

Boletín Fármacos:

Agencias Reguladoras

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



Volumen 25, número 2, mayo 2022



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

Editores

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

Asesor en Regulación

Ricardo Martínez, Argentina

Asesor en Políticas

Eduardo Espinoza, El Salvador
Federico Tobar, Panamá

Corresponsales

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

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

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

Editores Asociados

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

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

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

Índice

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (1)

Noticias sobre el Covid

Molnupavir. Advertencia sobre el molnupiravir a pesar de la luz verde de las agencias reguladoras de medicamentos Maryanne Demasi	1
La decisión sobre cómo adecuar las vacunas covid se tomará de forma coordinada Salud y Fármacos	3
Autorización para uso en emergencia de las vacunas para prevenir la covid-19. Guía para la industria FDA, marzo 2022	3

Regulación Internacional

Ensayos clínicos, medidas indirectas y agencias reguladoras Salud y Fármacos	4
La ICH redacta una guía sobre la extrapolación pediátrica en el desarrollo de medicamentos Joanne S. Eglovitch	5
Opinión: Los reguladores están aprobando medicamentos sin evidencia clara de que funcionen Till Bruckner	6
Las características de las aprobaciones aceleradas difieren entre países Salud y Fármacos	7
¿Ocultaron las compañías farmacéuticas a los reguladores los estudios fallidos de medicamentos para el TDAH? Ashley Bobak	9

América Latina

Regulación de la información sobre la prescripción de medicamentos en América Latina y el Caribe Ramírez-Telles M, Argotti-Rodríguez U.	11
--	----

Europa

Revisión de la legislación farmacéutica europea Rev Prescrire 2022; 31 (235): 83	11
Retrasos importantes en la publicación de los datos clínicos por parte de la Agencia Europea del Medicamento - un estudio transversal. Paludan-Müller AS, Maclean-Nyegaard IR, Munkholm K.	12
Medicamentos de uso humano: lo más destacado de 2021 EMA, 15 de febrero 2022	12
La lucha contra las resistencias antimicrobianas, a debate en la Eurocámara. La EMA presenta un informe sobre la reserva de antimicrobianos para el tratamiento exclusivo en humanos Mónica Gail	13
Entrada en vigor del nuevo reglamento de ensayos clínicos de la Unión Europea Salud y Fármacos	14
El Parlamento Europeo da el 'sí' definitivo a la reforma de la EMA para una mayor vigilancia y transparencia Mónica Gail	16
EMA y PRIME Salud y Fármacos	17
La MHRA publica una guía para la evaluación y supervisión de los riesgos de los ensayos clínicos RAPS, 3 de febrero de 2022	18

EE UU y Canadá

¿Quiere saber si su medicamento es seguro? Health Canada lo ha hecho más difícil Joel Lexchin	19
Los nombres genéricos de los medicamentos aportan información a los médicos, entonces, ¿por qué Health Canada promueve el uso del nombre comercial? Lexchin J, Sud A	20
La renovación de PDUFA Salud y Fármacos	22
El negocio de la salud crece, pero los pacientes no se benefician Salud y Fármacos	34
La pandemia, la FDA y algunas empresas farmacéuticas Salud y Fármacos	35
La FDA accede a revisar un medicamento presionada por una asociación de pacientes Salud y Fármacos	36
Cómo la FDA podría evitar que 2.700 ensayos clínicos acaben siendo inútiles Till Bruckner	37
La FDA debe tomar medidas adicionales para mejorar su programa de inspecciones en el extranjero GAO, enero 2022	38
La FDA aprueba más fármacos que no han demostrado eficacia; ¿cuál es el riesgo para los pacientes? Melody Petersen	39
Desmopresina. El medicamento para tratar la micción nocturna es demasiado peligroso Worst Pills, Best Pills Newsletter, septiembre de 2021	41
Declaración: La FDA debe rechazar el tanezumab como tratamiento para la osteoartritis por sus riesgos inaceptables y su escaso o nulo beneficio Public Citizen, 23 de marzo de 2021	43
Juez obliga a la FDA a cambiar la regulación de productos oftálmicos Salud y Fármacos	44
Desarrollo de medicamentos centrados en el paciente: La FDA finaliza la guía para identificar lo que es importante para los pacientes Joanne S. Eglovitch	44
La FDA publica tres guías para impulsar la competencia de los genéricos y reducir el tiempo necesario para la revisión Michael Mezher	45
Informe del año 2021 sobre la Ciencia y la Investigación a través del programa GDUFA FDA, 7 de marzo de 2022	46
Evaluación beneficio-riesgo de los nuevos medicamentos y productos biológicos FDA, septiembre 2021	47
La FDA divulga borradores de guías sobre la edición del genoma y las terapias con células CAR-T Mary Ellen Schneide	48

África

En vísperas de la cumbre UE-AU, los reguladores de medicamentos africanos reciben un impulso de más de €100 millones del Team Europe y la Fundación Bill y Melinda Gates Bill & Melinda Gates Foundation, 15 de febrero de 2022	50
--	----

Noticias sobre el Covid

Molnupiravir. **Advertencia sobre el molnupiravir a pesar de la luz verde de las agencias reguladoras de medicamentos**
(Warning for molnupiravir despite green-light from drug regulators)

Maryanne Demasi, 27 de marzo de 2022

<https://maryannedemasi.com/publications/f/warning-for-molnupiravir-despite-green-light-from-drug-regulators>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(2)

Tags: Lagevrio, MOVE-OUT, reducir hospitalización, disminuir mortalidad, Ridgeback Biotherapeutics, Merck, MSD, agencias reguladoras, comercialización indebida, desempeño agencias reguladoras, balance riesgo-beneficio, MOVE-IN, cierre prematuro de ensayo clínico

El pasado mes de octubre, investigué la euforia alrededor de un nuevo fármaco antiviral llamado molnupiravir (marca Lagevrio), desarrollado por Ridgeback Biotherapeutics y Merck Sharp & Dohme (MSD) [1].

Se decía que iba a ser el próximo fármaco revolucionario, la primera píldora oral autorizada para el tratamiento del covid-19. Pero ahora, nuevos datos sugieren que la empresa farmacéutica exageró los beneficios y restó importancia a los daños.

En aquel momento, sólo se contaba con los "datos provisionales" de un ensayo de fase III denominado MOVE-OUT. Un comunicado de prensa de MSD [2] afirmaba que el fármaco podía reducir las hospitalizaciones y la muerte en las personas con covid 19 leve a moderado en un 50%.

A pesar de la escasez de datos, el fabricante consiguió cerrar lucrativos acuerdos con los principales gobiernos internacionales a la espera de recibir la aprobación de las agencias reguladoras de medicamentos.

El organismo regulador del Reino Unido fue el primero en conceder el "permiso condicional de comercialización" para el molnupiravir, y el Secretario de Salud, Sajid Javid, se jactó públicamente de que era un "día histórico" para su país [3], y de que el medicamento "cambiaría la práctica médica" y "sería revolucionario".

Todo esto fue antes de que se concluyera el ensayo. Durante las semanas siguientes, las agencias reguladoras de medicamentos de EE UU, Japón y Australia [4-6] dieron su visto bueno cuando ya había finalizado el ensayo de fase III.

En Australia, por ejemplo, los médicos de cabecera pueden recetar molnupiravir a los adultos seropositivos con alto riesgo de desarrollar una enfermedad grave [7], y su coste está subvencionado en gran medida por el gobierno.

Pero no todo el mundo está entusiasmado con el medicamento. Francia canceló su pedido [8] y ahora hay informes de que Merck está luchando por conseguir la aprobación en Europa y Canadá, porque los datos son "problemáticos", según personas familiarizadas con el proceso.

A medida que surgen más datos, algunos expertos advierten contra el uso de molnupiravir, citando las preocupaciones sobre el valor clínico del medicamento y su seguridad.

Datos erróneos en los ensayos

Una editorial de James Brophy, profesor de medicina y epidemiología de la Universidad McGill, publicada en el BMJ [9] afirma que la decisión de autorizar el fármaco fue "prematura".

El ensayo inicial de fase III MOVE-OUT se cerró antes de tiempo. "Existen pruebas fehacientes de que los ensayos que se cierran prematuramente tienen más probabilidades de sobreestimar el tamaño del efecto que los ensayos que siguen el calendario establecido", escribió Brophy.

Además, ninguno de los participantes en el ensayo estaba vacunado y fueron reclutados cuando la variante delta era dominante, lo que pone en duda la generalización de los resultados, ahora que un gran porcentaje de la población está vacunada y la variante dominante es ómicron.

El profesor Brophy dijo: "No se sabe si los beneficios reportados se mantendrán en diferentes poblaciones con diferentes variantes, tratamientos auxiliares y sistemas de salud".

De hecho, un ensayo realizado en el Reino Unido por la Universidad de Oxford [10], que está reclutando a personas vacunadas durante la ola ómicron, sugiere que el beneficio clínico del molnupiravir podría ser mucho menor cuando se prueba en estas condiciones más relevantes.

Además, dos estudios posteriores sobre el molnupiravir [11, 12] informaron de que "no hubo beneficio clínico ni en pacientes ambulatorios ni en pacientes hospitalizados con covid-19".

Teniendo en cuenta el exorbitante coste del molnupiravir (US\$712 por tratamiento de 5 días), el profesor Brophy afirmó que la autorización del molnupiravir se quedó "muy lejos" de los elevados estándares requeridos para una emergencia pública mundial con recursos sanitarios limitados. "Nos merecemos y debemos exigir algo más", añadió.

Y aunque los datos provisionales provocaron un frenesí mediático mundial en octubre del año pasado, la reducción del 50% de las hospitalizaciones y las muertes que figuraba en el comunicado de prensa resultó ser sólo del 30% cuando se completó y publicó el estudio, y la reducción era "apenas significativa", según los investigadores de Med Check [13].

"La eficacia del molnupiravir en el covid-19 no ha quedado demostrada", escribieron los autores, que expresaron su preocupación por los problemas de los ensayos tras revisar los datos disponibles.

Por ejemplo, en el ensayo MOVE-IN, que estudió a pacientes hospitalizados con covid-19 hospitalizados, la gravedad inicial de los pacientes no era la misma en ambos grupos: se asignaron

pacientes menos graves al grupo de molnupiravir que al grupo placebo.

"A pesar de este grave sesgo a favor del grupo tratado con molnupiravir, se registró un aumento no significativo de muertes en el grupo molnupiravir (13/218=6,0%) en comparación con el grupo de placebo (2/75=2,7%), ($p=0,105$)", escribieron.

Los investigadores sugirieron que, si se ajustaba el desequilibrio inicial que favorecía al grupo de molnupiravir, la tasa de mortalidad en el grupo de molnupiravir podría alcanzar la significancia estadística. Por este motivo, pidieron un nuevo análisis de los informes de los ensayos clínicos.

Seguridad cuestionable

El perfil de seguridad de molnupiravir también sigue siendo incierto, ya que el ensayo no tenía la potencia suficiente y no pudo detectar daños clínicamente importantes. El fármaco actúa provocando mutaciones (mutagénico).

"El molnupiravir... provoca mutaciones no sólo en los genes virales para evitar su proliferación, sino que también puede suprimir la división celular humana", escribieron los autores en Med Check. "Lo que más preocupa es la toxicidad en la médula ósea, porque se observó una mielosupresión irreversible (daño total de las células sanguíneas) en [animales]".

Por este motivo, la OMS afirma [14] que los profesionales de la salud no deben recetar molnupiravir a los niños ni a las personas embarazadas o en periodo de lactancia, ya que no hay suficientes datos de seguridad sobre los efectos del fármaco.

La actividad mutagénica del molnupiravir, en teoría, también podría favorecer la aparición de otras variantes del SARS-CoV-2.

Recientemente, el Consejo Indio de Investigación Médica rechazó por unanimidad la inclusión del molnupiravir en las guías de tratamiento del coronavirus [15], afirmando que tiene ciertos riesgos que justifican la precaución y que "los daños conocidos y desconocidos superan con creces sus supuestos beneficios".

Reflexiones...

Las agencias reguladoras de medicamentos tienen la misión de garantizar que los nuevos medicamentos sean seguros y eficaces para el público, pero la decisión de autorizar el uso del molnupiravir tiene a muchos científicos cuestionando la competencia e independencia de estos organismos.

Los reguladores han asegurado que la decisión de autorizar el medicamento se produce tras una "rigurosa revisión de su seguridad, calidad y eficacia".

Pero eso es también lo que dijeron sobre el Tamiflu, y tuvieron que pasar años para exponer la inutilidad del medicamento mientras costaba miles de millones de dólares de los contribuyentes. ¿Cuántos fracasos normativos tolerará el público antes de que cambie algo?

