarlas].

- El hecho de que las compañías farmacéuticas incluyan la cláusula de confidencialidad, afirmando que no hay necesidad de comparación. En pocas palabras, me parece un poco ridículo: tienes que convencerme de que es mejor que siga pagando la mayor cantidad de dinero posible y entonces tampoco me importarán las comparaciones.

- Decimos que necesitamos tener datos disponibles porque queremos hacer lo correcto, en lugar de pagar incorrectamente el precio de un medicamento.

- Hemos tratado de hablar con la industria farmacéutica docenas de veces sobre este tema, pero ha habido falta de voluntad para negociar.

Luca li Bassi, Director General de la Agencia Italiana de Medicamentos

- En la actualidad, nos falta información farmacológica, información de ensayos clínicos, y no hay manera de comparar los precios de los medicamentos.

- Al año se gastan en Italia €30.000 millones en medicamentos [incluyendo los gastos públicos y los gastos de bolsillo].

- Necesitamos un registro de la Autoridad Europea de Medicamentos que tenga en cuenta la calidad, la eficacia y la seguridad de los medicamentos nuevos, en comparación con las opciones que ya existen, todo ello basado en datos.

- [En términos de antecedentes] Partimos de una directiva de la Unión Europea que data de 1988 que exige un nivel adecuado de transparencia en el ciclo de vida del medicamento, y aún más recientemente en 2017, el Parlamento Europeo pidió, en vista de la importancia del tema, actualizar esta directiva. En la práctica, no solo ha sido planteado a nivel europeo, sino también a nivel global por la propia OMS y por otros organismos como la OCDE. Por ejemplo, en el informe de la OCDE de 2018 había una sección dedicada a la importancia de la transparencia en el ciclo de vida de los medicamentos.

- [a través de la resolución de la OMS] Queremos mejorar nuestra capacidad para hacer comparaciones a nivel internacional, y eso debería ser un beneficio para todos, incluida la industria. La evaluación comparativa estimularía la competencia mundial (en la producción de medicamentos y en los precios), generando mayor eficiencia.

- La situación actual ha creado un nivel de asimetrías de información que, de alguna manera, deben ser reequilibradas, de forma que podemos aprovechar al máximo el gasto público no solo a nivel italiano (nacional) sino también a nivel europeo.

- Es necesario contar con información completa no solo sobre los resultados de los estudios clínicos y el nivel académico científico, sino también a nivel internacional. Necesitamos tener una imagen completa del valor de un medicamento, los riesgos y beneficios que cada medicamento puede brindar, de una manera comparable.

- Parte de la financiación de los medicamentos proviene de las inversiones realizadas por cada Estado miembro; por lo tanto, contribuimos al desarrollo de este mercado y somos partes interesadas importantes. Debemos poder tener un panorama completo.

- Necesitamos un equilibrio más apropiado en términos de simetría de la información. Todos creemos en tener un mercado farmacéutico competitivo a nivel global, y sin transparencia, nunca podremos lograr este objetivo.

- Las cláusulas de confidencialidad cubren alrededor del 57% a casi el 60% de todos los medicamentos hospitalarios. Es imposible seguir funcionando como lo estamos haciendo.

Manlio Di Stefano, Subsecretario de Estado, Ministerio Italiano de Asuntos Exteriores

- El Ministerio de Relaciones Exteriores está disponible para este tema de importancia y ya ha activado toda su red diplomática con la Misión Permanente de las Naciones Unidas en Ginebra. Pero ahora será muy importante hacer una divulgación en otros países.

- Hablamos sobre el derecho a la salud, pero no tenemos la garantía de que se respete el derecho al acceso. Algunas veces también lo damos por sentado, porque nacimos y crecimos en un país que tiene un sistema de salud. Estamos protegidos; habiendo visto una gran parte del resto del mundo [como diplomático], creo que hay que implementar una apertura que incluya los ciudadanos.

- Acceso básico a las medicinas una de las esencias de un sistema de salud. Vi con mis propios ojos [mientras trabajaba como diplomático] en el Congo, que era imposible obtener ciertos

medicamentos porque el sistema nacional de atención médica carecía de los recursos económicos.

- Debemos volver a la discusión práctica y concreta de la resolución. Estamos identificando todos los foros posibles para establecer el diálogo, sobre todo con el apoyo de un gobierno que pone los derechos humanos en el centro. Tenemos la oportunidad hoy, a través de la resolución que la ministro presentó al Director General de la OMS a principios de febrero, para actuar como catalizadores de estos temas que los sentimos tan sinceramente y alcanzar algunos resultados concretos.

EE UU y Canadá

Canadá va a crear una agencia nacional de medicamentos para ayudar a reducir su costo (*Canada to create national drug agency to help cut cost of medicines*)

David Ljunggren

Reuters, 19 de marzo de 2019

<https://www.reuters.com/article/us-canada-budget-pharmaceuticals/canada-to-create-national-drug-agency-to-cut-cost-of-medicines-idUSKCN1R02LW?feedType=RSS&feedName=healthNews>

Traducido por Salud y Fármacos

Canadá creará una Agencia Nacional de Medicamentos para ayudar a reducir el costo de los fármacos de venta con receta. Esto es parte de un plan para ampliar el programa de salud financiado por el estado, dijo el martes el Ministerio de Finanzas al presentar su presupuesto.

A diferencia de otros países con atención médica universal, Canadá no cubre los medicamentos de venta con receta, lo que hace que la mayoría de los canadienses dependan de una combinación de planes de seguros públicos y privados.

En Canadá, el gasto en medicamentos de venta con receta ha subido a C\$33.700 millones (US\$25.300 millones) en 2018 comparado con C\$2.600 millones en 1985 y, en la elección en octubre, la promesa de aumentar la cobertura de medicamentos se convertirá en un elemento importante para los gobernantes liberales.

Los medicamentos de marca cuestan, en promedio, 20% más en Canadá que en otras economías avanzadas, y alrededor del 20% de los canadienses no tienen seguro o tienen un seguro insuficiente, dice Ottawa.

La nueva Agencia de Medicamentos de Canadá "adoptará un enfoque coordinado para evaluar la efectividad de los medicamentos y negociar los precios de los medicamentos de venta con receta", lo que a largo plazo podría ayudar a reducir el costo de los medicamentos en hasta C\$3.000 millones anuales, según el presupuesto.

La agencia, que no está programada para comenzar a trabajar hasta el año fiscal 2022-23, evaluará la efectividad de los nuevos medicamentos, negociará los precios y recomendará qué medicamentos representan la mejor relación calidad-precio.

"Estas medidas por sí solas no cerrarán completamente la brecha para las personas que necesitan medicamentos de venta con receta y no pueden pagarlos". Pero sí son primeros pasos importantes para lograr un sistema que ayude a todos los canadienses a obtener los medicamentos que necesitan", dijo el ministro de Finanzas Bill Morneau en su discurso sobre el presupuesto.

Innovative Medicines Canada, el principal grupo de presión de las empresas innovadoras, dijo que agradecería cualquier cambio para simplificar lo que denominó un proceso de regulación de medicamentos muy complejo, pero agregó que no estaba claro dónde planeaba el gobierno hacer un ahorro anual de C\$3.000 millones.

"La industria es muy consciente del problema de la sostenibilidad en los costos de los medicamentos. ... Creo que habrá muy buenas discusiones durante las próximas semanas y meses", dijo por teléfono la presidenta del grupo, Pamela Fralick.

Ottawa también creará una estrategia nacional para mejorar el acceso a medicamentos de alto costo para enfermedades raras, invirtiendo hasta C\$1.000 millones durante dos años a partir del año fiscal 2022-23.

Ámbito de las negociaciones

La Asociación Canadiense de Seguros de Vida y Salud dijo que estaba cautelosamente optimista por estas medidas.

"Creemos que les deja margen para que negocien en nombre de todos los canadienses, lo que incluye tanto a empresas privadas como públicas que financian medicamentos", dijo por teléfono el presidente ejecutivo Stephen Frank, y agregó que no estaba muy preocupado por el tiempo que tomará establecer la agencia.

Reuters informó a fines de enero que el gobierno estaba a punto de presentar una ampliación limitada del sistema de atención en salud para ayudar a cubrir el costo de los medicamentos.

Un alto funcionario del gobierno, que solicitó el anonimato dada la sensibilidad de la situación, dijo que durante la campaña electoral el partido Liberal daría a conocer más planes para enfrentarse a los altos precios de los medicamentos.

El funcionario agregó que dichos planes dependerán en parte del informe final de un consejo asesor canadiense que está estudiando la cobertura de medicamentos de venta con receta, que debe presentarse en agosto.

EE UU. **Hay que revisar la ley de medicamentos huérfanos** *Salud y Fármacos*, 12 de abril de 2019

El Congreso de EE UU aprobó la ley de medicamentos huérfanos en 1983 para incentivar a la industria farmacéutica a producir medicamentos para tratar enfermedades que afectan a un número reducido de pacientes (menos de 200.000). Los incentivos consistieron en subsidios a la investigación, mayor protección de patentes, y ventajas fiscales; y han logrado que desde que se aprobó la ley hasta agosto de 2018 la FDA permitiera la comercialización de 503 medicamentos, dicen Thomas y Caplan en un artículo reciente [1].

Según Thomas y Caplan, la ley ha logrado que se desarrollen terapias para enfermedades raras, pero podría haber tenido un impacto negativo en el mercado de los medicamentos y la integridad del sistema de aprobación de productos nuevos. Los incentivos han sido tan atractivos, y el proceso habitual de aprobación de un medicamento nuevo es tan oneroso, que la industria se ha volcado, de forma desproporcionada, a producir medicamentos para enfermedades huérfanas. Las enfermedades huérfanas afectan a menos del 10% de la población y sin embargo, en 2015 y 2016, 45% (30 de 65) de los productos aprobados por la FDA fueron para este tipo de enfermedades.

Según la ley, para la aprobación de medicamentos huérfanos no se requieren ensayos clínicos aleatorizados con grandes muestras. Como media, entre 2005 y 2012 la muestra de pacientes en los ensayos clínicos con productos huérfanos fue de 98, mientras que, durante el mismo periodo, para las enfermedades que no llevan esta designación fue de 294. Además, en el caso de las enfermedades huérfanas era menos probable que el ensayo fuera aleatorizado.

Por otra parte, la falta de competencia facilita que la industria imponga altos precios para los medicamentos huérfanos. Por ejemplo, el Ravicti, para tratar un problema del ciclo de la urea, cuesta US\$793.000 por paciente por año. Es decir, que las compañías logran devengar grandes beneficios por la venta de estos productos. Las 10 terapias huérfanas de mayores ventas generaron más de US\$1.000 millones para su productor, que es el umbral a partir del cual se consideran blockbusters. En general, la industria de medicamentos huérfanos generó US\$125.000 millones en ventas en 2017, que representa el 16% del mercado de medicamentos. Se estima que, en el 2024, los medicamentos huérfanos representarán casi el 22% del mercado. Estos ingresos no tienen en cuenta los incentivos fiscales y de extensión de patentes.

Thomas y Caplan [1] dicen que el incremento de la medicina personalizada obliga a que el Congreso revise la ley. El énfasis en medicina molecular hace que la diferencia entre enfermedades huérfanas y no huérfanas se vaya difuminando. Ahora, por ejemplo, los cánceres se están subdividiendo según las mutaciones genéticas subyacentes, y lo que antes se tildaba como Parkinson, ahora sabemos que son cinco enfermedades

diferentes, condicionadas por mutaciones genéticas distintas. Todo esto implica que probablemente el número de patologías que se puedan catalogar como enfermedades huérfanas vaya en aumento.

Este cambio tiene implicancias en el funcionamiento de la FDA. Por ejemplo, como habrá menos medicamentos aprobados por la vía habitual, la FDA recibirá menos ingresos de la industria (las tarifas de la industria ahora representan el 69% del presupuesto de la FDA para la aprobación de medicamentos). Además, como los ensayos clínicos de los productos huérfanos son de menor muestra y menos rigurosos, habrá más productos en el mercado con un patrón de seguridad y eficacia incierto.

Dado que las compañías farmacéuticas pueden cobrar cantidades astronómicas por los medicamentos huérfanos, quizás ha llegado el momento de revisar los incentivos existentes. Según los autores, la medicina de precisión obliga a estudiar terapias huérfanas, y por lo tanto estos incentivos ya no son necesarios. Es probable que haya que seguir incentivando la investigación para algunas terapias para enfermedades huérfanas específicas que no han atraído el interés de la industria y que habrá que determinar, pero sin utilizar el número de personas afectadas, como se hace ahora.

Los autores también proponen, que el primer laboratorio que saque un producto para una enfermedad verdaderamente huérfana reciba todos los incentivos existentes, pero que las empresas que saquen el tercer o cuarto producto para la misma patología tengan que utilizar los mecanismos de aprobación que se utilizan rutinariamente para productos no huérfanos. Otra alternativa es controlar los precios de estos medicamentos, sobre todo una vez caduca la patente y no hay competencia genérica.

El Congreso no debería otorgar beneficios financieros ni extender la exclusividad en el mercado para cada medicamento dirigido a una población limitada. Es posible que pronto estos sean los únicos medicamentos disponibles, concluyen Thomas y Caplan.

Referencias

1. Thomas S, Caplan A. The Orphan Drug Act Revisited. *JAMA*. 2019;321(9):833–834. doi:10.1001/jama.2019.0290

EE UU. **Los legisladores del Partido Republicano critican severamente el interés de los demócratas en quitar las patentes a las compañías farmacéuticas** (*GOP lawmakers lambast Democratic push to strip patents from drug companies*)

Lev Facher

Statnews, 7 de marzo de 2019

<https://www.statnews.com/2019/03/07/gop-lawmakers-lambast-democratic-push-to-strip-exclusivity-patents-from-drug-companies/>

Traducido por Salud y Fármacos

Los republicanos marcaron sus límites en los temas relacionados con los precios de los medicamentos, y dos legisladores del Partido Republicano advirtieron enérgicamente que eliminar los monopolios de los fabricantes "socavaría radicalmente la innovación".

El representante Devin Nunes (California), el principal republicano en el subcomité de salud de la Comisión de Medios y Arbitrios de la Cámara, y el representante Kevin Brady (Texas), en una carta dirigida al principal demócrata del subcomité, presentaron las propuestas demócratas como una gran toma del control de la industria por parte del gobierno, incluso cuando otros republicanos han insinuado que están dispuestos a acabar con los monopolios de los medicamentos de alto precio.

"Rechazamos cualquier intento de facultar al gobierno federal a confiscar la propiedad intelectual de un fabricante que rechaza la "mejor oferta" de los burócratas de Washington", escribieron Nunes y Brady.

La carta se publicó antes de una audiencia sobre el precio de los medicamentos que rápidamente se convirtió en un referéndum sobre una propuesta demócrata cada vez más popular: un proyecto de ley para permitir que Medicare negocie los precios de los medicamentos y para quitarles la exclusividad a los fabricantes que no negocian de buena fe.

La carta iba dirigida al Representante Lloyd Doggett (Texas), el demócrata que patrocinó el proyecto de ley y que preside el subcomité de salud en la Comisión de Medios y Arbitrios. Doggett ha argumentado durante mucho tiempo que la disposición de 2003 que prohíbe que el secretario de salud negocie los precios de los medicamentos con los fabricantes impide al gobierno federal lograr ahorros sustanciales.

El proyecto de ley de Doggett se ha convertido en un punto de fricción para los demócratas, que apoyan ampliamente el concepto de que Medicare negocie los precios de los medicamentos, pero están más divididos en usar la amenaza de la "licencia obligatoria" para obligar a los fabricantes de medicamentos a negociar.

Hasta ahora, 118 demócratas de la Cámara de Representantes apoyan el proyecto de ley de Doggett, que no tiene apoyo republicano. Mientras tanto, un puñado de republicanos insinuaron su apoyo para la negociación de Medicare. Solo uno, el representante Francis Rooney (Florida), ha adjuntado su nombre a un proyecto de ley menos agresivo que no incluye amenazas a la propiedad intelectual.

Pero incluso algunos republicanos que han manifestado su determinación de tomar medidas para abaratar los medicamentos, como el senador Chuck Grassley (R-Iowa), presidente del Comité de Finanzas del Senado, siguen oponiéndose a la negociación de Medicare. Muchos republicanos, desde Trump hasta el secretario de salud Alex Azar, hasta miembros del Congreso, han ignorado de manera uniforme o se han opuesto a propuestas como las de Doggett o a un proyecto de ley distinto del senador Bernie Sanders (I-Vt.) que utilizan la propiedad intelectual como elemento de negociación.

Una excepción: la Asociación Nacional de Gobernadores, que es bipartidista y el año pasado aprobó una propuesta de "licencia obligatoria" con un lenguaje similar al de los proyectos de ley de Sanders y Doggett.

Antes de la audiencia, el grupo comercial de la industria

farmacéutica PhRMA lanzó una nueva campaña de marketing titulada "Prescripción para Medicare", argumentando que una legislación como la de Doggett limitaría el acceso de los pacientes a los medicamentos y restringiría la innovación.

Los expertos que apoyan las licencias obligatorias, sin embargo, argumentan que no restringiría el acceso a los medicamentos, y de hecho mejoraría el acceso ya sea al bajar los precios o al permitir que los competidores genéricos produzcan tratamientos de marca caros a un costo menor.

Doggett dijo en una declaración que estaba sorprendido de que los republicanos hubieran rechazado su legislación desde fuera, y que sus colegas del Partido Republicano "no ofrezcan ninguna alternativa para bajar los precios que pagan los estadounidenses" por los medicamentos de alto precio.

"Y en vista de sus objeciones previas, he ofrecido una alternativa llamada licencia competitiva", dijo Doggett. "Lo que el plan permite es que, si la compañía farmacéutica no negocia de buena fe, tiene derecho a un pago justo por los derechos de autor y los derechos de licencia, no se toma de propiedad de nadie, sino que se les hace un pago justo por sus derechos, y luego tienen la opción de usar un recurso judicial si creen que el pago no es justo".

Por separado, la Fundación de Innovación y Tecnología de la Información, un grupo de expertos cuyo directorio incluye a ejecutivos de corporaciones como Apple, Amazon y Microsoft, celebró un evento el jueves para oponerse al uso de los "march-in rights" [1] para bajar los precios de los medicamentos.

Los demócratas han propuesto cada vez más el uso de la autoridad del gobierno federal para confiscar las patentes de las compañías farmacéuticas, alentando efectivamente a los Institutos Nacionales de la Salud a reinterpretar una ley de propiedad intelectual conocida como Bayh-Dole.

1. *March in rights* es una de las disposiciones más polémicas de Bayh-Dole. Permite a la agencia financiadora (en este caso a los NIH que financia la innovación farmacéutica), por iniciativa propia o a solicitud de un tercero, ignorar efectivamente la exclusividad de una patente otorgada en virtud de la ley y otorgar licencias adicionales a otros "solicitantes razonables".

El reembolso de los gastos relacionados con ensayos clínicos podría incentivar la participación de voluntarios

Salud y Fármacos, 29 de abril de 2019

Una serie de cambios legales a nivel estatal (California y Pensilvania, y le van a seguir Texas, Massachusetts y Florida) y federal podrían contribuir a aumentar la participación en los ensayos clínicos al reembolsar a los pacientes por los costos relacionados con el estudio. Estos procesos legislativos han sido liderados por Dana Dornsife, fundadora de la Fundación del Cáncer Lazarex, quien afirma que los reembolsos no son una coerción; y según un artículo reciente [1] está en línea con los cambios del lenguaje en las guías de la FDA de enero de 2018 (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/payment-and-reimbursement-research->

subjects) que eliminaron la preocupación por la coerción o la inducción indebida.

La guía dice: "Pagar a los sujetos de investigación a cambio de su participación es una práctica común y, en general, aceptable". Sin embargo, esta frase parece confusa, una cosa es pagar por participar y otra cosa es reembolsar los gastos de bolsillo, que sí es una práctica frecuente. En algunos casos los investigadores o las CROs (OICs en español), para facilitar el transporte de los pacientes, establecen acuerdos con Lyft o Uber.