Referencias

- Demasi MA. Could the new COVID pill become the next Tamiflu saga? 8 de octubre de 2021. <https://maryannedemasi.com/publications/f/could-the-new-covid-pill-molnupiravir-be-another-tamiflu-saga>
- Merck. Merck and Ridgeback's Investigational Oral Antiviral Molnupiravir Reduced the Risk of Hospitalization or Death by Approximately 50 Percent Compared to Placebo for Patients with Mild or Moderate COVID-19 in Positive Interim Analysis of Phase 3 Study. Comunicado de Prensa, 1 de octubre de 2021 <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-investigational-oral-antiviral-molnupiravir-reduced-the-risk-of-hospitalization-or-death-by-approximately-50-percent-compared-to-placebo-for-patients-with-mild-or-moderat/>
- MHRA. First oral antiviral for COVID-19, Lagevrio (molnupiravir), approved by MHRA, 4 de noviembre de 2021 <https://www.gov.uk/government/news/first-oral-antiviral-for-covid-19-lagevrio-molnupiravir-approved-by-mhra>
- NIH. Molnupavir, 24 de febrero de 2022. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/molnupiravir/>
- The Asahi Shimbun. Japan health panel approves Merck's oral COVID-19 treatment, 25 de diciembre de 2021 <https://www.asahi.com/ajw/articles/14510312>
- Australian Government. Department of Health TGA provisionally approves Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Ltd's oral COVID-19 treatment, LAGEVRIO (molnupiravir) 5 de abril de 2022 <https://www.tga.gov.au/tga-provisionally-approves-merck-sharp-dohme-australia-pty-ltds-oral-covid-19-treatment-lagevrio-molnupiravir>
- Tsirtsakis A First COVID-19 antiviral receives PBS funding. News GP, 1 de marzo de 2022. <https://www1.racgp.org.au/newsgp/clinical/first-covid-19-antiviral-receives-pbs-funding>
- Spencer M, Parodi E. France cancels order for Merck's COVID-19 antiviral drug. Reuters, 22 de diciembre de 2022 <https://www.reuters.com/world/europe/france-cancels-order-mercks-covid-19-antiviral-drug-2021-12-22/>
- Brophy J M. Molnupiravir's authorisation was premature BMJ 2022; 376 :o443 doi:10.1136/bmj.o443
- Panoramic Trial. <https://www.panoramictrial.org/>
- Caraco Y, Crofoot GE, Moncada PA et al. Phase 2/3 Trial of Molnupiravir for Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Adults NEJM Evid 2021; 1 (2) DOI:https://doi.org/10.1056/EVIDo2100043
- Arribas JR, Bhagani S, Lobo SM, et al. Randomized trial of molnupiravir or placebo in patients hospitalized with Covid-19. NEJM Evid. 2021. <https://doi.org/10.1056/EVIDo2100044>.
- Medcheck. Doubts about the efficacy of molnupavir. Abril 2022; 8(3) <https://www.npojip.org/english/MedCheck/Med%20Check%20Tip-23-2022-04.pdf>
- WHO. WHO updates treatment guidelines to include molnupavir. WHO, 3 de marzo de 2022 <https://www.who.int/news/item/03-03-2022-molnupiravir>
- PTI. ICMR experts reject inclusion of Molnupiravir in COVID-19 treatment guidelines for fourth time citing safety concerns. Business Insider India, 13 de enero de 2022 <https://www.businessinsider.in/science/health/news/icmr-experts-reject-inclusion-of-molnupiravir-in-covid-19-treatment-guidelines-for-fourth-time-citing-safety-concerns/articleshow/88867442.cms>
- MHRA. First oral antiviral for COVID-19, Lagevrio (molnupiravir), approved by MHRA. 4 de noviembre de 2021 <https://www.gov.uk/government/news/first-oral-antiviral-for-covid-19-lagevrio-molnupiravir-approved-by-mhra>

Nota de Salud y Fármacos. El artículo de James M Brophy, que menciona Demasi [la referencia 9), además de criticar la metodología y el análisis de los datos del estudio Move-OUT y

los resultados sobre la eficacia y seguridad del molnupiravir, dice textualmente (nuestra traducción) “Las decisiones regulatorias no están a la altura de la sabiduría necesaria para gestionar una pandemia” y critica las aprobaciones que se realizan a puerta cerrada, pues “carecen del rigor científico adecuado, e inhiben la realización de otras evaluaciones necesarias y, en última

instancia, pueden llevar a que los recursos se asignen de forma que no óptima”. Además, recuerda que tanto las autorizaciones de uso en emergencia como las de comercialización condicionada tienen un listón de eficacia más bajo que las aprobaciones estándar.

La decisión sobre cómo adecuar las vacunas covid se tomará de forma coordinada

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)

Tags: pandemia, influenza, vacunas estacionales, refuerzo de vacunas, cooperación internacional

Helen Branswell, en el artículo que resumimos a continuación [1] dice que, si la FDA decidiera actualizar las vacunas covid para que se ajusten a las variantes circulantes, lo más probable es que lo haga a partir de una decisión consensuada con las agencias reguladoras de otros países. Es probable que la estrategia se inspire -aunque quizá no sea idéntica- al programa que se utiliza para decidir qué cepas se deben incluir en las vacunas contra la gripe.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) lleva tiempo trabajando en establecer un proceso de este tipo para las vacunas covid-19, y ha organizado reuniones con representantes de diversas agencias reguladoras en las que, entre otras cosas, se ha hablado de este tema. El coordinador de emergencias de la OMS ha subrayado la importancia de coordinar las actualizaciones de las vacunas con los aportes de los científicos, las agencias de salud pública, los organismos reguladores y la industria; y añadió “Tenemos que centrarnos en reunir los mejores datos, las mejores pruebas y tomar buenas decisiones juntos. Si dejamos que sea una decisión puramente comercial, no estoy seguro de que tomemos la mejor decisión”.

En este momento se desconoce si las vacunas que se han ajustado para prevenir las infecciones por la variante ómicron serán más efectivas contra las próximas variantes, o si las vacunas

originales o las dirigidas a la variante delta podrían ofrecer mejor protección. Los estudios en curso mostrarán si las muestras de sangre de las personas vacunadas con una vacuna basada en Omicron son capaces de neutralizar las versiones anteriores del virus y en qué medida.

Un funcionario de la FDA mencionó que era importante armonizar las actualizaciones de las vacunas a nivel internacional, pues está en juego como hacemos las cosas internamente. EE UU ha adoptado una estrategia de mezcla y combinación, que permite reforzar a las personas vacunadas con una marca de vacuna diferente a la serie que recibieron “Si se empieza a tener composiciones de refuerzo específicas de cada fabricante” nos podría generar algunas complicaciones. La flexibilidad de la estrategia de mezclar y combinar será crucial si la gente necesita vacunas de refuerzo anuales contra el covid.

Según la FDA, la mayoría de las vacunas antigripales son intercambiables, con la excepción de algunas dirigidas a adultos mayores o niños. El objetivo es que las vacunas covid funcionen de la misma manera, en caso de que resulte necesario un refuerzo periódico o anual.

Fuente original

1. Branswell H. U.S. would seek global approach to updating Covid-19 vaccines, official says. Statnews, 18 de enero de 2022 <https://www.statnews.com/2022/01/18/u-s-would-seek-global-approach-to-updating-covid-19-vaccines-official-says/>

Autorización para uso en emergencia de las vacunas para prevenir la covid-19. Guía para la industria

(Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19 Guidance for Industry)

FDA, marzo 2022

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-vaccines-prevent-covid-19>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)*

La misión de la FDA es proteger a EE UU frente a las amenazas contra la salud, como las enfermedades infecciosas emergentes, incluyendo la pandemia por coronavirus 2019 (covid-19). La FDA quiere proporcionar guías oportunas para apoyar los esfuerzos de respuesta a esta pandemia.

La FDA publica esta guía para ofrecer recomendaciones a los patrocinadores de las solicitudes de Autorización para Uso en Emergencia (EUA) de las vacunas contra el covid-19. Provee recomendaciones sobre los datos y la información que, mientras

dure la emergencia de salud pública por covid-19, hay que incluir en la solicitud de EUA para que la vacuna experimental para prevenir el covid-19 cumpla con la sección 564 de la Ley FD&C (21 U.S.C. 360bbb-3). Este documento sustituye a la guía del mismo título emitida en mayo de 2021 (que sustituyó a la guía del mismo título emitida en octubre de 2020 y reeditada en febrero de 2021).

La guía está disponible en inglés en este enlace <https://www.fda.gov/media/142749/download>

Regulación Internacional

Ensayos clínicos, medidas indirectas y agencias reguladoras

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)

Tags: Lenzer, Brownlee, aprobación acelerada, criterios de valoración indirectos, criterios de valoración subrogados, medidas subrogadas, medicina basada en la evidencia, estudios postcomercialización, FDA

Jeanne Lenzer y Shannon Brownlee han publicado un interesante artículo en el *British Medical Journal* [1] donde se preguntan si las agencias reguladoras deberían aprobar medicamentos en base a criterios de valoración indirectos o subrogados. A continuación, resumimos los puntos principales.

La FDA estableció el proceso de aprobación por vía acelerada en 1992, con el objetivo de que se pudieran comercializar más rápidamente “los medicamentos para enfermedades graves, y que abordan una necesidad médica insatisfecha”. Estas aprobaciones se procesan en base a criterios de valoración indirectos o subrogados, que la agencia define como “una prueba de laboratorio, una imagen radiológica, un signo físico o cualquier otra medida que podría predecir un beneficio clínico, pero que no mide el beneficio clínico”.

Los criterios de valoración clínicos son los que miden por ejemplo, la prolongación de la vida, el alivio de los síntomas, las mejoras a la calidad de vida.

La aprobación acelerada se estableció para las enfermedades graves que ponen en peligro la vida y no cuentan con alternativas terapéuticas, sin embargo, la FDA ha estado ampliando esos criterios y, por ejemplo, en 2018, el 73% de los medicamentos aprobados utilizaron esta vía (43/59). Muchos de esos medicamentos no cumplían con los criterios que había establecido originalmente la FDA, como por ejemplo los tratamientos para la gota o la hipertensión.

Al recibir la aprobación acelerada, los patrocinadores se comprometen a hacer estudios postcomercialización para confirmar su eficacia clínica. Según la FDA, estos estudios ya deberían estar en marcha cuando se otorga la aprobación acelerada, pero las empresas a veces tardan 10 años en hacerlos o nunca los hacen. Si estos estudios no confirman la eficacia clínica del producto, la FDA puede retirarlos del mercado, pero rara vez lo hace.

La pregunta que se hacen los críticos es: dado que es urgente comercializar esos medicamentos ¿no es igual de urgente confirmar su eficacia, en lugar de ofrecer una esperanza falsa a los pacientes a un precio generalmente elevado? Hay algunos ejemplos exitosos, como el imatinib para la leucemia, pero no son la mayoría.

El problema subyacente es el valor predictivo de las medidas indirectas. Por ejemplo, durante más de una década, la Asociación Americana de Cardiología recomendó el uso de lidocaína en el tratamiento de los pacientes con angina de pecho porque controlaba las arritmias capaces de causar la muerte. Sin embargo, en 1995, se tuvo que dar marcha atrás porque un

ensayo clínico financiado por el gobierno federal demostró que los pacientes tratados con lidocaína tenían una probabilidad 3,6 veces mayor de morir que los que recibieron el placebo.

El bevacizumab recibió la aprobación acelerada para el cáncer metastásico de mama en 2011, en base a la supervivencia libre de progresión (debido a que el tratamiento reduce el tamaño del tumor). Posteriormente la FDA retiró esta aprobación porque no alarga la supervivencia general y acarrea efectos secundarios graves. Sin embargo, la FDA sigue aprobando medicamentos en base a la supervivencia libre de progresión, y a la reducción del tamaño del tumor.

En 1996 un bioestadístico, Thomas Fleming, enumeró los siguientes problemas con los criterios de valoración indirectos o subrogados:

- No hay asociación causal. Las medidas indirectas pueden estar asociadas a la patología, pero no ser la causa de la enfermedad.
- Múltiples rutas causales. Si una enfermedad responde a varias causas, la medida indirecta puede responder solo a una de ellas, por lo que su relación con el impacto clínico es incierta.
- Falta de sensibilidad. La medida indirecta puede estar en la vía causal primaria de la enfermedad y, sin embargo, ser insensible a los efectos del fármaco que actúa por otra vía que no involucra a la medida indirecta.
- Resultado no intencionado. Un medicamento puede afectar un proceso no relacionado con la enfermedad que puede aportar daños o beneficios que no se detectan. Por ejemplo, un medicamento puede reducir el colesterol, pero aumentar la mortalidad no cardiovascular. Como los ensayos clínicos que utilizan criterios de valoración indirectos suelen ser más cortos y utilizan muestras más pequeñas, muchos efectos adversos pasan desapercibidos.

El otro problema es que los estudios que la FDA requiere para confirmar la eficacia de los productos aprobados por esta vía no siempre se hacen, y algunos siguen utilizando criterios de valoración indirectos. Por ejemplo, entre diciembre de 1992 y mayo de 2017 se aprobaron 93 productos oncológicos por esta vía, y 19 de los estudios postcomercialización utilizaron la misma medida indirecta, 20 utilizaron otra medida indirecta, y solo 19 mostraron eficacia clínica (alargaron la supervivencia). El resto o no se hicieron, estaban pendientes o todavía en curso.

La FDA tiene mecanismos para obligar a las empresas a concluir los estudios de postcomercialización, pero nunca ha multado a nadie. Además, no siempre retira del mercado los productos que en los ensayos confirmatorios no demuestran eficacia clínica. Por ejemplo, el bevacizumab se aprobó por la vía acelerada para tratar el glioblastoma en 2009, el estudio confirmatorio no se publicó hasta ocho años más tarde y no demostró que alargara la supervivencia, pero sí documentó eventos adversos importantes.

Sin embargo, la FDA le otorgó la aprobación estándar en 2017. Más recientemente, la FDA decidió dejar cuatro productos oncológicos en el mercado a pesar de que los ensayos confirmatorios fueron negativos.

Tanto la FDA como NICE han tratado de clasificar las medidas indirectas según su validez, pero eso genera escepticismo porque no pueden predecir eficacia para cada indicación y cada grupo poblacional, y tampoco informan sobre los eventos adversos. Según Healthy Skepticism, de 16 aprobaciones utilizando medidas indirectas, 8 utilizaron medidas indirectas validadas (control de glucosa, niveles de colesterol, presión arterial). Ninguno de esos productos mejoró los resultados clínicos (mortalidad, infarto de miocardio).

Las autoras concluyen que los criterios de valoración indirectos o subrogados se deberían utilizar para generar hipótesis, que es como siempre se habían utilizado.

Originalmente, las medidas indirectas se utilizaban en los estudios de Fase II para documentar si había suficiente evidencia preliminar sobre sus efectos biológicos que justificaran la realización de un ensayo de Fase III.

La FDA, al permitir la comercialización de medicamentos en base a su impacto en medidas indirectas ha trasladado la responsabilidad de probar eficacia al público, así como los daños físicos y los costos de los ensayos clínicos.

En EE UU, cuando la FDA aprueba un medicamento, se incluye automáticamente en los formularios y en algunas guías clínicas.

En oncología, las medidas indirectas no se corresponden con los intereses de los pacientes (sobrevivencia general o mejor calidad de vida), solo sirven para generar hipótesis.

La industria y algunos funcionarios de la FDA defienden el uso de medidas indirectas, porque algunos de los medicamentos aprobados pueden beneficiar a algún paciente, pero no tienen en cuenta los efectos adversos que causan.

Entre las recomendaciones que se sugieren figuran:

- Organizar una reunión con expertos independientes de la industria y con representantes de pacientes para definir si se deben mantener la vía de aprobación acelerada y bajo qué circunstancias.
- Se debe informar a los pacientes de que el medicamento ha sido aprobado por la vía acelerada, y por lo tanto se trata de un producto experimental cuyo beneficio no ha sido confirmado y pueden tener un balance riesgo-beneficio negativo
- Hacer que las aprobaciones aceleradas sean provisionales, y se anulen si los estudios confirmatorios no confirman el beneficio
- Responsabilizar a la FDA de que los estudios confirmatorios utilicen criterios de valoración clínicos
- Las empresas deben proporcionar los medicamentos de forma gratuita o a costo de producción hasta que se confirme su valor clínico en los estudios postcomercialización.

Fuente original

1. Lenzer J, Brownlee S. Should regulatory authorities approve drugs based on surrogate endpoints? BMJ 2021; 374:n2059 doi:10.1136/bmj.n2059

La ICH redacta una guía sobre la extrapolación pediátrica en el desarrollo de medicamentos

(ICH drafts guideline on pediatric extrapolation in drug development)

Joanne S. Eglovitch

RAPS. 6 de abril de 2022

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/4/ich-drafts-guideline-on-pediatric-extrapolation-in>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)*

Tags: ensayos clínicos en pediatría, tratamientos pediátricos, armonización regulatoria, ensayos clínicos no éticos, ensayos clínicos innecesarios, conferencia internacional de armonización, población de referencia, población objetivo, población diana

La Conferencia Internacional de Armonización (ICH) publicó el 5 de abril un borrador de guía ICH E11A [1] que presenta una estrategia para extrapolar los datos obtenidos en los ensayos con población adulta, que se realizan durante el desarrollo de los medicamentos, a la población pediátrica.

"El objetivo de esta nueva guía de la ICH es promover la armonización internacional de las estrategias y metodologías para incorporar la extrapolación pediátrica a los planes generales de desarrollo de medicamentos y acelerar el acceso a los nuevos fármacos por los pacientes pediátricos, limitando al mismo tiempo el número de niños que se tengan que inscribir en los ensayos clínicos", dijo la ICH en un anuncio.

La ICH publicó, en junio de 2017, un documento-concepto que respaldaba la necesidad de una guía [2]. El documento fue publicado posteriormente por la Agencia Europea de Medicamentos para consulta.

"Históricamente, en general, extrapolar los datos de seguridad se ha considerado inaceptable. Sin embargo, nuestra comprensión de las similitudes y diferencias entre las poblaciones de referencia y las poblaciones diana con respecto a la seguridad ha evolucionado", afirma la guía. "Como se describe en la guía ICH E11(R1), el principio de utilizar los datos generados en una población de referencia para definir el alcance y la extensión de los datos que hay que recopilar en una población diana también se puede aplicar a la generación de datos de seguridad".

La guía "incluye un plan para ayudar a los científicos que desarrollan medicamentos y a los reguladores a decidir hasta qué punto se puede aplicar la extrapolación en pediatría, y la

información que se debe recabar para abordar las lagunas de conocimiento que apoyan el uso seguro y eficaz de los medicamentos en la población pediátrica".

La estrategia de extrapolación consiste en un concepto de extrapolación pediátrica, y en la creación y ejecución de un plan de extrapolación. El concepto debe explorar la similitud de la enfermedad y la respuesta a los tratamientos entre las poblaciones de referencia y la población pediátrica objetivo, según se dijo en una presentación sobre la guía [3].

Un factor clave en el desarrollo del concepto es la evaluación de las similitudes y diferencias de la enfermedad entre la población de referencia y la población diana. La guía afirma que "la evaluación de la similitud de la enfermedad no pretende determinar si la enfermedad en las poblaciones de referencia y de destino es 'exactamente la misma', sino más bien si el grado de diferencia impediría la extrapolación pediátrica".

Habiendo desarrollado el concepto, los planes de extrapolación deben abordar los estudios pertinentes que se llevarán a cabo, por ejemplo, como se seleccionará la dosis y los datos de rango de dosis que se deberán recabar. El plan también debe abordar si las

estrategias basadas en modelos son apropiadas, así como si se deben utilizar biomarcadores.

El plan debe abordar los posibles diseños de los estudios, como el uso de biomarcadores puente, estrategias bayesianas y estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) de un solo brazo.

La ICH prevé que la guía estará finalizada durante el segundo trimestre de 2024.

Referencias

1. International council for harmonisation of technical. Requirements for pharmaceuticals for human use. Ich harmonised guideline, pediatric extrapolation. E11a, 4 de abril de 2022
https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E11A_Document_Step_2_Guideline_2022_0404_0.pdf
2. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Final Concept Paper Pediatric Extrapolation, 3 de octubre de 2017. Aprobado por el Management Committee on 17 October 2017
https://database.ich.org/sites/default/files/E11A_EWG_Concept_Paper.pdf
3. ICH, ICH E11A: Pediatric Extrapolation, 6 de abril de 2022
https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E11A_Step_2_Presentation_2022_0404_0.pdf

Opinión: Los reguladores están aprobando medicamentos sin evidencia clara de que funcionen

(Opinion: Regulators are approving drugs without clear evidence that they work)

Till Bruckner

TranspariMED, 14 de febrero de 2022

<https://www.transparimed.org/single-post/antidepressants>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)*

Tags: depresión, fármacos antidepresivos, medicina basada en la evidencia, agencias reguladoras, ensayos clínicos que fracasan, comercialización de medicamentos, psiquiatría, criterios de valoración

Me especializo en estudiar los fármacos antidepresivos para tratar la depresión, y cuando surgen estudios que cuestionan la eficacia de estos medicamentos se suele responder que los medicamentos claramente funcionan de forma significativa y consistente, ya que de lo contrario las agencias reguladoras de medicamentos no los habrían aprobado.

De hecho, con frecuencia, las agencias reguladoras de medicamentos aprueban productos a pesar de que los resultados de los ensayos clínicos son contradictorios [1], y dejan que se comercialicen medicamentos que no aportan beneficios clínicos tangibles a la mayoría de los pacientes.

1. Aprobación a pesar de que los ensayos ofrecen resultados contradictorios

Las agencias reguladoras suelen aprobar los nuevos medicamentos psiquiátricos en base a los resultados positivos de dos ensayos controlados aleatorios positivos (a veces sólo uno). Un resultado positivo suele significar que el fármaco en investigación fue más eficaz que el placebo.

Sin embargo, los organismos reguladores de medicamentos no exigen que un fármaco haya demostrado su eficacia en la mayoría de los ensayos. De hecho, un fármaco puede fracasar en la mayoría de los ensayos, pero si fue superior al placebo en al

menos dos ensayos (ocasionalmente incluso uno), se le concederá la licencia.

Es una estrategia controvertida que varios expertos consideran inadecuada y excesivamente permisiva [2]. Suponiendo que todos los ensayos estuvieran bien realizados y tuvieran la potencia adecuada, la tasa de ensayos con éxito transmite información importante sobre la fiabilidad de las estimaciones de eficacia.

Si en la mayoría o en todos los ensayos el fármaco demostró ser eficaz, podemos estar mucho más seguros de que el efecto del tratamiento es sólido, generalizable y consistente en todas las poblaciones de pacientes, que si solo hubiera demostrado ser eficaz en una minoría de los ensayos.

Lamentablemente, muchos fármacos antidepresivos no demostraron su eficacia en la mayoría de los ensayos que se entregaron a la FDA como parte de las solicitudes de comercialización.

Entre otros, esto se aplica al citalopram (sólo 2 de 5 ensayos fueron positivos), la sertralina (1 de 5 ensayos fueron positivos) y la vilazodona (2 de 7 ensayos fueron positivos).

Si cree que esto no es problemático, imagine el siguiente escenario. Un entrenador de fútbol selecciona a dos jugadores como lanzadores de penaltis porque han marcado un penalti en al menos dos partidos diferentes. Sin embargo, mientras que el jugador uno marcó sólo dos de siete penaltis en total, el jugador

dos tuvo éxito en seis de seis intentos. Probablemente no sea necesario preguntarse qué jugador es el lanzador de penaltis más fiable, pero para determinarlo necesitamos conocer el porcentaje de éxito global de cada uno.

2. Aprobación de medicamentos que no aportan beneficios clínicos

Cuando se dice que un ensayo es positivo significa que la diferencia entre el medicamento en investigación y el placebo fue estadísticamente significativa, pero esto no implica necesariamente que esta diferencia sea clínicamente significativa (prácticamente relevante).

Los directores de la FDA han dejado claro que basan sus decisiones de aprobación de medicamentos en la importancia estadística de un resultado [3], y no en el tamaño (o la relevancia práctica) del efecto del tratamiento.

Sin embargo, el efecto del tratamiento puede ser estadísticamente significativo, pero tan pequeño que no tenga ningún impacto perceptible en la salud del paciente.

Como nos recuerdan constantemente los expertos en estadística [4], "un valor p, o significancia estadística, no mide el tamaño de un efecto o la importancia de un resultado".

Si tiene dificultades para entender la diferencia entre significancia estadística y clínica, imagine el siguiente escenario. En un ensayo clínico, una nueva píldora para adelgazar produjo una reducción estadísticamente significativa del peso corporal en comparación con un placebo. Sin embargo, las nuevas píldoras sólo ayudaron a los pacientes a perder 100 gramos de peso. Por lo tanto, aunque este efecto pueda ser estadísticamente significativo, no tiene relevancia práctica para los pacientes.

Con respecto a los antidepresivos para tratar la depresión, se ha constatado sistemáticamente que el efecto medio del tratamiento (es decir, en todos los ensayos, la diferencia entre el fármaco y el placebo) es pequeño, de sólo unos 2 y 3 puntos, respectivamente, en las dos escalas de calificación de la depresión más utilizadas,

la escala de calificación de la depresión de Hamilton (rango: 0 a 52 puntos) y la escala de calificación de la depresión de Montgomery-Asberg (rango: 0 a 60 puntos).

Por lo tanto, el beneficio clínico es cuestionable y puede no alcanzar un efecto mínimo clínicamente importante para la mayoría de los pacientes con depresión.

En resumen, la combinación de la aprobación de fármacos basada en una minoría de ensayos exitosos y la no exigencia de que los tratamientos hayan demostrado, además de un resultado estadísticamente significativo, al menos un efecto mínimamente importante *desde el punto de vista clínico implica que las agencias reguladoras de medicamentos frecuentemente aprueban fármacos con un valor clínico incierto* [5] que pueden no aportar ningún beneficio añadido a la mayoría de los pacientes.

Nota de Salud y Fármacos: Además de que no todos los medicamentos que aprueban las agencias reguladoras aportan beneficios, es muy probable que todos esos medicamentos tengan efectos indeseables e interacciones desconocidas. Los medicamentos se aprueban con pocos datos de seguridad, por lo que Salud y Fármacos respalda la recomendación de Public Citizen de no usar medicamentos que no hayan estado en el mercado durante al menos siete años.

Referencias

1. Glass JD, Fournier CN. Unintended Consequences of Approving Unproven Treatments—Hope, Hype, or Harm? *JAMA Neurol.* 2022;79(2):117–118. doi:10.1001/jamaneurol.2021.4193
2. Spielmanns GI, Kirsch I. Drug approval and drug effectiveness. *Annu Rev Clin Psychol.* 2014;10:741–66. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050212-185533. Epub 2013 Dec 9. PMID: 24329178.
3. Shorter E. *Before Prozac: The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry.* Oxford University Press 2009.
4. Ronald L. Wasserstein & Nicole A. Lazar (2016) The ASA Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose, *The American Statistician*, 70:2, 129–133, DOI: 10.1080/00031305.2016.1154108
5. Wieseler B, McGauran N, Kaiser T. New drugs: where did we go wrong and what can we do better? *BMJ* 2019; 366 :l4340 doi:10.1136/bmj.l4340

Las características de las aprobaciones aceleradas difieren entre países

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)

Tags: aprobación condicionada, criterios de valoración indirectos, criterios de valoración subrogados, renovación de aprobaciones aceleradas, FDA Safety and Innovation Act, comercialización condicionada, evaluación riesgo-beneficio, Health Canada, MHRA, estudios comparativos

Según un artículo publicado en *JAMA Oncology* [1], las aprobaciones aceleradas se originaron en EE UU para facilitar la comercialización de tratamientos para el VIH/Sida. El éxito del programa hizo que otras agencias reguladoras desarrollaran programas parecidos, pero que difieren en aspectos importantes. A continuación, resumimos este artículo.