La Fundación Lazarex tiene su sede en EE UU y ayuda a los pacientes con cáncer a encontrar ensayos clínicos y les reembolsa los gastos de bolsillo. Uno de sus programas, IMPACT (mejorando el acceso de pacientes a ensayos clínicos oncológicos), ayuda a los pacientes oncológicos en los que ha fracasado el tratamiento estándar a buscar un ensayo clínico que este reclutando pacientes de sus características. Otro de los objetivos es reclutar más minorías y mejorar la retención de los pacientes eliminando las barreras a su participación (como por ejemplo los gastos de transporte).

El programa IMPACT en este momento está financiado parcialmente por la industria farmacéutica, pero se espera que

más compañías contribuyan, y que a finales de este año este totalmente financiado por la industria. Amgen contribuyó US\$2 millones como patrocinador fundador para lanzar el programa en la Universidad de California San Francisco y en el Centro de Cáncer de la Universidad del Sur de California.

A nivel federal, Lazarex y miembros del Congreso lideraron el esfuerzo para incluir en el proyecto de ley fiscal (The House Appropriations Committee Fiscal Year 2019 Labor, Health and Human Services, Education Funding Bill, página 52) una directiva para que el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) adopte "una nueva iniciativa piloto para investigar el impacto de aconsejar a los pacientes y reembolsar los gastos relacionados con su participación en ensayos clínicos oncológicos en la inscripción y retención de pacientes en los ensayos clínicos, el impacto en los pacientes y en los resultados de la investigación, y hacer el estudio para determinar si hay diferencias entre las minorías y los grupos que están infrarrepresentados".

1. Melissa Fassbender. Law to provide reimbursement for clinical trial costs, laying 'a path forward for change' Outsourcing Pharma, 23-Oct-2018 <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2018/10/23/Clinical-trial-related-patient-expenses-to-be-reimbursed-as-part-of-state-and-federal-initiatives>

Asia

Dengvaxia **Filipinas revoca el permiso de comercialización de la vacuna del dengue de Sanofi** (*Philippines revokes Sanofi's product license for dengue vaccine*)
Reuters, 19 de febrero de 2019
<https://www.reuters.com/article/us-sanofi-fr-philippines/philippines-revokes-sanofis-product-license-for-dengue-vaccine-idUSKCN1Q8167?feedType=RSS&feedName=healthNews>
Traducido por Salud y Fármacos

Filipinas ha detenido de forma permanente la venta, distribución y comercialización de la vacuna contra el dengue de Sanofi luego de que el fabricante de medicamentos francés no cumpliera con las solicitudes de los reguladores.

La directora general de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Filipinas (FDAF), Nela Charade Puno, dijo el martes que los certificados de registro de los productos de Dengvaxia fueron revocados debido al "desafío descarado" de Sanofi a las solicitudes de la agencia.

La FDAF dijo que en diciembre pasado Sanofi no había cumplido los requisitos de post comercialización.

Sanofi dijo que no estaba de acuerdo con los hallazgos de la FDAF.

"Sanofi Pasteur está respetuosamente en desacuerdo con las conclusiones expresadas en la orden y considera que la FDA de Filipinas ha tomado esta decisión a pesar de nuestra diligencia,

incluyendo la presentación de documentos sobre los compromisos post-comercialización que ya hemos finalizado, y las actualizaciones periódicas sobre el estado de los estudios post-comercialización" dijo la compañía en un comunicado.

Sanofi, que presentó una moción de reconsideración, dijo que la Agencia no había cuestionado la seguridad y eficacia de Dengvaxia.

El registro del producto se suspendió por primera vez en diciembre de 2017 después de que Sanofi advirtiera que la vacuna contra el dengue, Dengvaxia, en algunos casos, podría empeorar la enfermedad.

A fines de 2017, Sanofi dijo que Dengvaxia podría aumentar el riesgo de dengue grave en niños que nunca habían estado expuestos al virus, lo que provocó dos investigaciones en el Congreso y una investigación criminal en Filipinas, donde 800.000 niños en edad escolar ya habían sido vacunados.

El gobierno gastó Pfi3.500 millones (US\$67 millones) en un programa público de inmunización con Dengvaxia en 2016 para reducir los 200.000 casos de dengue que se reportan cada año.

Michelle Lapuz, oficial a cargo del departamento legal de la FDAF, dijo que Sanofi puede volver a solicitar un permiso de comercialización, pero la solicitud de la compañía sería "tratada como de alto riesgo" dado su historial de incumplimiento.

India quita los precios máximos de los medicamentos innovadores y huérfanos; gran estímulo para Big Pharma

(India lifts price caps on innovative and orphan drugs; major fillip for Big Pharma)

<https://www.thepharmaletter.com/article/india-lifts-price-caps-on-innovative-and-orphan-drugs>

Traducido por Salud y Fármacos

El gobierno de India ha decidido no interferir con el precio de los medicamentos nuevos. La legislación anunciada el 4 de enero de 2019 eliminará las restricciones a los precios de los medicamentos nuevos e innovadores desarrollados por las compañías farmacéuticas extranjeras durante los primeros cinco años, informa el corresponsal de The Pharma Letter en India.

En una cláusula adicional, la notificación del gobierno establece que las disposiciones de la Orden de Control de Precios de Medicamentos (DPCO) de 2013 no se aplicarán a los medicamentos para tratar enfermedades huérfanas según lo decidido por el Ministerio de Salud y Bienestar Familiar.

Esta política tiene como objetivo facilitar el acceso de los pacientes indios a medicamentos que actualmente solo están disponibles fuera del país. Estos incluyen a los medicamentos huérfanos que se usan para tratar afecciones médicas raras.

El control de los precios de los medicamentos ha sido una fuente de gran preocupación para Big Pharma, que ha mantenido en repetidas ocasiones que los precios máximos de los medicamentos, tal como se establecen en India, aunque responden a una perspectiva de interés público, pueden frenar el crecimiento de la industria.

Las multinacionales también han dicho que el control de precios podría limitar la disponibilidad al público en general de los nuevos medicamentos.

En los tribunales hay varios litigios pendientes sobre el tema; los grupos de pacientes se quejan de los altos costos de los medicamentos y la necesidad de que el gobierno logre que los medicamentos que son muy costosos para los problemas de salud que amenazan la vida sean más asequibles para el público en general.

Los medicamentos huérfanos como Myozyme (alglucosidasa alfa) y Fabrazyme (agalsidasa beta), ambos de Genzyme, que se usan en el tratamiento de enfermedades genéticas raras, se encuentran entre una gran cantidad de medicamentos que deben mantenerse fuera del control de precios.

El Departamento de Productos Farmacéuticos, dependiente del Ministerio de Productos Químicos y Fertilizantes, ha estado tratando de introducir enmiendas en el DPCO 2013.

En un intento por incentivar la innovación, la nueva notificación del gobierno de India dice que los nuevos medicamentos patentados en virtud de la Ley de Patentes de India estarán exentos de control de precios durante cinco años a partir de la fecha de su comercialización.

El DPCO fija los precios de los medicamentos que figuran en el formulario y controla los precios máximos de ventas de todos los

medicamentos, incluyendo todas las formulaciones no incluidas en el formulario.

Costos crecientes

Con el fin de lograr que los medicamentos sean más asequibles y accesibles para los pacientes, la Autoridad Nacional de Precios Farmacéuticos (*National Pharmaceutical Pricing Authority o NPPA, por sus siglas en inglés*) ha estado limitando el precio de los medicamentos esenciales, lo que ha creado un gran revuelo en el sector farmacéutico, y muchos fabricantes de medicamentos han experimentado un impacto en sus márgenes de ganancia.

Los funcionarios dicen que la parte más desafiante en la lucha contra las enfermedades huérfanas es el acceso a un tratamiento asequible. Los precios suelen ser muy altos, con un costo anual de hasta US\$400.000.

La mayoría de estos medicamentos rara vez están disponibles en India, y los pacientes indios que padecen enfermedades raras tienen que importarlos directamente.

Los precios tienden a variar, añadieron los funcionarios. Por ejemplo, el costo del tratamiento con terapias de reemplazo de enzimas puede alcanzar más de US\$150.000 por tratamiento anual. Los funcionarios agregan que la asequibilidad de los medicamentos huérfanos se ha convertido en un problema importante para los financiadores y, por lo tanto, es un fuerte impulso de las tensiones entre las diferentes partes interesadas.

El alto costo de otros medicamentos también ha sido problema. La ansiedad es un síntoma común que se observa en diversos trastornos psiquiátricos, como la fobia, el trastorno obsesivo-compulsivo y el pánico, por los cuales se prescriben comúnmente medicamentos ansiolíticos. Un estudio destinado a evaluar la variación de precios entre las diferentes marcas de ansiolíticos en India, reveló una gran variedad en los precios.

Se analizaron 26 formulaciones con un solo fármaco, y se observó una variación porcentual máxima en los precios de diazepam (5 mg) 371,42%, seguido de clonazepam (0,5 mg) 350%, lorazepam (1 mg) 328,57%, alprazolam (0,25 mg) 320% y clobazam (20 mg) 318,18%.

Entre las siete formulaciones farmacológicas de las combinaciones analizadas, se observó una variación porcentual máxima en los precios con la combinación de clordiazepóxido + amitriptilina (10 + 25 mg) 230,07%, seguida de trifluperazina + trihexifenidilo (5 + 2 mg) 150%.

Los funcionarios también citaron informes internos al Ministerio de Salud que muestran que ha habido una disminución en la I + D, lo que resulta en menos medicamentos nuevos en la India. Después de la DPCO 2013, el número promedio de nuevas moléculas comercializadas ha disminuido, lo que también indica un aumento en la concentración y una reducción de la intensidad competitiva.

Necesidad doméstica

Aunque la nueva legislación proporciona un importante impulso a las multinacionales que operan en India, el gobierno también ha decidido dar preferencia en las compras públicas a los medicamentos de producción nacional.

Con el objetivo de impulsar "Producido en India" en el sector farmacéutico, el Departamento de Productos Farmacéuticos (DoP) ha notificado otra política.

En los programas de compras públicas en el sector farmacéutico se otorgará preferencia a los medicamentos de producción nacional con un mínimo de 75% de contenido local en el año fiscal en curso, que aumentará hasta el 90% para 2023-25, dijo el DoP en una notificación.

Es probable que la medida beneficie a las micro, pequeñas y medianas empresas (MIPYME) del sector farmacéutico.