Aprobación acelerada en EE UU

En EE UU, la aprobación acelerada se instituyó en 1992 a través de un reglamento y luego se incorporó a la ley de seguridad e innovación de la FDA de 2012 (*FDA Safety and Innovation Act*). Esta ley permite "la aprobación de un producto para una enfermedad o afección grave o potencialmente mortal... [que] tiene un impacto sobre un criterio de valoración indirecto (subrogado) que es razonablemente probable que prediga el beneficio clínico, o sobre un criterio de valoración clínico que se puede medir antes que la morbilidad o la mortalidad irreversibles, que es razonablemente probable que prediga un efecto sobre la morbilidad o la mortalidad irreversibles u otro beneficio clínico, teniendo en cuenta la gravedad, la rareza o la prevalencia de la afección y la disponibilidad o falta de tratamientos alternativos". Estas aprobaciones aceleradas pueden estar sujetas a la realización de estudios post-comercialización

para verificar que el producto experimental tiene el impacto clínico que se había anticipado, cuando esto sucede, la FDA otorga la aprobación regular. Si los ensayos confirmatorios no son exitosos, la FDA puede retirar la aprobación acelerada. Hasta la fecha, 15 de las 167 (8,9%) indicaciones oncológicas a las que se concedió la aprobación acelerada han sido retiradas voluntariamente ($n = 14$) o por la FDA ($n = 1$). Los estudios confirmatorios tardaron una mediana de 3,4 años en completarse, mientras que las retiradas tardaron 8,8 años.

La mayoría de las aprobaciones aceleradas que se han concedido en EE UU han sido para tratamientos oncológicos, utilizando la tasa de respuesta global como criterio de valoración principal. Sin embargo, también se han concedido aprobaciones regulares en base a la tasa de respuesta global, especialmente en el contexto de las enfermedades raras, las que tienen una supervivencia larga, y cuando las altas tasas de respuesta observadas en los ensayos iniciales impedirían la realización de ensayos aleatorios porque se perdería el *equipoise* entre el tratamiento experimental y el estándar.

Programas internacionales de aprobación acelerada

La mayoría de las agencias reguladoras de otros países que han establecido vías de aprobación aceleradas (Australia, Canadá, Japón, Suiza, Unión Europea, Reino Unido) utilizan criterios de valoración que pueden predecir el beneficio clínico; sin embargo, la autorización de comercialización condicionada (ACM) de la Unión Europea (UE) y el Reino Unido se basa en una evaluación del beneficio-riesgo. Esto ha hecho que se apruebe un número relativamente bajo en base a los datos de ensayos clínicos de un solo brazo en la UE (52% para todas las indicaciones).

Otra característica importante de los programas en la UE, Suiza y el Reino Unido es que sólo otorgan aprobaciones aceleradas a las nuevas entidades moleculares, en cambio las agencias reguladoras de otros países, incluyendo la FDA, también las otorgan para solicitudes complementarias.

Cuadro. Comparación de los programas internacionales de aprobación acelerada

Agencia reguladora	Programa acelerado (año de inicio)	Solicitudes elegibles	Requisitos postcomercialización	Caducidad de la aprobación
FDA (EE UU)	Aprobación acelerada (1992)	Nuevas entidades moleculares y suplementos	Ensayo clínico confirmatorio que verifique beneficios en la misma población o una parecida	No
Health Canada (Canadá)	Aviso de cumplimiento con condiciones (1998)	Nuevas entidades moleculares y suplementos	Ensayos clínico confirmatorio que verifique beneficio clínico Informe de avance anual sobre los ensayos confirmatorios y otros ensayos Vigilancia postcomercialización	No (informes anuales de avance hasta que se cumplan las condiciones o se elimine el requisito)
EMA (Unión Europea)	Autorización de comercialización condicionada (2006)	Nuevas entidades moleculares	Cumplir con las obligaciones específicas para confirmar un balance riesgo beneficio favorable	Si, válida por un año, hay que renovar
Agencia de Medicamentos y Dispositivos Médicos (Japón)	Aprobación condicionada (2017)	Nuevas entidades moleculares y suplementos	Estudios confirmatorios u otros datos clínicos (incluyendo estudios de bases de datos) que confirmen la eficacia clínica y seguridad en la población objetivo	No
Oficina de Productos Terapéuticos (Australia)	Autorización provisional (2018)	Nuevas entidades moleculares y suplementos	Ensayos clínicos de seguimiento Se requiere la presentación de datos que confirmen la seguridad y eficacia durante el periodo de aprobación provisional para obtener la aprobación estándar	Si, hay que renovar cada dos años y hay que completar los requisitos en seis años
Swissmedic (Suiza)	Autorización temporal (2019)	Nuevas entidades moleculares	Completar las condiciones establecidas al otorgar la aprobación	Sí, válida por dos años, prorrogables en condiciones extraordinarias
Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos para la Salud (MHRA) Reino Unido	Autorización de comercialización condicionada (2021)	Nuevas entidades moleculares	Cumplir con las obligaciones específicas para confirmar un balance riesgo beneficio favorable	So, valida por un año, hay que renovar

A diferencia de la aprobación acelerada en EE UU, las aprobaciones aceleradas concedidas por la UE, el Reino Unido, Australia y Suiza son por un plazo limitado y caducan. En la UE y el Reino Unido, la ACM caduca anualmente y se debe renovar

presentando una solicitud y un informe provisional sobre los avances en las obligaciones pendientes. La evaluación de cada solicitud de renovación incluye la evaluación de riesgos y beneficios, así como el plazo para completar las obligaciones

específicas determinadas en el momento de otorgar la ACM. Entre la concesión de la ACM y la aprobación regular suele transcurrir una media de 3,5 años.

La aprobación provisional en Australia expira al cabo de 2 años y puede prorrogarse por períodos adicionales de 2 años hasta un máximo de 6 años. En Suiza la aprobación provisional caduca a los 2 años y se puede extender en casos excepcionales.

¿Ocultaron las compañías farmacéuticas a los reguladores los estudios fallidos de medicamentos para el TDAH?

Ashley Bobak, MS

Loco en América, 26 de enero de 2022

<https://www.madinamerica.com/2022/01/pharma-companies-hid-failed-studies-approval-adhd-drug/>

Editado por Salud y Fármacos

Investigadores documentan que más de la mitad de los ensayos de medicamentos para el trastorno de atención por hiperactividad (TDAH) no figuran en las solicitudes de comercialización que presentan las empresas farmacéuticas para el TDAH.

En un nuevo artículo en el *Journal of Clinical Epidemiology*, los investigadores analizaron los procesos de toma de decisiones de las agencias reguladoras de medicamentos y la forma en que utilizaron los ensayos clínicos al aprobar un medicamento de liberación prolongada para tratar el TDAH. Los investigadores documentaron que más de la mitad de las solicitudes examinadas estaban incompletas, pues faltaban ensayos clínicos. Concluyen ofreciendo sugerencias para mejorar el sistema de regulación de medicamentos, como pedir transparencia total, y la inclusión de todos los ensayos relevantes en la toma de decisiones, entre otras recomendaciones.

Los autores, dirigidos por Kim Boesen del Nordic Cochrane Centre, escriben:

“Hasta donde sabemos, este podría ser el primer informe que investiga sistemáticamente si las agencias reguladoras de medicamentos toman decisiones basándose en todos los ensayos clínicos existentes o solo en una muestra seleccionada. En nuestra cohorte de 13 solicitudes de comercialización de metilfenidato de liberación prolongada para tratar el TDAH en adultos, identificamos que siete (54%) de las solicitudes estaban incompletas”.

Las agencias reguladoras de medicamentos, como la (FDA, basan sus decisiones sobre la aprobación de medicamentos nuevos en los ensayos clínicos presentados por las compañías farmacéuticas. Cuando los ensayos clínicos están patrocinados por la industria farmacéutica, los ensayos se suelen publicar de forma selectiva en las revistas médicas.

Los resultados de los ensayos también suelen informarse de forma selectiva. Como resultado, puede haber diferencias en los estudios publicados en revistas médicas, que son accesibles al público en general, en comparación con los datos sin procesar que se entregan a los reguladores de medicamentos. Los informes que se publican suelen omitir información relacionada con los resultados informados por los pacientes y los daños de la medicación.

Referencias

1. Mehta GU, de Claro RA, Pazdur R. Accelerated Approval Is Not Conditional Approval: Insights From International Expedited Approval Programs. *JAMA Oncol.* 2022;8(3):335–336. doi:10.1001/jamaoncol.2021.6854

En la Unión Europea (UE), se aprobó una legislación que exige la notificación precisa de los resultados de los ensayos de medicamentos. Sin embargo, un estudio reciente encontró que más de la mitad de los nuevos ensayos clínicos en la UE no cumplían con esta legislación [2].

Además, además de las preocupaciones éticas sobre cómo se informan los resultados, también se han criticado las estrategias de las compañías farmacéuticas para reclutar participantes para sus ensayos clínicos, ya que explotan a las personas pobres que están desesperadas por dinero como "conejos de indias" [3].

Boesen y sus colegas escriben:

“En 2008, se informó que el 31% de los ensayos con antidepresivos que se incluyeron en las solicitudes de comercialización de medicamentos nuevos enviadas a la Administración de Drogas y Alimentos de los EE UU.(FDA) nunca se publicaron en revistas médicas. La mayoría de estos ensayos no publicados no favorecieron al antidepresivo y la FDA los consideró "negativos".

Si bien el estándar internacional requiere que todas las compañías farmacéuticas presenten un documento al solicitar el permiso de comercialización, incluyendo la información relacionada con la garantía de calidad, los datos de los ensayos clínicos y los estudios no clínicos, como los estudios de toxicología, los estudios han encontrado que este no siempre es el caso.

Por ejemplo, una revisión de los reguladores de medicamentos en Europa y el Reino Unido encontró que los ensayos de los antidepresivos estaban incompletos y tenían inconsistencias internas. Además, una revisión de un medicamento para la influenza encontró que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la FDA "ignoraron en gran medida" el ensayo más grande en sus procesos de aprobación.

En el estudio actual, los investigadores analizaron los documentos regulatorios de medicamentos disponibles al público relacionados con el metilfenidato de liberación prolongada para el TDAH en adultos. Las agencias reguladoras de medicamentos incluidas en esta revisión son las de EE UU, Australia, Canadá, Japón y Europa.

Los investigadores encontraron que faltaban ensayos en 7 (54%) de las 13 solicitudes de medicamentos que revisaron. Cuando se comunicaron con las agencias reguladoras de medicamentos para preguntar sobre los ensayos que faltaban, la FDA, Health Canada y la Australian Therapeutic Goods Administration (TGA) no respondieron directamente a sus preguntas. El Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) alemán, por otro lado, confirmó que no examinó un ensayo que faltaba.

Boesen y sus colegas ilustran el posible impacto negativo de la falta de ensayos utilizando un ejemplo en el que la FDA aprobó un medicamento para el TDAH basado en dos ensayos patrocinados por Janssen Pharmaceuticals. El revisor médico de la FDA expresó preocupación por los riesgos del medicamento, destacó los posibles riesgos cardiovasculares y sugirió que se completara un tercer ensayo como condición para que se aprobara el medicamento.

Sin embargo, esta recomendación fue rechazada por el líder del equipo y el director de la división correspondiente de la FDA, ya que no creían que fuera factible o ético completar ensayos clínicos adicionales por el tiempo y la logística que requeriría. Además, aunque se presentó información sobre cuatro ensayos controlados con placebo adicionales junto con esta solicitud, la FDA decidió no solicitar estos ensayos.

Además, el mismo medicamento para el TDAH fue aprobado por Health Canada en base a uno de esos ensayos y fue aprobado por TGA en base a dos de esos ensayos, y TGA también enumeró datos relacionados con los efectos nocivos del medicamento de un tercer estudio patrocinado por Janssen.

Curiosamente, la solicitud del medicamento fue rechazada por una agencia reguladora de medicamentos británica, en base a los resultados de los tres ensayos de Janssen, y uno de los revisores comentó:

"La totalidad de los datos es, por lo tanto, débil, con un ensayo exitoso, otro fallido y un ensayo claramente fallido".

Estos ejemplos enfatizan la importancia de incluir todos los ensayos en los procesos de toma de decisiones. Como en este último caso, la adición del tercer ensayo "claramente fallido" influyó en la decisión de la agencia reguladora británica de rechazar el fármaco.

Además, el lenguaje utilizado en los requisitos para las solicitudes de comercialización de nuevos medicamentos es en gran parte amplio y poco claro, quedando abierto a la interpretación. Por ejemplo, tanto la FDA como la EMA tienen pautas que establecen que todos los ensayos de medicamentos que sean "pertinentes" para poder evaluar el medicamento propuesto deben incluirse en la solicitud. Health Canada usa el lenguaje "todos los ensayos fundamentales", lo que permite que compañías farmacéuticas hagan su propia interpretación de esos términos, y pueden incluir solo aquellos que proyecten una imagen más favorable del producto.

La falta de claridad en el lenguaje que utilizan las agencias reguladoras de medicamentos se puede entender si se tiene en cuenta el lenguaje que utiliza la agencia en la que confían los reguladores, el Consejo Internacional para la Armonización (ICH), cuya directriz establece que se deben incluir ensayos que sean "pertinentes [para evaluar] la eficacia del medicamento".

Boesen y sus colegas ofrecen varias ideas para entender por qué algunos ensayos clínicos no se incluyen en los documentos públicos, como que las compañías farmacéuticas deciden deliberadamente excluirlas y el hecho de que las agencias reguladoras de medicamentos no solicitan explícitamente que se presenten todos los ensayos.

Además, señalan que las agencias reguladoras no hacen sus propias revisiones de las bases de datos de los ensayos con medicamentos, sino que confían en el material que se incluye en la solicitud, las agencias reguladoras no siempre se aseguran de que lo que aparece en la solicitud sea correcto, y las propias agencias reguladoras pueden decidir excluir ciertos ensayos, según sus propios criterios.

Las limitaciones del estudio incluyen su dependencia de documentos públicos y el reducido tamaño de la muestra.

Los autores hacen varias recomendaciones para mejorar la regulación de los medicamentos, por ejemplo una mayor transparencia, la inclusión de todos los ensayos de medicamentos relevantes, que las agencias reguladoras realicen sus propias revisiones sistemáticas de las bases de datos de ensayos con medicamentos, aclarar los requisitos de solicitud para evitar lagunas, responsabilizar a las compañías farmacéuticas que no envían todos los datos y mayor colaboración entre las agencias reguladoras de medicamentos a nivel internacional.

Otros han sugerido que se adopte un modelo de "informes registrados" que sean de acceso público y puedan ser revisados por pares incluso antes de que comience el estudio. En estos informes, las preguntas y los criterios de investigación deberían estar claramente definidas y deberían ser aprobadas por los revisores antes de comenzar el ensayo con el fármaco para evitar posibles cambios en los planes de análisis después de que se hayan recopilado los datos.

Referencias

1. Boesen, K., Jørgensen, KJ, Gøtzsche, PC (2021). Los ensayos clínicos faltaban en los documentos reglamentarios del metilfenidato de liberación prolongada para el TDAH en adultos: un estudio de caso de documentos públicos. *Revista de Epidemiología Clínica*, 7(3). <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.10.027> [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(21\)00351-6/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(21)00351-6/fulltext)
2. Goldacre, B., DeVito, N. J., Heneghan, C., Irving, F., Bacon, S., Fleminger, J., & Curtis, H. (2018). Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials Register: cohort study and web resource. *BMJ*, 362(k3218). <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k3218>.
3. Elliott, C. (2017). Commentary on Grady et al.: Using poor, uninsured minorities to test the safety of experimental drugs. *Clinical Trials*. Advance online publication. doi:10.1177/1740774517722126.

América Latina

Regulación de la información sobre la prescripción de medicamentos en América Latina y el Caribe (Regulation of drug prescribing information in Latin America and the Caribbean)

Ramírez-Telles M, Argotti-Rodríguez U.

Ther Innov Regul Sci. 5 de abril, 2022. doi: 10.1007/s43441-022-00396-y

<https://link.springer.com/article/10.1007/s43441-022-00396-y>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)*

Tags: prospecto de medicamentos, información para el usuario de medicamentos, información farmacéutica, recomendaciones de uso de medicamentos

Resumen

Objetivo: Describir las regulaciones de medicamentos en América Latina y el Caribe que estaban vigentes en mayo de 2021, y comparar las diferencias en la regulación de la información para la prescripción de medicamentos de uso humano entre los países.

Materiales y métodos: Una revisión narrativa permitió identificar la normativa sobre la información para la prescripción de medicamentos que se utiliza en el proceso de registro de los medicamentos de venta con receta en 25 países de América Latina y el Caribe. Se identificaron, para cada país, los términos y conceptos relativos a este tema, las disposiciones generales que han establecido las agencias reguladoras de estos productos, las solicitudes de registro sanitario y otras enmiendas.

Resultados: Los países de América Latina y el Caribe que se incluyeron en este estudio manejan y regulan la información de prescripción de medicamentos de manera diferente, en lo que se

refiere a conceptos, publicación de información, y estructura para informar sobre los productos, entre otros criterios. Pocas agencias reguladoras publican la información del producto en su página web. Además, en la mayoría de los países estudiados no se exige la presentación de un prospecto de información para el paciente para los medicamentos de venta con receta. No hay una estructura estandarizada para informar sobre los productos farmacéuticos en la región.

Conclusiones: Se evidenció un escaso nivel de armonización entre las normativas de estos países en cuanto al contenido y gestión (por ejemplo, si se requiere o no un prospecto físico, si está sujeto a notificación o aprobación) de la información sobre la prescripción de los medicamentos de uso humano. También hay una falta de estandarización de los conceptos para referirse a un documento específico (por ejemplo, prospecto para los profesionales de la salud, folleto de información para el paciente e información técnica del medicamento) y sobre el propio contenido.

Artículo completo disponible en inglés en el enlace que aparece en el encabezado

Europa

Revisión de la legislación farmacéutica europea

Rev Prescrire 2022; 31 (235): 83

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)*

Tags: Unión Europea, Comisión Europea, Directiva 2001/83, Reglamento 726/2004, EMA, ensayos clínicos comparativos, cadena de suministro, desabastecimiento de medicamentos, aprobación acelerada, transparencia

Prescrire ha respondido a una consulta pública organizada por la Comisión Europea.

La Comisión Europea ha organizado una consulta pública, como parte de la revisión que se había planeado (que prevén completar para finales de 2022) de la Directiva 2001/83 “Código comunitario sobre medicamentos para uso humano” y el Reglamento 726/2004 “por el que se establecen los procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos [...] y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos” (EMA en inglés)[1].

Los objetivos declarados por la Comisión son los siguientes: garantizar el acceso a medicamentos asequibles y satisfacer las necesidades médicas que no reciben atención; promover la innovación aprovechando los beneficios de las tecnologías digitales y las tecnologías emergentes, y reducir al mismo tiempo el impacto ambiental; hacer que el suministro de medicamentos

sea más seguro y resolver la escasez de medicamentos; y reducir la burocracia y proveer un marco regulatorio flexible [1].

La respuesta de *Prescrire* a esta consulta incluyó varias propuestas. *Prescrire* le recordó a la Comisión que es necesario tener evidencia fuerte —que se base en ensayos clínicos comparativos aleatorizados de doble ciego— antes de otorgar permisos de comercialización. Los procesos acelerados de evaluación son legítimos cuando existe una necesidad médica real que no esté siendo atendida. Sin embargo, estos procedimientos aumentan la incertidumbre sobre la utilidad clínica y la seguridad del medicamento en cuestión y solo se deberían utilizar en casos excepcionales, en situaciones graves en las que no existe ningún tratamiento apropiado, para evitar exponer a los pacientes a un riesgo innecesario. Los procedimientos acelerados exigen que se recopile evidencia después de que se otorga el permiso de comercialización; el incumplimiento de estos compromisos y requisitos no se debería tolerar.

En cuanto a la seguridad del suministro, *Prescrire* resaltó la necesidad de recordar a los titulares de los permisos de

comercialización cuáles son sus obligaciones legales con precisión, la necesidad de tener un nivel mínimo de existencias, la diversificación de la cadena de suministro y posibles lugares de manufactura alternativos, así como la transparencia sobre los sitios de producción y la capacidad de producción.

Prescrire también animó a la Comisión a analizar algunos puntos del plan que aún no se han discutido, en especial: cómo gestionar y mejorar la seguridad de los medicamentos, lo que incluye a los medicamentos que ya se están comercializando; cómo garantizar la asequibilidad y el acceso sostenible a medicamentos; y cómo hacer que la EMA sea más transparente e independiente. La

Comisión tiene el deber de garantizar que la EMA tenga el financiamiento público y los recursos humanos necesarios para cumplir con su obligación de transparencia de forma sostenible [2].

Referencias

1. European Commission "Revision of the EU general pharmaceuticals legislation". ec.europa.eu accessed 23 August 2021: 1 page.
2. Revision of the EU's general pharmaceutical legislation in 2022: *Prescrire's* remarks on the European Commission Roadmap (April 2021)" [https:// english.prescrire.org/en/79/207/46302/7822/7773/SubReportDetails.aspx](https://english.prescrire.org/en/79/207/46302/7822/7773/SubReportDetails.aspx).

Retrasos importantes en la publicación de los datos clínicos por parte de la Agencia Europea del Medicamento - un estudio transversal.

(Substantial delays in clinical data published by the European Medicines Agency - a cross sectional study).

Paludan-Müller AS, Maclean-Nyegaard IR, Munkholm K.

J Clin Epidemiol. 2022 Mar 12;146:68-76. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.02.004

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35292351/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25(2)

Tags: Informes de ensayos clínicos, ciencia abierta, sesgo de publicación, ciencia reguladora, transparencia de los ensayos clínicos, medicina basada en la evidencia, EMA, CSR

Resumen

Antecedentes: El sesgo en la publicación de informes es una amenaza importante a la transparencia y la validez de las interpretaciones de los ensayos clínicos, que en parte se puede mitigar mediante el acceso a los informes de ensayos clínicos (CSR). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), en virtud de su Política 0070, publica prospectivamente los datos clínicos, incluyendo los informes de los ensayos clínicos (CSRs en inglés) que se incluyen en las solicitudes de comercialización o en los procesos postautorización y se han establecido plazos para su publicación, aunque esta práctica está actualmente suspendida para los medicamentos que no se relacionan con el covid-19.

Métodos: Realizamos un estudio transversal en el que se evaluó el contenido y las características de todos los datos clínicos publicados por la EMA en virtud de la política 0070 y el tiempo transcurrido hasta su publicación. Extrajimos el número y las características de los ensayos incluidos en las divulgaciones de

datos, evaluamos el retraso en la publicación en relación con el calendario previsto por la EMA, y si difería entre las distintas medidas de transparencia de la EMA y según el tipo de solicitudes a la EMA.

Resultados: Se identificaron 148 divulgaciones de datos clínicos que contenían datos sobre un total de 1.005 ensayos clínicos, de los cuales 261 (26%) estaban etiquetados como ensayos de fase 3. Obtuvimos los informes de ensayos clínicos completos para 913 (90,8%) de los ensayos. La mediana del tiempo hasta la publicación fue de 511 (IQR 411 a 574) días. Sólo 2 (1-4%) de las divulgaciones se publicaron dentro del plazo previsto por la EMA. El retraso fue menor para las divulgaciones realizadas bajo las medidas de transparencia de la EMA para los fármacos covid-19 en comparación con su medida de transparencia estándar.

Conclusión: Los datos clínicos publicados por la EMA en virtud de la política 0070 contenían los informes de ensayos clínicos de muchos ensayos, pero se publicaron con un retraso considerable en relación con el calendario establecido por la EMA, lo que redujo su posible impacto en el sesgo de la información.

Medicamentos de uso humano: lo más destacado de 2021 (*Human medicines: highlights of 2021*)

EMA, 15 de febrero 2022

<https://www.ema.europa.eu/en/news/human-medicines-highlights-2021>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2022; 25 (2)

Tags: medicamentos comercializados, autorización de medicamentos, EMA, covid, pandemia, Comisión Europea, FDA, discrepancias en la aprobación de medicamentos

En 2021, la Agencia Europea de Medicamentos (en inglés EMA) otorgó el permiso de comercialización a 92 medicamentos. De ellos, 54 incluían un principio activo nuevo que nunca había sido autorizado en la Unión Europea (UE). Esto supone un aumento del 35% en comparación con los 39 medicamentos con un nuevo principio activo que se autorizaron en 2020. El resumen de las recomendaciones clave de 2021, en formato PDF, que se ha publicado hoy [1], incluye cifras sobre la autorización de

medicamentos y una selección de los tratamientos nuevos que representan un avance significativo en sus áreas terapéuticas.

La covid-19 fue una prioridad clave para la EMA en 2021 [2]: La Agencia recomendó cuatro vacunas y cinco tratamientos para el covid-19. Se hizo un gran esfuerzo por aumentar la capacidad de fabricación y el suministro de vacunas. A lo largo del año, la EMA aprobó 33 nuevos centros de fabricación de vacunas contra el covid-19, lo que supuso un aumento sustancial de la capacidad de fabricación y suministro de vacunas.

Cuando la Comisión Europea autoriza un medicamento y se receta a los pacientes, la EMA y los Estados miembros de la UE supervisan continuamente su calidad y el balance entre beneficios y riesgos, y adoptan medidas reglamentarias cuando es necesario. Las medidas pueden consistir en cambios en la información del producto, la suspensión o retirada de un medicamento, o la recuperación de un número limitado de lotes. En el documento también se incluye un resumen de algunas de las recomendaciones más importantes, incluyendo las de seguridad de las vacunas covid-19 que recibieron la atención pública mundial.

Referencias

1. EMA. Human Medicines Highlights 2021. EMA: Amsterdam 2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2021_en.pdf
2. EMA. Coronavirus disease <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19>

Nota de Salud y Fármacos. Jeff Craven comparó los productos aprobados por la EMA con los que aprobó la FDA en el 2021 y publicó una nota en RAPS el 21 de febrero de 2022 (Ver <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/2/ema-releases-2021-human-medicine-highlights-report>). A continuación, resumimos las diferencias.

En total, la EMA recomendó la autorización de 53 principios activos nuevos, frente a las 50 aprobaciones de medicamentos nuevos de la FDA. Entre los medicamentos con un nuevo principio activo cuya aprobación fue recomendada por la EMA se encuentran el medicamento para la reproducción Ryeqo, la terapia génica Skysona (que fue retirada), la hormona de crecimiento humano recombinante (rhGH) Ngenla, el antagonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) Yselyt, los medicamentos para dermatología Bimzelx y Cibinqo, y el medicamento para la enfermedad renal crónica Evrenzo.