El Departamento de Política y Promoción Industrial (*Department of Industrial Policy and Promotion DIPP*) identificó a DoP como el departamento central para implementar las disposiciones relacionadas con bienes, servicios u obras relacionadas con el sector farmacéutico en la promoción de "Fabricación en India".

El DoP dijo que para las formulaciones que no se fabrican en India, el contenido local mínimo será del 10% en 2018-19.

Un mandato del DoP dijo que esto aumentaría hasta un 15% en 2019-21, un 20% en 2021-23 y hasta un 30% en 2023-25 para las formulaciones no fabricadas en el país.

El DoP además dijo que "la preferencia de compra se aplica a todas las entidades contratantes del gobierno que utilicen proveedores locales de formulaciones farmacéuticas en diversas dosis".

Los altos precios de los medicamentos han sido un problema no solo en India, donde un nuevo informe que sugiere que, en 2019, se mantendrá la presión de los reguladores, los pacientes, los políticos y los financiadores sobre los precios de los medicamentos y se anticipan tácticas de negociación agresivas para abaratarlos.

África

Los líderes de la Unión Africana adoptan el Tratado para el establecimiento de la Agencia de Medicina Africana (AMA) (*African Union leaders adopt the Treaty for the establishment of the African Medicine Agency [AMA]*)

Dirección de Información y Comunicación de la Unión Africana
Comunicado de Prensa N°10/32 AU SUMMIT

African Union, 11 de febrero de 2019

Traducido por Salud y Fármacos

Los dirigentes de los gobiernos y estados de la Unión Africana, adoptaron un tratado para establecer la Agencia Africana de Medicamentos (African Medicine Agency AMA) durante la 32 Sesión Ordinaria de la Asamblea el 11 de febrero de 2019 en Addis Adaba, Etiopía.

Una vez ratificada por los estados miembros, la AMA será la agencia reguladora del continente. Sus funciones serán: proveer liderazgo para asegurar que los sistemas de la región que gobiernan la regulación de los medicamentos y productos farmacéuticos del continente africano están armonizados y fortalecidos.

La Agencia regulará el acceso seguro, eficaz, a medicamentos esenciales y tecnologías de la salud de buena calidad y asequibles. AMA ejecutará su trabajo a través de una coordinación de los sistemas regulatorios existentes, fortaleciendo y armonizando los esfuerzos de AUC, las organizaciones regionales de salud, y los estados miembros.

AMA se establecerá una vez que los 15 estados miembros de AUC ratifiquen el Tratado.

Organismos Internacionales

ICH. Tomando control de los límites de tolerancia en la calidad de los ensayos clínicos (*Taking control of quality tolerance limits in clinical trials*)

Steve Whittaker, The Avoca Group

Clinical Leader, 8 de enero de 2019

<https://www.clinicalleader.com/doc/taking-control-of-quality-tolerance-limits-in-clinical-trials-0001>

Traducido por Salud y Fármacos

Las regulaciones de El Consejo Internacional de Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH) E6 (R2) han generado un gran revuelo en la industria por los nuevos requisitos sobre los límites de tolerancia de la calidad (QTL) de los ensayos clínicos según las buenas prácticas clínicas (BPC). Históricamente, se han requerido QTLs para las actividades de buenas prácticas de fabricación (GMP), y se han establecido límites que si se alcanzan detonan la adopción de medidas

importantes para garantizar que el producto fabricado alcanza los estándares de calidad y facilidad de uso.

Ahora que los reguladores utilizan la misma terminología para las BPC de los ensayos clínicos, ¿qué se espera realmente? ICH E6 (R2) describe en la Sección 5.0.4: "El Patrocinador debe decidir qué riesgos reducir y / o cuáles aceptar. La estrategia utilizada para reducir el riesgo a un nivel aceptable debe ser proporcional a la importancia del riesgo ... Se deben establecer los límites de tolerancia de calidad, teniendo en cuenta las características médicas y estadísticas de las variables, así como el diseño estadístico del ensayo, para identificar problemas sistemáticos que puedan afectar la seguridad del sujeto o la confiabilidad de los resultados de los ensayos. La detección de desviaciones de los límites de tolerancia de calidad predefinidos debe desencadenar una evaluación para determinar si hay que tomar medidas". Además, la Sección 5.0.7 de ICH E6 (R2) establece que el patrocinador debe resumir en el informe del

estudio clínico (CSR) las desviaciones importantes de los QTL predefinidos y las medidas correctivas adoptadas.

Antes de poder aplicar efectivamente los QTL a los ensayos clínicos, es importante comprender sus características únicas en relación con la terminología histórica estándar de la industria, como, por ejemplo, las métricas de los ensayos clínicos, los indicadores clave (por ejemplo, los indicadores clave de rendimiento, los indicadores clave de calidad, los indicadores clave de riesgo), parámetros, objetivos y umbrales.

Las métricas son mediciones de datos que pueden aplicarse a numerosas categorías, incluyendo los plazos operativos, la calidad del producto, los costos, los parámetros científicos o médicos definidos en los protocolos y muchos otros factores. Los indicadores clave son los indicadores que se consideran importantes en la implementación y el control de un estudio o programa, y pueden estar relacionados con el rendimiento, la calidad o los riesgos. Los umbrales u objetivos clave de los indicadores están diseñados para que sean relativamente sensibles y puedan detectar posibles riesgos o problemas susceptibles de mitigarse o minimizarse. Si se alcanza el umbral del indicador de riesgo, se tiene que adoptar una conducta apropiada.

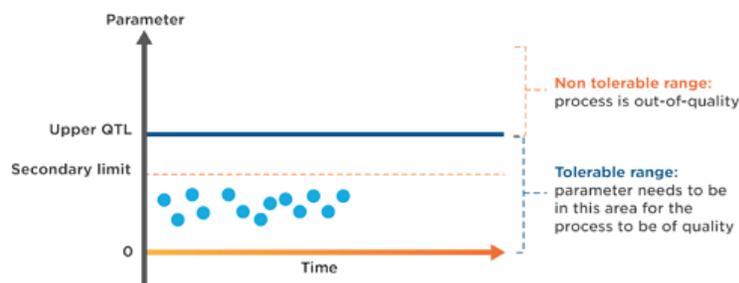
Para fines de este artículo, los QTL se refieren a los requisitos descritos en ICH E6 (R2) y no a definiciones más amplias. La guía establece claramente que los QTL se utilizan "para identificar problemas sistemáticos que pueden afectar la seguridad o la confiabilidad de los resultados de los ensayos". Un QTL es un nivel, punto o valor asociado con un parámetro que cuando se alcanza debe desencadenar una evaluación para determinar si hay un problema, especialmente si la seguridad del sujeto o la integridad de los datos están en riesgo.

Es importante tener en cuenta que los QTL no son parámetros; más bien, son los límites para un parámetro que si en algún momento supera esos límites aceptados puede comprometer la seguridad de los sujetos o la confiabilidad de los resultados de los ensayos. Por lo tanto, dado que ICH E6 (R2) requiere que los QTL se establezcan antes de implementar un protocolo, para que puedan ser monitoreados durante la realización del ensayo, es fundamental definir los parámetros y sus unidades de medida, así como justificar la selección de los parámetros y los límites elegidos [1]. Aunque no se incluyan la totalidad de parámetros para los que se pueda justificar el establecimiento de QTL, los parámetros elegidos categóricamente incluyen frecuentemente aquellos relacionados con la eficacia del protocolo y las medidas de seguridad (medidas de impacto primarias y posiblemente secundarias), así como los criterios de inclusión / exclusión para la retención de pacientes, ya que pueden afectar significativamente la seguridad del paciente o la fiabilidad de los resultados.

Los límites de tolerancia pueden ser de un solo lado, como se muestra en la Figura 1.1, o se pueden establecer límites de tolerancia simétricos a ambos lados o asimétricos de dos lados. Si bien es menos probable, también es posible establecer un QTL de tolerancia cero.

Se pueden establecer límites secundarios para indicar que la métrica del parámetro se aproxima al QTL. Estos límites

secundarios son umbrales elegidos intencionalmente para que el equipo responsable del estudio pueda implementar estrategias y diseñar acciones para mitigar el problema y reducir la probabilidad de que se alcance el QTL. Estos límites secundarios también brindan oportunidades para escalar e informar a las partes interesadas de que importantes parámetros de seguridad de los sujetos o de la integridad de los datos están en riesgo.



Si bien estos conceptos y definiciones pueden ser lógicas y en teoría parecen un tanto sencillas, muchas organizaciones y grupos de investigación generan bastante ansiedad al poner los QTL en práctica. Una de las principales razones tiene que ver con las implicancias de alcanzar el límite de tolerancia durante la realización del ensayo, porque les obliga a tomar acciones formales que pueden incluir la suspensión o cierre del estudio, la retirada de pacientes del tratamiento o incluso determinar que los resultados del estudio no son viables. Durante el diseño del protocolo, el conocimiento científico o médico sobre los riesgos del tratamiento puede no ser del todo conocido. Por lo tanto, puede ser bastante difícil establecer límites confiables que representen la verdadera preocupación por la seguridad del sujeto o el impacto real en la interpretabilidad de los datos.

Esto lleva a cuestionar cuáles son las razones apropiadas para modificar los QTL durante la realización de un ensayo, una vez se ha iniciado el estudio. ¿Es aceptable? Si bien no es ideal, y preferiblemente no se debe hacer con frecuencia, hay razones válidas para ajustar los QTL y/o los parámetros. La información científica o médica limitada sobre un agente terapéutico en desarrollo o una comprensión incompleta del mecanismo de acción puede hacer que las suposiciones iniciales sean incorrectas. En algunos casos, cuando se inicia el ensayo, el número de sujetos requeridos es incierto (como los ensayos para evaluar la dosis máxima tolerada), por lo que los requisitos de retención del sujeto pueden ser desconocidos. La información científica que se recaba durante la implementación de un ensayo clínico ya sea a través de otros estudios clínicos o no clínicos en curso realizados por el patrocinador, por otras empresas o por la academia, puede justificar un cambio en los QTL y, en circunstancias excepcionales, en el parámetro. En algunos casos, cuando existe incertidumbre al determinar los QTL para un parámetro, puede ser apropiado contratar a alguien independiente (por ejemplo, la junta de monitoreo de seguridad de datos (DSMB) para determinar si sería apropiado hacer un ajuste válido.

Las modificaciones válidas a cualquier parámetro asociado con una QTL, o de la propia QTL, durante un ensayo deben justificarse con decisiones documentadas e informarse adecuadamente. Se recomienda que esto se haga a través de

procesos y eventos de control de cambios formales dentro del sistema de gestión de la calidad (SGC) de una organización.

En resumen:

- Los QTL se establecen durante la planificación del ensayo.
- Los QTL detectan si ocurren problemas sistemáticos que pueden afectar la seguridad del sujeto o la confiabilidad de los resultados.
- Cuando se excede un QTL, se activa una evaluación de la desviación.
- Las desviaciones importantes y los parámetros asociados y los QTL se informan en el CSR, junto con las medidas correctivas adoptadas.
- Si se consideran los ajustes a los QTL durante la realización de un ensayo, debe reconocerse que son la excepción y deben estar justificados, documentados e informados.

Referencias:

1. Risk-Based Quality Management: Quality Tolerance Limits and Risk Reporting, TransCelerate BioPharma, Inc.
<http://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2017/09/Risk-Based-Quality-Management.pdf>

OMS. Medicamentos, vacunas y productos sanitarios. Acceso a los medicamentos y las vacunas

Consejo Ejecutivo, EB144/17

144.ª reunión Punto 5.7 del orden del día provisional

Informe del Director General

WHO, 5 de diciembre de 2018

http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB144/B144_17-sp.pdf

1. En mayo de 2018, la 71.ª Asamblea Mundial de la Salud examinó un informe del Director General sobre la escasez mundial de medicamentos y vacunas y el acceso a ellos [1]. El informe se centró en una lista de opciones prioritarias de actuación para su examen por los Estados Miembros e incluyó un informe exhaustivo del Director General sobre el acceso a los medicamentos y vacunas esenciales.
2. Tras examinar el informe, la Asamblea Mundial de la Salud adoptó la decisión WHA71(8), por la que pidió al Director General que, en consulta con los Estados Miembros, elaborase una hoja de ruta para definir la programación de la labor de la OMS en materia de acceso a los medicamentos y las vacunas para el periodo 2019-2023, con las correspondientes actividades, acciones y entregables. La Asamblea Mundial de la Salud también pidió al Director General que presentase dicha hoja de ruta a la consideración de la 72.ª Asamblea Mundial de la Salud por conducto del Consejo Ejecutivo en su 144.ª reunión.
3. En julio de 2018, la Secretaría inició un proceso para consultar a los Estados Miembros, y entre julio y septiembre de ese mismo año se llevó a cabo una consulta en línea a los Estados Miembros sobre el proyecto preliminar de hoja de ruta, recibiendo aportaciones de 62 países. Además, los días 10 y 11 de septiembre se mantuvieron consultas con los Estados Miembros sobre el proyecto preliminar, después de un debate informal con representantes de las Naciones Unidas y otras organizaciones internacionales y agentes no estatales con los que la OMS mantiene relaciones oficiales.

El proyecto de hoja de ruta se actualizó sobre la base de las aportaciones recibidas en estos procesos de consulta; entre otras cosas, se amplió el alcance para abarcar los medicamentos, las vacunas y los productos sanitarios.

4. En el anexo figura el proyecto revisado de la hoja de ruta para el acceso a medicamentos, vacunas y otros productos sanitarios 2019-2023, que se basa en mandatos vigentes de la OMS derivados de las principales resoluciones de la Asamblea Mundial de la Salud de los últimos 10 años en materia de acceso a medicamentos, vacunas y productos sanitarios seguros, eficaces y de calidad y también refleja el 13.º programa mundial de trabajo 2019-2023 [2].

Nota: Puede leer el documento completo en el enlace del encabezado.

Referencias

1. Documento A71/12.
2. En consonancia con lo dispuesto en la resolución WHA69.19 (2016) sobre la “Estrategia mundial de recursos humanos para la salud: personal sanitario 2030”, se llevó a cabo una evaluación de las repercusiones para el personal sanitario del proyecto de planificación de acceso a medicamentos, vacunas y otros productos sanitarios 2019-2023 (véase https://www.who.int/hrh/documents/B144_HRH-links_160119-EMP.pdf, consultado el 16 de enero de 2019).

La OMS insta a que las estrategias de precios no condicionen el acceso a fármacos oncológicos

Nieves Sebastián

ElGlobal.net, 1 de febrero de 2019

<http://www.elglobal.net/industria-farmaceutica/dia-mundial-del-cancer/la-oms-insta-a-que-las-estrategias-de-precios-no-condicionen-el-acceso-a-farmacos-oncologicos-HN1906238>

El cáncer es una de las enfermedades que más casos registra cada año pero, paralelamente, se siguen investigando y desarrollando nuevos medicamentos que contribuyen a mejorar el abordaje de la enfermedad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha emitido un informe en el que pone el foco en el impacto que tiene el precio de estos fármacos sobre la salud pública a nivel global. Si bien este documento subraya el diálogo continuo entre Gobiernos y diferentes agentes de la industria farmacéutica y del sector sanitario para prevenir la enfermedad y conseguir opciones terapéuticas que mejoren las estadísticas de los pacientes oncológicos, el principal problema que se puede observar es la inequidad que hay entre territorios en función de las políticas aplicadas en cada uno, así como de su nivel económico.

Desde la organización llaman la atención además sobre el hecho de que el aumento del gasto en medicamentos contra el cáncer es sensiblemente superior al crecimiento de pacientes en esta enfermedad. Aunque este fenómeno se puede achacar a que cada vez existen más opciones para abordar el cáncer, también estaría relacionado, según la OMS, con el aumento de los precios o con la preferencia de uso de fármacos que tienen un coste mayor.

Estos datos dan a entender que las estrategias seguidas para la fijación de precios de estos medicamentos no se ajustan al cumplimiento de los objetivos políticos y económicos marcados

para cada país. Por ello, los agentes implicados demandan que se cree un sistema en el que se garantice el acceso de los sistemas sanitarios a este tipo de tratamientos y que los pacientes no se vean afectados por este problema.

Sin embargo, a la hora de fijar una estrategia en este sentido, es importante tener en cuenta todas las fases de tratamiento y no sólo el precio de los medicamentos necesarios para el abordaje de la enfermedad. Por ello, a la hora de crear estrategias contra el cáncer también se debería atender a cuestiones como el coste de las infraestructuras, tecnología o recursos humanos.

La relación coste-efectividad debería alzarse entonces como un valor fundamental en esta ecuación y adecuar las estrategias de precios a otras áreas terapéuticas. Desde la OMS también animan a la industria farmacéutica a ajustar las cifras, de tal manera que no se vea comprometida la salud de los pacientes que tienen cáncer, y contribuir por tanto a maximizar el bienestar social.

Por ello, desde la Organización animan a que, a nivel global, se tengan en cuenta todos estos aspectos y se eliminen los posibles comportamientos irregulares que se puedan estar dando en la actualidad en cuanto a precios con el fin de que los tratamientos estén disponibles y sean accesibles para todos aquellos pacientes que lo necesiten.

Para corregir estos problemas, y considerando que, aunque se dé a un mayor nivel no es propio únicamente de los fármacos de esta especialidad, la OMS recomienda seguir estrategias a corto plazo que favorezcan la sostenibilidad del sistema para pacientes tanto de cáncer como de otras enfermedades en las que se puedan detectar estas irregularidades.

Los estados miembros de la OMS piden transparencia, acceso a medicamentos innovadores para el cáncer (*WHO member states call for transparency, access to innovation on cancer drug pricing*)

David Branigan

Health Policy Watch, 30 de enero de 2019

<https://www.healthpolicy-watch.org/who-member-states-call-for-transparency-access-to-innovation-on-cancer-drug-pricing/>

Traducido por Salud y Fármacos

Ayer, en la reunión del Comité Ejecutivo de la OMS celebrada en respuesta a un informe de la OMS publicado recientemente sobre los precios de los medicamentos contra el cáncer, hubo un debate importante. Entre la variedad de perspectivas expresadas, muchos llegaron al consenso de solicitar una mayor transparencia sobre los costos de la investigación y desarrollo (I&D) y un acceso equitativo a medicamentos innovadores contra el cáncer.

La reunión tuvo lugar en el seno de una reunión más amplia del Comité Ejecutivo de la OMS en Ginebra, y se centró en el nuevo informe de la OMS sobre precios de los medicamentos contra el cáncer [1], recientemente publicado por el Departamento de Acceso a Medicamentos, Vacunas y Productos Farmacéuticos de la OMS. El Comité tomó nota del informe, que ahora avanzará a otras etapas.

Acceso a medicamentos, vacunas y productos farmacéuticos
Reporte técnico. Precios de los medicamentos contra el cáncer y su impacto. Un informe técnico amplio en respuesta a la Resolución 70.12 de la Asamblea Mundial de la Salud Párrafo 2.9 sobre las estrategias de fijación de precios y su impacto en la disponibilidad y asequibilidad de los medicamentos para la prevención y el tratamiento del cáncer

La Secretaría destacó que las pautas de tratamiento para el cáncer de cuello uterino se publicarán pronto; las pautas para integrar el manejo del dolor están saliendo esta semana; el informe de salud mundial de este año será sobre el cáncer, y, en respuesta a las solicitudes de algunos estados miembros, la OMS podría organizar una sesión informativa antes de la Asamblea Mundial de la Salud en mayo.

El precio de los medicamentos oncológicos se establece para extraer la "cantidad máxima" de ganancias

El informe encontró que el precio de los medicamentos contra el cáncer es desproporcionadamente más alto que otros tipos de productos farmacéuticos y terapias, y que su precio continúa aumentando a un ritmo rápido y alarmante

También identificó que las compañías farmacéuticas establecen sus precios no en base a los costos de I + D, sino más bien según sus "objetivos comerciales, para extraer la cantidad máxima que el comprador esté dispuesto a pagar por un medicamento", lo que "hace que los medicamentos contra el cáncer sean inasequibles", evitando que se puedan materializar todos los beneficios de los medicamentos".