En 2021, el Comité de Productos Médicos de Uso Humano (CHMP) de la EMA emitió dictámenes negativos para Aduhelm, Flynnpovi, Ipique, Nouryant y Raylumis.

El regulador europeo aprobó dos vacunas de covid-19 a las que no se ha concedido autorización de uso en emergencia (EUA) en

EE UU: Nuvaxovid (Novavax) y Vaxzevria (AstraZeneca). Las terapias covid-19 aprobadas en Europa en 2021 incluyen los tratamientos con anticuerpos monoclonales Regkirona, Ronapreve y Xevudy; los inmunosupresores RoActemra y Kineret; y el antiviral Veklury. De ellos, sólo Veklury está aprobado por la FDA como tratamiento para la covid-19, mientras que Ronapreve, Xevudy y RoActemra han sido autorizados para uno en emergencia en EE UU.

La EMA recomendó la autorización de siete biosimilares en 2021: cuatro biosimilares para el cáncer (Abevmy, Alymsys, Oyavas y Lextemy, que fue retirado), dos biosimilares en la categoría de Inmunología/Reumatología/Transplantes (Hukyndra y Libmyris) y un biosimilar en oftalmología (Byooviz). En cambio, la FDA aprobó Byooviz, pero también los biosimilares intercambiables Semglee y Rezvoglar para la diabetes de tipo 1 y 2, así como el biosimilar de adalimumab: Yusimry.

Se recomendó la comercialización de tres medicamentos a través del proceso de evaluaciones aceleradas, y de trece medicamentos en el marco de la autorización de comercialización condicional. En EE UU, el CDER aprobó 37 medicamentos a través de al menos una vía acelerada, y 34 medicamentos bajo el proceso de Revisión Prioritaria, 18 a través de la Vía Rápida, 14 con la designación de terapia innovadora (breakthrough), y 14 bajo la vía de Aprobación Acelerada.

La EMA y la FDA también compartieron varias aprobaciones rápidas de medicamentos en 2021, incluyendo Abecma, Bylvay, la vacuna covid-19 de Janssen, Evkeeza, Evrysdi, Gavreto, Jemperli, Oxbryta, Rybrevant y Spikevax.

Se concedió la autorización condicional de comercialización a siete medicamentos oncológicos, un medicamento neurológico, cuatro vacunas covid-19 y un tratamiento hematológico. Se concedió la aprobación en circunstancias excepcionales a cuatro medicamentos: Voraxaze (cáncer), Bylvay (gastroenterología/hematología), Tecovirimat SIGA (infecciones) y Evkeeza (metabolismo). La EMA también recomendó la aprobación de seis medicamentos con designación de prioritarios (PRIME); y aunque se recomendó la autorización de comercialización de Skysona, posteriormente se retiró.

La lucha contra las resistencias antimicrobianas, a debate en la Eurocámara. La EMA presenta un informe sobre la reserva de antimicrobianos para el tratamiento exclusivo en humanos

Mónica Gail

Gaceta Médica, 16 marzo 2022

<https://gacetamedica.com/politica/la-lucha-contra-las-resistencias-antimicrobianas-a-debate-en-la-eurocamara/>

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha presentado recientemente un informe sobre la reserva de determinados antimicrobianos para el tratamiento en humanos. Una cuestión sobre la que la propia Agencia y la Comisión Europea han debatido este 15 de marzo en el seno de la Comisión ENVI en el Parlamento Europeo.

Así, la EMA ha elaborado un dictamen en el que señala qué antimicrobianos se deben usar exclusivamente en humanos. “Esto puede allanar el terreno para la primera legislación en el mundo que tiene una lista de los productos prohibidos o

reservados para el tratamiento de humanos”, ha afirmado Claire Joawn, directora general de la Comisión Europea.

Esta lista es solo “un primer paso” y Joawn ha añadido que “puede haber un pacto legislativo para la lista de antimicrobianos que se pueden prohibir o someter a condiciones”. “Se trata de un instrumento complementario que pretende utilizar la Comisión”, ha aseverado.

Con ello, se pretende contribuir a la lucha contra la resistencia a los antibióticos, una “pandemia silenciosa que cobra aún más

relevancia ahora que la COVID-19 está en retirada”. De hecho, la directora de la Comisión Europea ha lanzado el siguiente compromiso: “En nuestra estrategia queremos abordar el tema de la resistencia antimicrobiana de aquí a 2030”.

Y es que, tal y como ha apuntado César Luena, eurodiputado socialista, “no se trata solo de reservar o no determinados antimicrobianos para el uso humano, sino también de usar adecuadamente los mismos tanto en la salud humana como en la salud animal”.

Un grave problema de salud pública

“El uso incorrecto o excesivo de los antimicrobianos lleva al problema -cada vez más importante- de la resistencia a los mismos. Y la resistencia a los antimicrobianos es una de las 10 principales amenazas para la salud pública mundial”, ha expuesto el eurodiputado.

Ahora, con la lista de antimicrobianos en la mano, Luena pide a la Comisión hacer un “análisis con una doble perspectiva”: “Por un lado, tenemos la intención de frenar la resistencia a los antibióticos que supone un problema para la salud pública; y, por otro, debemos seguir contando con herramientas efectivas en el tratamiento de enfermedades que pueden, a su vez, ser un problema de salud pública”.

Por otra parte, en cuanto a la salud animal, Luena ha indicado que la prevención de enfermedades como estrategia de lucha frente a la resistencia de los antibióticos, “sigue siendo una medida mucho más efectiva que la prohibición del uso de antibióticos de última línea”. Eso sí, el uso adecuado de los antimicrobianos es “igualmente fundamental”, ha concluido.

Asesoramiento científico

El listado se apoya en el Reglamento sobre la resistencia a los antimicrobianos de 2016 y ha contado con el asesoramiento de diversos expertos designados de los Estados miembro, la propia EMA, el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) o la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA).

“El dictamen se ha elaborado con la aportación de más de 30 científicos, biólogos, veterinarios y médicos con experiencia en

enfermedades infecciosas”, ha resumido Ivo Claassen, jefe de la División de Medicamentos Veterinarios de la EMA, quien ha recordado que “los antimicrobianos designados se excluyen completamente en el contexto veterinario; es decir, cualquier antimicrobiano de la lista jamás se podrá usar en ningún animal”.

Asimismo, Claire Joawn ha añadido que la lista con los grupos de antimicrobianos prohibidos “implica que si hay un desarrollo futuro de esos productos, no se autorizarán, no podrán salir al mercado”. En este contexto, también ha mencionado la importancia de las importaciones: “El artículo 118 del Reglamento nos exige imponer restricciones en las importaciones y la lista será una base para ello. Aunque haya productos que dejen de utilizarse en la UE, si se usan en otros lugares, la lista será un instrumento básico para restringir las importaciones”, ha asegurado.

Criterios de designación

Respecto a la evaluación para la designación de antimicrobianos para el tratamiento de ciertas infecciones en humanos se han basado en tres criterios:

1. Uso para el tratamiento de infecciones que hacen peligrar la vida humana y para las que no existen tratamientos alternativos o son escasos.
2. Riesgo de transmisión de la enfermedad de animales a humanos.
3. Que no tenga un impacto negativo en la salud pública o en la salud animal.

Para designar un antimicrobiano de uso exclusivamente humano, se deben cumplir los tres criterios juntos. “Se hizo una evaluación por pasos: todos fueron evaluados bajo el primer criterio (importancia humana); luego solo aquellos que cumplían el primero, se evaluaron con el segundo (lo que respecta a la transmisión a humanos), y los que cumplieron el primero y el segundo, fueron evaluados con el tercero (que no sean indispensables para la salud animal)”, ha expuesto Claassen.

Cabe recordar que los antimicrobianos no se refieren únicamente a los antibióticos, sino que abarcan un terreno más amplio. Por ello, además de antibióticos, se evaluaron también antivirales, antifúngicos o antiprotazoarios.

Entrada en vigor del nuevo reglamento de ensayos clínicos de la Unión Europea

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)

Tags: CTIS, registro de ensayos clínicos, plataforma europea de ensayos clínicos, supervisión de ensayos clínicos, sanciones, informar resultados de ensayos clínicos

El 31 de enero de 2022 entró en vigor en la Unión Europea (UE) una nueva regulación de los ensayos clínicos. La nueva regulación armoniza los procesos de presentación, evaluación y supervisión de ensayos clínicos en UE. Los cambios de esta regulación se concentran en la puesta en funcionamiento de un nuevo Sistema de Información de Ensayos Clínicos (CTIS, por sus siglas en inglés), que va a ir aterrizando poco a poco con el horizonte puesto en enero de 2025, cuando se convertirá en la

plataforma europea para la aplicación, supervisión y evaluación de los ensayos clínicos.

Un artículo publicado en Diario Médico [1] puntualiza que el objetivo de la reforma es lograr que la UE vuelva a ser atractiva para realizar los ensayos clínicos.

El CTIS, quiere ser el punto de entrada único para que los patrocinadores y reguladores de ensayos clínicos presenten los protocolos y se informen los resultados de su evaluación. Como es una base pública de datos, estará al alcance de los profesionales de la salud, los pacientes y el público en general.

El cronograma de la puesta en marcha de este sistema se puede resumir de la siguiente manera: "Los Estados miembros de la UE trabajarán con el CTIS inmediatamente después de la puesta en marcha del sistema, a partir de este 31 de enero. Durante un año, hasta el 31 de enero de 2023, los patrocinadores de ensayos clínicos podrán elegir si presentan la solicitud para iniciar un ensayo clínico de acuerdo con el sistema vigente (Directiva de Ensayos Clínicos) o a través de CTIS. A partir del 31 de enero de 2023, la presentación de solicitudes de ensayos clínicos nuevos a través de CTIS será obligatoria y, a partir del 31 de enero de 2025, todos los ensayos en curso aprobados en virtud de la Directiva de ensayos clínicos actual se registrarán por el nuevo Reglamento y deberán realizar la transición a CTIS" [1].

Según el procedimiento habitual, los patrocinadores de los ensayos enviaban las solicitudes para iniciar los ensayos clínicos a cada una de las autoridades nacionales competentes (ANCs) y a los comités de ética de cada país para obtener la aprobación regulatoria para realizar el ensayo clínico. El registro y la publicación de los resultados también eran procesos separados que había que hacer en cada país. Utilizando CTIS, los patrocinadores podrán solicitar autorizaciones en hasta 30 países de la UE/ Espacio Económico Europeo o EEE al mismo tiempo y con la misma documentación. La información sobre el ensayo está integrada en el sistema [1].

Es decir, el nuevo reglamento agiliza la solicitud y supervisión de ensayos clínicos y su registro público: todos los patrocinadores de ensayos clínicos utilizarán el mismo sistema (CTIS) y seguirán el mismo proceso para solicitar la autorización de un ensayo clínico, sin importar dónde se encuentren y con qué ANC o comité de ética están tratando [1]. Para mejorar la eficiencia del proceso de revisión, el nuevo reglamento otorga a las empresas patrocinadoras un plazo máximo de 12 días naturales para responder a las preguntas sobre la solicitud o a las peticiones de información [2].

Además, a partir de ahora, todas las empresas promotoras tendrán que utilizar CTIS/EudraVigilance para todos los informes de seguridad, y el nuevo reglamento también aumenta sus obligaciones de notificación de desviaciones al protocolo. Las infracciones graves se deberán notificar en un plazo de siete días, y los acontecimientos inesperados que afecten al balance beneficio-riesgo de un ensayo clínico en un plazo de 15 días [2].

El nuevo reglamento define mejor los requisitos de consentimiento informado para varias poblaciones de pacientes vulnerables y para diversas circunstancias de los ensayos clínicos (por ejemplo, ensayos en entornos de emergencia o por conglomerados), y actualiza la definición de representante legalmente designado [2].

Según la EMA, la autorización y supervisión de los ensayos clínicos es responsabilidad de los Estados miembros de la UE/EEE, mientras que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) es responsable de mantener CTIS. Y la Comisión Europea supervisa la implementación del Reglamento de Ensayos Clínicos [1].

Monica Gali [3] resumió las características del nuevo reglamento de la siguiente forma:

- Un procedimiento de solicitud simplificado para todos los ensayos clínicos realizados en Europa a través del CTIS.
- Un único procedimiento de autorización para todos los ensayos clínicos, que permitirá hacer una evaluación rápida y exhaustiva por parte de todos los países de la UE interesados.
- La extensión del principio de acuerdo silencioso al proceso de autorización, dando más seguridad jurídica a las organizaciones o personas que realizan ensayos clínicos.
- La transparencia de los datos de los ensayos clínicos se convertirá en la regla. La información sobre la aprobación, ejecución y resultado de un determinado ensayo clínico estará disponible para el público en general.
- Mejora de la colaboración entre los Estados miembro en la evaluación de eventos inesperados que ocurran durante los ensayos clínicos, asegurando así los más altos estándares de seguridad para los participantes en los ensayos clínicos europeos. En última instancia, esto conducirá a una mejor comprensión de los beneficios y los riesgos de los medicamentos autorizados.

Este nuevo reglamento exige que se publiquen los resultados de los ensayos clínicos, y cada país deberá establecer las medidas necesarias para lograr que esto se cumpla. Una investigación publicada en el BMJ en 2018 reveló que solo la mitad de los ensayos clínicos que se realizaron en la UE publicaron resultados en el Registro de Ensayos Clínicos de la UE dentro de los 12 meses siguientes a su finalización [4].