El informe encontró que "las estrategias que se utilizan para gestionar los precios de los medicamentos oncológicos no han aportado los resultados establecidos en sus objetivos políticos y económicos", y recomienda un conjunto de opciones de políticas para mejorar la asequibilidad y accesibilidad de los medicamentos contra el cáncer:

- "Fortalecer las políticas de precios a nivel nacional y regional;
- Mejorar la eficiencia del gasto en medicamentos oncológicos;
- Mejorar la transparencia en la fijación de precios y de los precios de los medicamentos contra el cáncer;
- Promover la colaboración intersectorial y transfronteriza para el intercambio de información, regulación y compras;
- Gestionar los factores que influirían en la demanda de medicamentos contra el cáncer; y
- Realignar los incentivos para la I + D".

Los Estados miembros piden a la OMS que "operacionalice" políticas opcionales

En la reunión, los estados miembros estuvieron en gran medida de acuerdo con las opciones de políticas que recomendaba el informe, y pidieron a la OMS que trabaje en estrecha colaboración con los estados miembros para garantizar que estas políticas se desarrollan y aplican de manera efectiva a nivel nacional e internacional.

Algunos estados también identificaron la aplicabilidad más amplia de los hallazgos del informe, más allá de los medicamentos oncológicos, y la importancia de contextualizar el tema de los precios de los medicamentos dentro de los sistemas de salud más amplios.

Brasil señaló que las conclusiones del informe pueden aplicarse a muchos otros tipos de enfermedades. Mientras tanto, Alemania dijo que es importante que los problemas de acceso no se limiten a la fijación de los precios de los medicamentos, sino que se aborden como parte de un sistema de salud más amplio, que incluya el acceso a pruebas de diagnóstico.

Después, Australia preguntó a la OMS cómo se "operacionalizarían" estas opciones de políticas, particularmente la coordinación entre los países.

Con respecto a los hallazgos del informe sobre el precio de los medicamentos oncológicos, muchos estados miembros criticaron la actual falta de transparencia en el sector farmacéutico y pidieron transparencia en los costos de investigación y desarrollo, como corresponde a la "buena gobernanza".

Italia pidió una acción internacional para aumentar la transparencia en los costos de investigación y desarrollo, y para que la OMS desempeñe un papel más importante en este sentido. Mientras tanto, España señaló que esta falta de transparencia afecta el acceso a medicamentos innovadores a todos los países por igual, ya sean de ingresos bajos, medios o altos.

Portugal declaró que la transparencia es un "valor fundamental de las sociedades democráticas modernas" y una cuestión de "buen gobierno", añadiendo que la falta de transparencia puede facilitar la corrupción. Además, Portugal cuestionó si los consumidores pagan dos veces por medicamentos, debido a las grandes inversiones del sector público en el desarrollo de medicamentos.

En nombre de los pequeños estados insulares, Fiji pidió el desarrollo de mejores mecanismos de adquisición regional para negociar precios más bajos a través de economías de escala. Esta convocatoria de contratación colectiva fue también reiterada por Perú.

Sudán describió la falta de asequibilidad de los medicamentos como una "crisis global" que impide que los países fortalezcan los sistemas de salud, e instó a la OMS a ampliar el apoyo técnico para identificar las opciones de políticas que sean más apropiadas para que la región pueda enfrentar este reto.

EE UU y la industria farmacéutica criticaron el informe de precios de medicamentos contra el cáncer

El informe fue criticado por la industria farmacéutica innovadora, la cual dijo que no fue consultada en la preparación del informe (IPW, Health & IP, 23 de enero de 2019), un punto que EE UU planteó en la reunión. La industria también expresó su preocupación por los hallazgos del informe.

Mariângela Batista Galvão Simão, subdirectora general de Acceso a Medicamentos, Vacunas y Productos Farmacéuticos de la OMS, respondió en la reunión que no se consultó a la industria durante la preparación del informe para garantizar que no hubiera conflictos de interés. Simão señaló que el informe fue preparado por una serie de expertos y asesores, y que había pasado por una serie de revisiones.

Además, agregó que el informe se basó en información de dominio público, pero que hubiera sido valioso que los investigadores hubieran podido acceder directamente a la información de las compañías farmacéuticas, como por ejemplo a los costos de investigación y desarrollo. Después extendió una invitación a las compañías farmacéuticas para que proporcionen esta información para incluirla en un anexo al informe.

En la reunión, EE UU, junto con la Federación Internacional de Fabricantes y Asociaciones de Productos Farmacéuticos (IFPMA, por sus siglas en inglés) fueron los más críticos del informe de la OMS sobre los precios de los medicamentos oncológicos.

EE UU dijo que "aprecia" el análisis de la OMS de los problemas relacionados con los medicamentos contra el cáncer y apoya las opciones de políticas, que incluyen aumentar la competencia, promover los genéricos y biosimilares y fortalecer los sistemas regulatorios. Sin embargo, EE UU dijo que no puede apoyar políticas que incluyan el uso de flexibilidades en el Acuerdo de la Organización Mundial del Comercio sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC) o el aumento de la transparencia en los costos de I + D, ya que estos "temas complejos requieren una mayor consideración de sus aspectos económicos, salud pública e innovación".

EE UU cuestionó la integridad del informe de precios de medicamentos contra el cáncer, citando la falta de participación de la industria farmacéutica en su preparación.

El IFPMA estuvo de acuerdo y también declaró que la evaluación del informe "no reflejaba el valor económico completo de estas innovaciones para la sociedad".

Junto con EE UU, IFPMA afirmó que el informe sobreestimó el retorno de la inversión farmacéutica por las "limitaciones" en su metodología, citando un informe de Deloitte de 2018 [2] que encontró que el retorno a la inversión farmacéutica era mucho menor.

En respuesta a las afirmaciones de que la metodología era defectuosa, Simão explicó que el informe de la OMS fue escrito por 26 expertos, que había sido revisado por expertos y que se basaba en observación directa. El informe de Deloitte, dijo, se basa más bien en estimaciones pronosticadas de ingresos futuros para un número limitado de compañías, y no es específico para los medicamentos oncológicos que están en el informe de la OMS. "No podemos comparar" dos estudios diferentes, dijo, y los informes de la OMS son "más sólidos" que las previsiones, y este informe de la OMS se realizó "meticulosamente".

"La observación directa", dijo, "es más precisa que la previsión".

La sociedad civil defiende el uso de las flexibilidades del Acuerdo sobre los ADPIC y pide la desvinculación

Los grupos de la sociedad civil reiteraron la solicitud de los estados miembros de mayor transparencia en los costos de investigación y desarrollo, y un acceso más equitativo a medicamentos innovadores contra el cáncer. Además, también expresaron un fuerte apoyo para abordar los altos precios de los medicamentos desvinculando el costo de la I + D del precio de

los medicamentos, y haciendo un uso integral de las flexibilidades del Acuerdo sobre los ADPIC.

Oxfam señaló que "el cáncer no distingue entre ricos o pobres, pero el precio de los medicamentos sí lo hace", y que "el mundo no puede esperar más para que las personas con cáncer puedan acceder a los medicamentos que podrían salvar sus vidas".

El Medicines Patent Pool (MPP) invitó a las compañías farmacéuticas a asociarse con el MPP y a transferir voluntariamente las licencias de medicamentos prioritarios contra el cáncer para permitir la competencia de genéricos y ampliar el acceso.

Knowledge Ecology International (KEI) dijo que el tema de los altos precios de los medicamentos está relacionado con el hecho de que "los incentivos para invertir en I&D están vinculados a los precios", y que "esto crea un conflicto, o una incoherencia en las políticas, entre el acceso y la asequibilidad por un lado y la innovación por el otro".

Luego, KEI pidió "desvincular progresivamente los incentivos de investigación y desarrollo de los precios para que los esfuerzos por mejorar la asequibilidad de los tratamientos contra el cáncer no entren en conflicto con los objetivos de innovación", e invitó a la OMS a organizar una reunión para explorar la viabilidad de la desconexión.

Health Action International hizo hincapié en que el uso de los derechos que otorgan los ADPIC es "legítimo, apropiado y está disponible para todos los países". Junto con Medicus Mundi International, solicitaron a la OMS que apoye a los estados miembros para que utilicen el derecho que les otorgan las flexibilidades de los ADPIC y "no se dejen presionar políticamente" para evitar el uso esos derechos.

Mientras tanto, la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC) destacó que el precio asequible de los medicamentos será un "pilar" importante para lograr la cobertura universal en salud (UHC) y los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS).

Médicos Sin Fronteras (MSF, Médicos Sin Fronteras) concluyó su declaración al pedir a los estados miembros y a la OMS que prioricen este trabajo y que acudan a la Asamblea Mundial de la Salud "para decidir cómo enfrentarse con estos obstáculos".

Nota de Salud y Fármacos. Además, la OMS también ha publicado un informe del director general sobre los precios de los antineoplásicos y está disponible en español en:

http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB144/B144_18-sp.pdf
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277190/9789241515115-eng.pdf?ua=1>

1. El informe técnico sobre los precios de los medicamentos oncológicos y su impacto solo está disponible en inglés en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/277190> La referencia es World Health Organization. (2018). Technical report: pricing of cancer medicines and its impacts: a comprehensive technical report for the World Health Assembly Resolution 70.12: operative paragraph 2.9 on pricing approaches and their impacts on availability and affordability of medicines for the prevention and treatment of cancer. World Health Organization. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

2. Deloitte. Embracing the future of work to unlock R&D productivity. Measuring the return from pharmaceutical innovation, 2018.

<https://www2.deloitte.com/uk/en/pages/life-sciences-and-healthcare/articles/measuring-return-from-pharmaceutical-innovation.html>

La agencia de salud global ha anunciado reformas drásticas. Los críticos dicen que no son bastante drásticas (*The planet's premier health agency has announced drastic reforms. Critics say they aren't drastic enough*)

Kai Kupferschmidt

Science Magazine, 12 de marzo de 2019

<https://www.sciencemag.org/news/2019/03/planet-s-premier-health-agency-has-announced-drastic-reforms-critics-say-they-arent>

Traducido por Salud y Fármacos

La semana pasada, durante un discurso, Tedros Adhanom Ghebreyesus recordó los carteles sobre la viruela que había visto cuando era niño en su ciudad natal, Asmara, en lo que hoy es Eritrea. "Recuerdo haber escuchado que una organización llamada Organización Mundial de la Salud [OMS] estaba tratando de liberar al mundo de esta aterradora enfermedad, una vacuna a la vez", dijo. Mucho ha cambiado desde entonces. La viruela fue vencida; Tedros, que es etíope, es el primer jefe africano de la OMS; y con una serie de reformas que mencionó en el mismo discurso, está tratando de renovar a la organización.