El fundador de TranspariMED, Till Bruckner, piensa que el nuevo reglamento logrará que se publiquen los resultados de los ensayos clínicos con mayor celeridad, reduciendo el riesgo de que los resultados se pierdan o se desperdicien, y dijo al BMJ "Los reguladores tienen ahora una oportunidad única de centrar las mentes anunciando públicamente cuándo y cómo impondrán las sanciones. Esto permitirá que los patrocinadores tengan un plazo claro para publicar los resultados y poner en marcha sistemas de información sólidos" [4].

Un artículo publicado en Outsourcing [4] indica que la directiva de los ensayos clínicos de la EU de 2004 fue un intento de armonizar y estandarizar los ensayos clínicos en Europa, pero tuvo el efecto contrario. Esto se debe, al menos en parte, a que en la UE cada estado miembro tiene que incorporar la directiva en su legislación nacional. En cambio, una regulación es vinculante para todos los Estados miembros, lo cual fomenta la colaboración y agiliza los procesos.

Los ensayos multinacionales

Con el nuevo reglamento, la evaluación de las solicitudes de ensayos clínicos multinacionales se debería simplificar porque solo tienen que ser aprobados por una -Autoridad Nacional Competente más un Comité de Ética en Investigación por estado miembro. Además, el monitoreo de los ensayos clínicos se hará de forma coordinada bajo la dirección de un "Estado miembro informante" [2]. Ser Estado miembro informante no es una función que deba tomarse a la ligera, pues son los que dirigen el proceso de evaluación, y si un Estado miembro informante rechaza la solicitud científica/técnica de la Parte I, ésta se

rechaza para todos los Estados miembros. Por consiguiente, la selección de un Estado miembro informante adecuado deberá ser una consideración temprana y estratégica [2]. Una de las debilidades de esta regulación es que los patrocinadores eligen al Estado miembro informante.

Si hay más de un Estado miembro dispuesto a asumir la responsabilidad de Estado miembro informante, los Estados miembros tendrán que ponerse de acuerdo, seleccionarán a uno de ellos, e informarán al patrocinador. Si los Estados miembros no llegan a un acuerdo, el Estado miembro que proponga la empresa patrocinadora deberá desempeñar esa función [2].

La nueva regulación de los ensayos clínicos también exige que las empresas patrocinadoras resuman los resultados de los estudios utilizando un lenguaje y un formato que pueda entender un profano. La transparencia es un principio central de esta nueva regulación y un reconocimiento tácito de que los ensayos clínicos sólo tendrán éxito si los pacientes confían en el proceso [2].

Habría que monitorear de cerca la implementación del reglamento para ver si alcanza los objetivos deseados y protege adecuadamente a los participantes.

Referencias

1. La EMA explica el nuevo reglamento de ensayos clínicos que entrará en vigor el 31 de enero x ensayos clínicos. Diario Médico, 26 de enero de 2022 <https://www.diariomedico.com/farmacia/industria/politica/la-ema-explica-el-nuevo-reglamento-de-ensayos-clinicos-que-entrara-en-vigor-el-31-de-enero.html>
2. Khera A. Be Prepared: The EU Clinical Trial Regulation Rollout is Underway. Outsourcing, 1 de marzo de 2022. <https://www.pharmoutsourcing.com/Featured-Articles/584248-Be-Prepared-The-EU-Clinical-Trial-Regulation-Rollout-is-Underway/>
3. Gali M. El reglamento que armoniza los ensayos clínicos en la Unión Europea entrará en vigor el próximo lunes. Gaceta Sanitaria, 31 de enero de 2022 <https://gacetamedica.com/politica/entra-en-vigor-el-reglamento-de-ensayos-clinicos-para-una-mayor-eficacia-transparencia-y-seguridad/>
4. Goldacre B, DeVito NJ, Heneghan C, et al. Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials Register: cohort study and web resource. BMJ2018;362:k3218. doi:10.1136/bmj.k3218 pmid:30209058

El Parlamento Europeo da el ‘sí’ definitivo a la reforma de la EMA para una mayor vigilancia y transparencia

Mónica Gail

Gaceta Médica, 20 de enero de 2020

<https://gacetamedica.com/politica/el-parlamento-europeo-da-el-si-definitivo-a-la-reforma-de-la-ema-para-una-mayor-vigilancia-y-transparencia/>

El Parlamento Europeo ha aprobado el acuerdo final, tras las negociaciones con el Consejo el año pasado, para la reforma de la Agencia Europea del Medicamento. Ahora, el texto debe publicarse en el Diario Oficial de la Unión Europea y el reglamento se aplicará a partir del 1 de marzo.

La reforma introduce tres aspectos clave:

- Mejor preparación de crisis y gestión de medicamentos y productos sanitarios.
- Nueva plataforma de la UE para hacer seguimiento y alertar de la falta de medicinas.
- Más transparencia en momentos de desabastecimiento de medicamentos, sobre ensayos clínicos y autorizaciones de comercialización.

El eurodiputado Nicolás González Casares, que ha sido ponente del Parlamento para esta reforma, ha obtenido el apoyo mayoritario del pleno: 655 votos a favor, 31 en contra y 8 abstenciones.

“La pandemia ha demostrado que la UE y sus Estados miembros no estaban preparados para afrontar un desafío de esa magnitud. Con esta reforma damos un paso importante para superar estas carencias”, apuntó el eurodiputado de S&D.

Así, la EMA “refuerza su capacidad para hacer frente a futuras emergencias de salud pública, mejora su transparencia y la de todos los actores de la cadena de suministro, aumenta la

participación de las partes interesadas y fomenta las sinergias con otras agencias de la UE”, subrayó González Casares.

Según el eurodiputado, este nuevo reglamento “allana el camino para promover los ensayos clínicos para el desarrollo de vacunas y tratamientos”.

Por su parte, la eurodiputada del PPE, Dolors Montserrat, ha destacado que se trata de “un paso más hacia la UE de la Salud que queremos”. Y es que, con este nuevo mandato para la EMA, la Agencia dispondrá de “más recursos y poderes para prevenir y responder con eficacia a cualquier emergencia sanitaria, y aprobar con más rapidez nuevos medicamentos”.

Vigilancia, seguimiento y transparencia

La EMA estará mejor preparada para vigilar y mitigar la posible falta de medicamentos y productos sanitarios esenciales, y atajar así futuras emergencias de salud pública. Para ello, como se dispuso en el acuerdo provisional, se crearán dos “grupos de dirección de escasez”, uno de ellos para medicamentos y otro para dispositivos médicos.

La Agencia establecerá una Plataforma europea de seguimiento de la escasez para facilitar la recopilación de información sobre desabastecimientos o la oferta y demanda de medicamentos. González Casares considera que es “una herramienta clave para supervisar el suministro de medicamentos y evitar la falta de medicina”.

También creará una página web pública con información sobre la escasez de medicamentos y dispositivos médicos críticos. Con ello, además, pretende cumplir con el objetivo de la

transparencia, pues los datos sobre ensayos clínicos e información sobre productos de los medicamentos autorizados estarán disponibles de forma rápida y transparente.

Asimismo, todos los actores de la cadena de suministro se involucrarán más estrechamente, incluyendo el asesoramiento de paneles de expertos en representación de pacientes y profesionales médicos, así como los titulares de las autorizaciones de comercialización de productos farmacéuticos, distribuidores mayoristas y otros actores en el ámbito sanitario.

En resumen, lo que se persigue con esta reforma de la EMA es, según apunta el eurodiputado, “más transparencia, más participación, más coordinación, un seguimiento más efectivo y más prevención”.

El texto de la regulación está disponible en este enlace

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=OJ:L:2022:020:TOC>

Nota de Salud y Fármacos. Una nota publicada por la EMA el 1 de marzo [1] dice que la regulación cristaliza algunas de las estrategias que la EMA desarrolló para responder a la pandemia por covid 19, y le asigna más responsabilidades. La nota de la EMA también describe la reorganización que sufrirá la agencia a consecuencia de esos cambios.

Referencia

1. EMA. Regulation on EMA's extended mandate becomes applicable. EMA, 1 de marzo de 2022
<https://www.ema.europa.eu/en/news/regulation-emas-extended-mandate-becomes-applicable>

EMA y PRIME

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)

Tags: productos innovadores, necesidades médicas insatisfechas, Comisión Europea, Agencia Europea de Medicamentos, CAR T, terapias génicas, tratamientos para cánceres raros, covid, pandemia, EFPIA, EURODIS, Bluebird

PRIME es un programa de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) que apoya el desarrollo de medicamentos para necesidades médicas no cubiertas. Este programa facilita una mayor interacción y un diálogo más temprano entre los que desarrollan medicamentos prometedores y la EMA, su objetivo es optimizar los planes de desarrollo y acelerar la evaluación, de modo que estos medicamentos puedan llegar antes a los pacientes [1].

La EMA acaba de publicar un informe sobre la evaluación del desempeño de este programa que se inició en 2016 [2]. Según el informe, a través de este programa se han aprobado 18 medicamentos, 10 de los cuales recibieron una autorización condicionada, lo que significa que se introdujeron en el mercado antes de lo que se habría hecho de otro modo. Además, siete de estos medicamentos eran terapias avanzadas, es decir con capacidad para cambiar la forma como se trata la enfermedad.

Entre los medicamentos aprobados a través de este mecanismo figuran terapias con células CAR T, terapias génicas, tratamientos para cánceres raros y una vacuna para proteger contra el virus del ébola.

La agencia valora positivamente la interacción temprana con los desarrolladores de medicamentos y dice que es especialmente útil cuando se trata de productos complejos y de productos para tratar enfermedades huérfanas, porque suelen requerir muestras más pequeñas de participantes en los ensayos clínicos.

Gareth Macdonald escribió [3] que, para optimizar PRIME, la agencia quiere estudiar cómo se puede determinar cuándo el nuevo producto puede demostrar su capacidad para satisfacer una necesidad médica no cubierta. Hay pocos modelos animales capaces de predecir la eficacia de un producto en humanos, por lo que es difícil justificar su inclusión en PRIME al principio de su desarrollo, el problema es que las entradas tardías impiden que

se establezca un diálogo productivo con la agencia. Para solucionar este problema, la agencia quiere que las solicitudes para entrar en el programa describan el beneficio que esperan obtener de PRIME y dejen claro qué tipos de apoyo van a solicitar.

La EMA también dijo que aprovechará la experiencia adquirida en el programa de medicamentos huérfanos para informar la idoneidad de los datos no clínicos que pueden apoyar las solicitudes PRIME en una fase más temprana del proceso de desarrollo [3].

Por su parte, la Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (EFPIA), el 8 de marzo de 2022, dijo a Regulatory Focus que los criterios de admisión al programa PRIME son demasiado estrictos para facilitar la innovación en Europa [4]. En sus primeros cinco años, sólo concedieron el 25% de las 384 solicitudes para participar en PRIME que se entregaron a EMA, porque la EMA utiliza una interpretación demasiado estrecha de lo que constituyen necesidades médicas no satisfechas [4].

Además de facilitar la inclusión de los candidatos en PRIME, la EFPIA sugirió que las interacciones con los asesores científicos a través de PRIME deberían ser más flexibles y permitir la participación de los organismos de evaluación de tecnologías para la salud, y debería alinearse con los programas de revisión rápida de otros países [4].

En EE UU, los medicamentos son elegibles para ser evaluados por la vía rápida cuando se van a utilizar para tratar una enfermedad grave y, a través de datos no clínicos o clínicos, pueden demostrar que podrían abordar una necesidad médica insatisfecha. De igual manera, la designación de terapia innovadora se otorga a candidatos para tratar una enfermedad grave y debe haber información preliminar que indique que puede aportar beneficios clínicos sobre las terapias disponibles [4].

Una de las cosas que según EFPIA determinará el futuro de PRIME será la disponibilidad de recursos, tanto humanos como

financieros, y eso depende de que este programa se incorpore en el marco regulatorio a través de acciones legislativas [4]

Virginie Hivert, directora terapéutica de EURODIS, una organización europea de enfermedades raras sugirió que la EMA, para mejorar PRIME debería involucrar a los pacientes [3].

"Reforzar la participación de los pacientes en este proceso, así como colaborar con los organismos de evaluación de tecnología para la salud y los pagadores, permitiría generar datos relevantes a lo largo del ciclo de vida de los medicamentos, para abordar de forma aún más eficiente las necesidades médicas no cubiertas, y para que PRIME alcance su potencial", dijo en una entrevista con Focus [3].

Hivert comentó que la aprobación regulatoria no garantiza el acceso, y mencionó el caso de Zynteglo (betibeglogene autotemcel), la terapia génica de Bluebird bio para pacientes de 12 años o más con beta-talasemia dependiente de transfusiones,

que se aprobó a través de PRIME y se comercializó en Europa en 2020. Sin embargo, en verano 2021 Bluebird decidió concentrarse en el mercado de EE UU porque Europa no valoraba lo suficiente el tratamiento.