Los cambios apuntan a traer más talento a la OMS y mejorar la coordinación entre su sede en Ginebra, Suiza, y las seis oficinas regionales. Pero algunos observadores dicen que la agenda de Tedros no aborda los problemas de siempre, incluyendo la escasez crónica de dinero, poco poder sobre cómo gastarlo y la implacable independencia de las oficinas regionales. "Los principales problemas de la OMS no se resuelven con esta reforma", dice Lawrence Gostin, director del Instituto O'Neill de Derecho y Salud Nacional y Global en la Universidad de Georgetown en Washington, D.C.

Fundada en 1948 como agencia de las Naciones Unidas para promover la salud pública, la OMS está parcialmente financiada por 194 estados miembros, pero la mayor parte de su presupuesto anual de US\$4.000 millones proviene de donantes, muchos de los cuales destinan sus contribuciones para proyectos específicos. Tedros se convirtió en director general en 2017, sucediendo a Margaret Chan, quien fue muy criticada por su manejo de la epidemia de ébola en África Occidental. En el discurso de la semana pasada, Tedros recordó los nobles y nuevos objetivos establecidos por la OMS el año pasado: asegurar que para 2023: 1.000 millones de personas más se beneficiarán de la cobertura universal de salud, 1.000 millones de personas estarán mejor protegidas de las emergencias sanitarias y 1.000 millones disfrutarán de una mejor salud. Para lograrlo, dijo Tedros, se requerirá "cambiar el ADN de la organización".

La estructura de la oficina central de la OMS cambiará con la creación de nuevos puestos claves. La pediatra india Soumya Swaminathan ha sido nombrada para el nuevo puesto de científico jefe, encargada de asegurarse de que "la OMS anticipa y se mantiene al tanto de los últimos avances científicos", dijo Matshidiso Moeti, director regional de la oficina de la OMS en África en Brazzaville (Como ejemplo mencionó un panel

recientemente establecido sobre la edición de genes). Una nueva división encabezada por Swaminathan albergará un Departamento de Salud Digital para trabajar sobre pautas para temas como la confidencialidad del paciente y grandes bases de datos. Un nuevo director general asistente supervisará la lucha contra las resistencias antimicrobianas.

El Subdirector General Bruce Aylward, quien encabezó un "equipo de transformación" que preparó la reforma, dice que muchos cambios tienen el propósito de "alentar a los mejores y más inteligentes a pensar en la OMS como un lugar en donde quieren trabajar el resto de su vida". Ahora, explica: "La mayoría de las personas que ingresan a la OMS pasan un par de años aquí, o permanecen cuatro años, pero sin una visión de desarrollo profesional bien estructurada". El personal será evaluado cada dos meses en lugar de dos veces al año, y se establecerá una nueva trayectoria profesional para científicos que desean permanecer en áreas técnicas en lugar de convertirse en gerentes. Una nueva Academia de la OMS en Lyon, Francia, entrenará a profesionales de la salud.

El personal de la sede también tendrá que rotar por las oficinas regionales o nacionales en el futuro, lo que, según Gostin, debería hacer que la organización sea más diversa y flexible. "El personal de la OMS ha sido demasiado blanco, demasiado viejo y cómodo, por vivir en Ginebra", dice. Jeremy Youde, un experto en salud global de la Universidad Nacional de Australia en Canberra está de acuerdo en que una mayor movilidad del personal es clave porque "puede ayudar a desarrollar una mayor competencia y comprensión de las condiciones locales".

Youde es cautelosamente optimista sobre los cambios. "Tedros llegó a la posición en un momento en que la OMS necesitaba redescubrir su misión y reafirmar su valor dentro de la comunidad global. "Estos esfuerzos de reforma son una posibilidad tentadora para que la OMS", escribió en un correo electrónico. Pero Gostin dice que los cambios equivalen a "una gran cantidad de reabastecimiento burocrático". El presupuesto anual de la OMS es más pequeño que el de muchos hospitales de EE UU, dice, y los donantes atan las manos de la agencia: "No creo que ninguna organización pueda prosperar con esas limitaciones". Luego está la independencia de las oficinas regionales, que se remonta a la fundación de la OMS y que a menudo se describe como su "defecto de nacimiento. Es difícil ver si la OMS puede ser más eficiente o trabajar de manera más armoniosa sin abordarlo" Youde escribió.

Pero Aylward dice que la reforma comienza a cambiar la dinámica al dividir claramente las competencias. En el pasado, un tema como la seguridad de los alimentos podría ser responsabilidad de una división en Ginebra y otra en una oficina regional, o podría no ser abordado, dice. "Entonces, cuando tienes un problema transmitido por los alimentos, no está claro: ¿quién es el protagonista? ¿Cómo se coordina a través de los niveles?" Ahora, la sede central se centrará en temas como la agenda de investigación y las alianzas globales, mientras deja el trabajo técnico diario a las oficinas regionales.

Hay mucho en juego tanto para la agencia como para Tedros, que tiene un mandato de 5 años. "Tengo mucha curiosidad por ver si estas reformas pueden ser su logro distintivo (o el fracaso, si no

funcionan)", escribió Youde. "Podrían hacer o deshacer el mandato de Tedros".

PNUD, UNITAID y OMS atrapadas en el punto de mira de las grandes farmacéuticas (*UNDP, Unitaid, and WHO caught in Big Pharma's crosshairs*)

KEI, 6 de marzo de 2019

<https://www.keionline.org/29817>

Traducido por Salud y Fármacos

Unitaid y otras organizaciones están promoviendo actos, políticas y prácticas a nivel mundial y en países específicos que las grandes farmacéuticas innovadoras denuncian todos los años, ritualmente, en el "Informe Especial 301" que la Oficina del Representante de Comercio de EE UU (USTR) publica en su revisión anual sobre protección y cumplimiento del estado global de los derechos de propiedad intelectual (IPR), en conformidad con la Sección 182 de la Ley de Comercio de 1974, modificada por la Ley de Comercio y Competitividad Omnibus de 1988 y la Ley de los Acuerdos de la Ronda Uruguay (promulgada en 1994)

No satisfechos con nombrar y avergonzar a los países que considera deficientes en su protección de los derechos de propiedad intelectual, el informe de las grandes industrias innovadoras (PhRMA) para Special 301 que se acaba de publicar (2019) critica a las organizaciones multilaterales y agencias de las Naciones Unidas, incluyendo la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD), la Conferencia de las Naciones Unidas sobre Comercio y Desarrollo (UNCTAD) y Unitaid [Se puede leer el último Special 301 2019 en https://ustr.gov/sites/default/files/2019_Special_301_Report.pdf]

Lo que parece sacar de quicio a PhRMA es la asistencia técnica que la OMS, el PNUD, la UNCTAD y Unitaid ofrecen sobre la utilidad y el uso de las flexibilidades del Acuerdo sobre los ADPIC de la OMC para promover el acceso a los medicamentos y salvaguardar la salud pública.

En palabras de PhRMA: las organizaciones multilaterales que alguna vez sirvieron como custodias del sistema internacional basado en reglas buscan cada vez más socavar e incluso eliminar las protecciones de propiedad intelectual que impulsan y sostienen la innovación biofarmacéutica en EE UU y en todo el mundo. Al reinterpretar los acuerdos internacionales y a través de reuniones, informes, directrices y programas de capacitación, la OMS, el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD), la Conferencia de las Naciones Unidas sobre Comercio y Desarrollo impiden que las innovadoras biofarmacéuticas obtengan y mantengan patentes, puedan proteger los datos de los ensayos que entregan a las agencias reguladoras, y puedan disfrutar de un mercado justo y equitativo.

PhRMA se dirigió específicamente al PNUD y Unitaid por promover criterios estrictos de patentabilidad. En un ataque de rabia, PhRMA describió que el PNUD no parece tener "experiencia especializada en asuntos de propiedad intelectual" en relación a su publicación de 2016, Guidelines for the Examination of Patent Applications relating to Pharmaceuticals. PhRMA apuntó sus tiros para que dieran a Unitaid por financiar a la International Treatment Preparedness Coalition (ITPC),

South Centre y al Third World Network para trabajar en las "flexibilidades y disposiciones de los acuerdos y leyes mundiales de propiedad intelectual para mejorar el acceso a medicamentos asequibles y salvaguardar la salud pública" (Fuente: Unitaid).

Además, continua PhRMA, las organizaciones multilaterales como el PNUD y Unitaid abogan activamente por restringir el uso de las patentes y requerir requisitos adicionales para patentar que son inconsistentes con la práctica internacional. Por ejemplo, el PNUD no parece tener experiencia especializada en asuntos de propiedad intelectual, emitió pautas de examen de patentes en 2016 que, si se cumplieran, evitarían que los innovadores obtengan patentes en muchos tipos de invenciones biofarmacéuticas. De manera similar, Unitaid se asoció con varias organizaciones no gubernamentales en 2018 para lanzar una campaña para erosionar las políticas y leyes de propiedad intelectual a nivel mundial.

En su presentación de 220 páginas, PhRMA solicita la "promoción y fortalecimiento" de coaliciones para apoyar la innovación en foros multilaterales, incluyendo la OMC y la OMPI, señalando que incluso estos foros son vulnerables y pueden llegar a trabajar "de manera inapropiada, enfocándose en las limitaciones y excepciones a los derechos de propiedad intelectual, o incluso buscando activamente socavar e incluso eliminar las protecciones de propiedad intelectual que impulsan la economía de innovación de EE UU".

Todo esto proporciona una base valiosa sobre la cual seguir trabajando en el próximo año y más allá. Fomentar y fortalecer las coaliciones que apoyan la innovación será particularmente importante en las organizaciones multilaterales, como la OMS, la OMPI, la OMC, el PNUD, la UNCTAD y Unitaid, donde el trabajo puede centrarse, inadecuadamente, en las limitaciones y las excepciones a los derechos de la propiedad intelectual, o incluso en intentar activamente socavar e incluso eliminar las protecciones de propiedad intelectual que impulsan la economía de innovación de EE UU. Este es incluso el caso en la OMPI, una organización que se creó para "fomentar la actividad creativa" y para "promover la protección de la propiedad intelectual en todo el mundo".

Si bien PhRMA ha apuntado su mira al trabajo de desarrollo de las instituciones multilaterales, como el PNUD, la UNCTAD, Unitaid, la OMS e incluso la OMPI y la OMC, queda por ver cómo responderá el USTR en su Informe Especial 301 de 2019.

James Love, Director de Knowledge Ecology International, proporcionó el siguiente comentario: PhRMA está tratando de utilizar su inmenso poder e influencia con el Presidente Trump para distorsionar la misión de las agencias de las Naciones Unidas y de los organismos intergubernamentales como Unitaid, en asuntos relacionados con el acceso a medicamentos de miles de millones de personas que viven en países en desarrollo. El presidente Trump debe rechazar esta presión, proveniente de una industria que está "matando y nadie condena" [palabras que usó el mismo Trump refiriéndose a la industria farmacéutica] de manera regular, y se ve a sí misma como un regulador de los gobiernos, no como una industria que debe ser regulada.

Ellen 't Hoen, LLM, PhD, directora de Medicines Law & Policy proporcionó la siguiente respuesta: Uno se pregunta qué tiene

que ganar la industria farmacéutica al perseguir instituciones que hacen tanto por prevenir enfermedades, promover la salud y el acceso a la atención. Hemos visto ataques de las farmacéuticas a las instituciones de salud globales durante décadas. Pero esta vez parecen más deliberados y coordinados.

Diarmaid McDonald, organizadora principal de Just Treatment, proporcionó este comentario: La industria farmacéutica de EE UU persigue a la OMS (y a otros organismos internacionales importantes) por promover vías legales para salvar vidas con medicamentos asequibles. Recuerde, si @PhRMA está enojada con Ud. es que Ud. está haciendo algo bien. A medida que aumenta la presión para frenar los altos precios de los medicamentos que amenazan la atención médica estadounidense, la industria farmacéutica de EE UU, que tiene mucho apoyo del Congreso para frenar esos intentos, y el presidente Trump parecen centrarse no en resolver el problema sino en exportarlo alrededor del mundo. Todo lo que estas importantes instituciones [internacionales] están haciendo es bueno para la salud global y completamente legal, y deben mantenerse firmes y defender a los pacientes contra la agresión [del gobierno] de EE UU y la industria.

Brook K. Baker, analista de política de salud de GAP (Global Access Project) declaró: El gobierno de EE UU no ha esperado a que PhRMA presente su crítica formal en el Special 301 para empezar a ejercer presión sobre las instituciones multilaterales para parar todo el trabajo que apoya la adopción, uso y protección de las flexibilidades para la salud pública que permite la legislación internacional. Estas flexibilidades, negociadas dentro de la Organización Mundial de Comercio y firmadas por EE UU, ofrecen a los países opciones de políticas para rechazar las patentes débiles, negar monopolios sobre los datos de prueba, y permitir la competencia de los genéricos para aumentar el acceso a medicamentos asequibles.

Las activistas de las ONGs conocen la presión secreta que ejerce EE UU sobre el Fondo Mundial para la lucha contra el VIH/SIDA la Tuberculosis y Malaria que financia EE UU, e incluso a Unitaid, a la que no financia. Las "flexibilidades" de las que se queja PhRMA son partes integrales de la negociación internacional del acuerdo de los ADPIC en el que afortunadamente PhRMA no obtuvo todo lo que quería. A PhRMA le gusta pensar que EE UU debe ser su fuerza de ataque para expandir sus grandes ganancias de monopolio y para silenciar a los reformadores de la propiedad intelectual que persiguen fines completamente legales. Con demasiada frecuencia, EE UU sigue las órdenes de PhRMA, su dueño títire, sin tener en cuenta la legalidad de sus esfuerzos o la moralidad de poner a miles de millones de personas sin acceso a medicamentos que les pueden salvar sus vidas.

Katy Athersuch, asesora principal de políticas -innovación médica y acceso de Médicos sin Fronteras, Campaña de Acceso, respondió: el exceso de PhRMA al atacar a las organizaciones multilaterales que tienen el mandato de promover la salud y la vida segura es sorprendente. Leer su documento es imaginar una realidad distópica en la que nunca existió la Declaración de Doha de la OMC de 2001 sobre el Acuerdo sobre los ADPIC y la Salud Pública. El trabajo realizado por UNITAID, la OMS y el PNUD para apoyar a los países en su derecho legal a usar las flexibilidades descritas en el Acuerdo sobre los ADPIC para

garantizar que el derecho a la salud tenga prioridad sobre otros derechos privados es un trabajo esencial para salvar vidas.

Fifa Rahman LLB (Hons), MHL (Ley de salud) (Sydney), PhD Candidato en Comercio Internacional / Propiedad Intelectual, Universidad de Leeds, Miembro de la Junta de ONG, Unitaid, declaró: El Especial 301 en sí mismo es un unilateralismo agresivo que está fuera de línea con los valores internacionalistas y debe ser ignorado. Sobre la base de las quejas que tiene de Unitaid, las flexibilidades de los ADPIC son medidas totalmente legales, como lo atestigua EE UU, ya que es el país que más las utiliza. Unitaid cataliza el acceso a tecnologías y tratamientos médicos asequibles que, a su vez, mejoran la seguridad sanitaria global. No puedo imaginar por qué alguien estaría en contra de la seguridad sanitaria mundial y de comunidades más seguras. Desconfiaría de los comentarios de una organización que está en contra de estos valores, ataca a las agencias mundiales de salud que están haciendo cambios tangibles en el mundo, esconde los costos reales de investigación y desarrollo, y abiertamente infla los precios. No existe ambigüedad legal o moral sobre quién está en el lado correcto en lo que se refiere a de medidas de propiedad intelectual para el acceso a medicamentos.

La Campaña de Acceso de MSF analiza el Acuerdo de Licencia de Medicines Patent Pool con AbbVie para glecaprevir /pibrentasvir (G/P)

(MSF Access Campaign analysis of the MPP Licence Agreement with AbbVie for glecaprevir/pibrentasvir (G/P))

MSF, 11 de marzo de 2019

<https://msfaccess.org/msf-access-campaign-analysis-mpp-licence-agreement-abbvie-glecaprevirpibrentasvir-gp>

Traducido por Salud y Fármacos

El glecaprevir (GLE) y el pibrentasvir (PIB) son compuestos terapéuticos aprobados para el tratamiento de la VHC crónica en adultos. GLE y PIB fueron aprobados por primera vez por la FDA como una combinación a dosis fija en 2017.

Para los pacientes de MSF que actualmente no pueden ser tratados satisfactoriamente con regímenes basados en sofosbuvir, el acceso al régimen de rescate glecaprevir / pibrentasvir (G/P) para ofrecer un tratamiento que salva vidas es esencial; sin embargo, AbbVie aún no ha aceptado solicitudes de adquisición de G/P para proyectos de MSF en países en desarrollo, ni ha proporcionado información sobre cómo acceder a G/P por la vía de "uso compasivo".

Las versiones genéricas asequibles tomarán tiempo en desarrollarse y habrá que esperar hasta que estén disponibles.

Con el fin de abordar las barreras de propiedad intelectual y facilitar la disponibilidad de versiones genéricas asequibles, Medicines Patent Pool (MPP) anunció en noviembre de 2018 un acuerdo de licencia con la compañía farmacéutica originaria AbbVie para glecaprevir / pibrentasvir (G/P).

La licencia MPP-AbbVie está disponible públicamente en el sitio web de MPP, lo que permite hacer un examen exhaustivo de sus términos y condiciones.

La Campaña de Acceso de MSF ahora está compartiendo su análisis, que describe una serie de aspectos desafiantes de la licencia con las partes interesadas y los responsables de decidir sobre políticas

Por ejemplo, esta es la primera vez que una licencia voluntaria entre MPP y una compañía farmacéutica ha escogido a India como país de fabricación exclusiva. Se ha adoptado un enfoque similar con China para las licencias de tenofovir alafenamida (TAF) de Gilead, DTG de ViiV, lopinavir/ritonavir de AbbVie (LPV/r) y atazanavir (ATV) de Bristol-Myers Squibb.

Esta práctica, ahora respaldada y ampliada por los acuerdos de licencia voluntaria del MPP, plantea cuestiones éticas ya que se aprovecha de la capacidad de los países en desarrollo para desarrollar, producir y suministrar medicamentos de calidad y al mismo tiempo prohibir que las compañías de medicamentos genéricos de los países de bajos ingresos puedan satisfacer las necesidades terapéuticas domésticas.

Si bien la licencia AbbVie/MPP tiene algunas características positivas, hay varias deficiencias que se podrían mejorar.

Recomendamos que AbbVie y el MPP revisen la licencia y modifiquen las cláusulas relevantes para:

- Ofrecer mayor claridad sobre la libertad de accionar de los que reciben la licencia de producir el medicamento mientras las solicitudes de patentes siguen pendientes en los países excluidos del territorio de la licencia.
- Ampliar el territorio de la licencia para incluir, como mínimo, a países "solo fabricantes" como India y a otros países de ingresos medios con alta prevalencia de VHC, incluyendo a China.
- Incluir en el acuerdo de licencia las formulaciones inyectables pediátricas y de acción prolongada de G/P, con un territorio ampliado que abarca todos los países de ingresos bajos y medios.
- Poner a disposición del público información desagregada sobre el avance en el registro de medicamentos genéricos producidos bajo la licencia, lo que facilita el monitoreo público y la previsión de adquisiciones.
- Recomendamos que los gobiernos excluidos de las licencias voluntarias (1) revisen la licencia voluntaria junto con el estado de patente de G/P para evaluar su impacto negativo en la competencia y (2) apliquen las flexibilidades de los ADPIC, como por ejemplo, si es necesario una licencia obligatoria para reducir los precios del Tratamiento de VHC en su país.
- Recomendamos que los compradores y los financiadores proporcionen fondos sostenibles a largo plazo para que la sociedad civil impugne las patentes para mejorar el acceso al tratamiento genérico contra el VHC en países que están excluidos del territorio de la licencia.

Nota de Salud y Fármacos: El texto de la licencia está disponible en inglés en el enlace que aparece en el encabezado