Referencias

1. EMA. PRIME: priority medicines. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
2. EMA. PRIME: Analysis of the first 5 years' experience. Findings, learnings and recommendations. EMA. EMA/587035/2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/prime-analysis-first-5-years-experience_en.pdf
3. Macdonald. G. EMA lauds PRIME priority meds scheme and outlines potential revisions. RAPS, 8 de marzo de 2022 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/3/ema-lauds-prime-priority-meds-scheme-and-outlines>
4. Macdonald G. Drug industry says EMA's PRIME scheme useful but could be improved Resumir y juntar con anterior. RAPS, 14 de marzo de 2022 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/3/drug-industry-says-emas-prime-scheme-useful-but-co>

La MHRA publica una guía para la evaluación y supervisión de los riesgos de los ensayos clínicos (MHRA posts guidance on clinical trial risk assessments, oversight)

RAPS, 3 de febrero de 2022

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2021/2/euro-roundup-mhra-posts-guidance-on-clinical-trial>

Traducido por Salud y Fármaco, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)*

Tags: seguimiento a los ensayos clínicos, evaluación de riesgos en los ensayos clínicos, patrocinadores de ensayos clínicos, balance riesgo-beneficio

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos para la Salud del Reino Unido (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency MHRA) ha publicado, en dos documentos recientes, orientaciones sobre la evaluación de riesgos, la supervisión y el seguimiento de los ensayos clínicos.

La MHRA pide a los patrocinadores que realicen y documenten la evaluación de riesgos para cada protocolo de ensayo clínico lo antes posible, a fin de determinar si cumple con la legislación sobre ensayos clínicos, la clasificación que le otorgará la agencia y si existen obstáculos para su realización.

"La evaluación de riesgos debe ser específica para el ensayo propuesto y, aunque se pueden utilizar plantillas o una guía sobre las áreas a tener en cuenta, al hacer la evaluación de riesgos hay que tener cuidado con los posibles riesgos del ensayo propuesto, pues podrían no haberse tenido en cuenta en ensayos anteriores. Por ello, tiene que hacerse de forma distinta para cada ensayo", afirma la guía.

La MHRA espera que los patrocinadores establezcan equipos multidisciplinares, que incluyan a un estadístico y a un médico familiarizado con el área terapéutica, para hacer la evaluación de riesgos y determinar si hay que hacer una revisión adicional. La revisión adicional podría incluir a los gestores de alto nivel o consistir en una revisión por pares independiente. La MHRA aconseja a los patrocinadores que la revisión sea proporcional a los riesgos identificados en el ensayo.

Los patrocinadores deben conservar la evaluación de riesgos en el archivo principal del ensayo y, cuando proceda, informar al personal del centro sobre su contenido. A medida que se disponga de nueva información, como por ejemplo después de un análisis preliminar, la MHRA espera que los patrocinadores vuelvan a revisar la evaluación de riesgos. La guía también incluye tres ejemplos de evaluaciones de riesgo.

La MHRA publicó la guía el mismo día en que dio a conocer un documento sobre la supervisión y el seguimiento de los ensayos con productos médicos. El segundo documento enumera factores importantes para determinar la estrategia de supervisión y seguimiento, explicando que los patrocinadores deben establecer procesos que reflejen los riesgos conocidos de un estudio. Si un error en una actividad puede tener un impacto negativo en la seguridad de los participantes y en los resultados del ensayo, los patrocinadores deben priorizarlo en los procesos de supervisión y seguimiento.

Las guías se alejan de la estrategia tradicional que consiste en evaluar el cumplimiento de cada detalle del protocolo y cotejar cada dato con los documentos fuente. La MHRA dijo que esa forma de trabajar "requiere muchísimos recursos". La estrategia basada en el riesgo pretende proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes en los ensayos clínicos y la confiabilidad de los resultados sin necesidad de comprobarlo todo.

MHRA Guidance, disponible en este enlace <https://www.gov.uk/government/publications/risk-adapted-approach-to-clinical-trials-and-risk-assessments/risk-adapted-approach-to-clinical-trials-and-risk-assessments>

EE UU y Canadá

¿Quiere saber si su medicamento es seguro? Health Canada lo ha hecho más difícil

(Want to see if your drug is safe? Health Canada has made it harder)

Joel Lexchin

The Monitor, 3 de febrero de 2022

<https://monitormag.ca/articles/want-to-see-if-your-drug-is-safe-health-canada-has-made-it-harder>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2022; 25(2)

Tags: agencias reguladoras, seguridad de medicamentos, acceso a información, secretismo, uso adecuado de medicamentos

Poder acceder a la información más antigua es vital para comprender el funcionamiento del sistema de seguridad de los medicamentos de Health Canada

La seguridad de los medicamentos ha ocupado un lugar destacado en los titulares durante la pandemia, especialmente con los grupos de extrema derecha que propugnan teorías conspirativas como que las vacunas contienen microchips para vigilarnos y alterar nuestro ADN. Dada la desinformación que nos rodea sobre la seguridad de las vacunas y los fármacos, es vital que los canadienses tengan un lugar fácilmente accesible y autorizado para obtener información precisa. Una de esas fuentes debería ser Health Canada, pero la prioridad de la organización no parece ser la seguridad de los medicamentos.

¿Acaba de recibir una receta de su médico y quiere comprobar si Health Canada ha emitido alertas o advertencias de seguridad sobre el medicamento? ¿Quiere ver si se han retirado del mercado medicamentos similares porque finalmente se ha demostrado que no funcionan o son demasiado inseguros? Buena suerte.

Hasta hace unos seis meses, todo lo que tenían que hacer los canadienses era acudir a la base de datos de retiradas y alertas de seguridad que mantiene Health Canada. Les costaba un poco de trabajo buscar toda la información, pero los avisos de seguridad que se remontaban al año 2000 aparecían todos en un solo lugar. Health Canada dice que su base de datos "proporciona un acceso fácil a una lista completa de retiradas, avisos y alertas de seguridad". Pero ahora, si se entra en el mismo sitio, lo que los canadienses ven son alertas y retiradas del mercado de Health Canada, de la Agencia Canadiense de Inspección Alimentaria y del Ministerio de Transporte, todo mezclado, sin que sea fácil buscar sólo los medicamentos o las vacunas. Lo que es aún más preocupante es que estas advertencias sólo se remontan a ocho semanas atrás. Todo lo que sea más antiguo sigue estando disponible, pero el acceso a ese material dista mucho de ser intuitivo.

Poder acceder a la información más antigua es vital para comprender el funcionamiento del sistema de seguridad de los medicamentos de Health Canada. Hasta hace relativamente poco, más del 4% de los medicamentos aprobados en un periodo de cinco años acababan siendo tan inseguros que se retiraban de las farmacias [1]. En los últimos años, esta cifra se ha reducido a cerca del 1%. (Health Canada no mantiene una lista consolidada de los medicamentos que se han retirado por problemas de seguridad). Este cambio puede indicar que Health Canada está haciendo un trabajo más cuidadoso a la hora de aprobar nuevos medicamentos o puede significar que el departamento no está

supervisando la seguridad de los medicamentos tan bien como lo hacía en el pasado. Pero sin un acceso fácil a la información de seguridad de más de ocho semanas, los canadienses no pueden ni siquiera empezar a hacerse estas preguntas, porque no tenemos los datos para saber lo que está pasando.

Health Canada cuenta con una vía de revisión prioritaria [2] para los medicamentos que se supone que ofrecen ventajas terapéuticas significativas. Las solicitudes de los nuevos medicamentos se evalúan en 180 días en lugar de los 300 días habituales [3]. Sin embargo, un tercio de los medicamentos aprobados de este modo acaban llevando advertencias de seguridad graves, en comparación con sólo el 20% de los aprobados en 300 días. Del mismo modo, los medicamentos aprobados sin haber completado los ensayos clínicos a través del proceso de "Aviso de cumplimiento con condiciones" ([Notice of Compliance with conditions](#)) [4] de Health Canada también tienen más probabilidades de presentar problemas de seguridad [5]. Tienen que pasar unos tres años para que aparezcan nuevos problemas de seguridad una vez los medicamentos están en el mercado canadiense [6]. Los canadienses sólo conocemos estos problemas de seguridad porque tenemos acceso a datos que se remontan a más de 20 años, pero ahora es mucho más difícil encontrarlos.

La estrategia aparentemente despreocupada de Health Canada a la hora de proporcionar información sobre la seguridad de los medicamentos es un reflejo de cómo trata la seguridad de los medicamentos en general [7]. Hay entre tres y cuatro veces más personal y presupuesto dedicado a la aprobación de los medicamentos nuevos que al control de la seguridad de los medicamentos ya comercializados. La Dirección de Productos Sanitarios Comercializados del Ministerio de Sanidad de Canadá se encarga de controlar la seguridad de los medicamentos que se venden. Sin embargo, no tiene la última palabra sobre la regulación de los medicamentos [8]. Esa es la prerrogativa de la rama de Health Canada que aprobó inicialmente el medicamento. En otras palabras, si hay que retirar el medicamento del mercado, los reguladores tendrían que admitir que cometieron un error, algo que a veces es difícil de hacer.

Desde 2009, cuando se aprueban la mayoría de los nuevos medicamentos, Health Canada exige que el fabricante presente lo que se conoce como Plan de Gestión de Riesgos (RMP) [9]. La razón para exigir el RMP [10], según lo articulado por Health Canada, se debe a que "el conocimiento relacionado con el perfil de seguridad del medicamento puede cambiar con el tiempo a través del uso ampliado en términos de características de los pacientes y el número de pacientes expuestos". Los RMP pueden identificar los problemas de seguridad en una fase temprana del ciclo de vida de un producto, antes de que demasiadas personas resulten perjudicadas. Por ejemplo, si el fármaco se va a utilizar mucho en una población de edad avanzada y hay lagunas en los

conocimientos sobre la seguridad en ese grupo, la empresa podría proponer la realización de ensayos adicionales. Los RMP pueden ser importantes para la estrategia global de seguridad. Se podría pensar que, como mínimo, los médicos y los pacientes deberían saber qué contiene el RMP, pero esa información y los resultados de los compromisos que las empresas asumen como parte del RMP no son de dominio público.

Por último, cuando se identifica un problema de seguridad grave con un medicamento, lo que suele pasar es que Health Canada se reúne con la empresa para discutir lo que se debe hacer. De hecho, según un documento de orientación de Health Canada de 2008, los fabricantes son responsables de emitir cuatro de los 13 tipos diferentes de documentos de comunicación de riesgos [11]. Sin embargo, las empresas son reacias a admitir que puede haber problemas con sus medicamentos [12]. ¿Qué ocurre en estas reuniones? ¿Influye el punto de vista del fabricante en la forma en que Health Canada aborda el problema de seguridad? Una vez más, esta información no se divulga.

Si no se invierte en personal y recursos, y si no se proporciona la información adecuada, no se conocerá la verdadera imagen de la seguridad de los medicamentos que los médicos prescriben y la gente toma. Y los bloqueos para acceder a la información y la percepción de falta de transparencia tienen consecuencias aún más peligrosas en el actual clima de desinformación y con las narrativas anticientíficas que circulan.

Referencias

1. Lexchin J. How safe are new drugs? Market withdrawal of drugs approved in Canada between 1990 and 2009 Open Medicine 2014;8(1):e1 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4085091/pdf/OpenMed-08-14.pdf>
2. Health Canada. Guidance for Industry - Priority Review of Drug Submissions 6 de febrero de 2009 <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/priority-review/drug-submissions.html>
3. Lexchin J. New Drugs and Safety: What Happened to New Active Substances Approved in Canada Between 1995 and 2010? Arch Intern Med. 2012;172(21):1680–1681. doi:10.1001/archinternmed.2012.4444
4. Health Canada. Guidance Document: Notice of Compliance with Conditions (NOC/c) <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/notice-compliance-conditions.html>
5. Lexchin J. Post-market safety warnings for drugs approved in Canada under the Notice of Compliance with conditions policy. Br J Clin Pharmacol. 2015; 79, 847– 859. doi: 10.1111/bcp.12552.
6. Lexchin J. Postmarket safety in Canada: are significant therapeutic advances and biologics less safe than other drugs? A cohort study. BMJ Open 2014;4:e004289. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004289
7. <https://shpm.info.yorku.ca/files/2020/09/Health-Canada-funding-distribution-2004-2020.pdf>
8. https://capra.ca/uploads/archive/presentations/may2003_mhpd.pdf
9. Health Canada. Guidance Document - Submission of Risk Management Plans and Follow-up Commitments. 26 de junio de 2015 <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/reports-publications/medeffect-canada/guidance-document-submission-risk-management-plans-follow-commitments.html>
10. Health Canada. Guidance Document - Submission of Risk Management Plans and Follow-up Commitments, 26 de junio de 2015 <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/reports-publications/medeffect-canada/guidance-document-submission-risk-management-plans-follow-commitments.html>
11. https://publications.gc.ca/site/archivee-archived.html?url=https://publications.gc.ca/collections/collection_2008/hc-sc/H164-91-2008E.pdf
12. Lexchin J. Companies' statements about drugs withdrawn from the Canadian market: A descriptive analysis. Int J Risk Saf Med. 2021;32(4):331-341. doi: 10.3233/JRS-210013. PMID: 34057099.

Los nombres genéricos de los medicamentos aportan información a los médicos, entonces, ¿por qué Health Canada promueve el uso del nombre comercial?

(Generic drug names provide information for doctors, so why is Health Canada promoting the use of pharma brand names?)

Joel Lexchin, Abhimanyu Sud

The Conversation, 22 de diciembre de 2021

<https://theconversation.com/generic-drug-names-provide-information-for-doctors-so-why-is-health-canada-promoting-the-use-of-pharma-brand-names-174087#:~:text=>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Economía, Acceso y Precios* 2022; 25(2)

Tags: prescripción por nombre genérico, Canadá, Health Canada, nombre comercial, nombre genérico, educación patrocinada, prescripción, agencia reguladora

Los nombres comerciales (marcas) se utilizan mucho cuando nos queremos referir a un producto específico – una Apple, para referirnos a una computadora, un Tesla, para nombrar un auto. A veces se utiliza el nombre comercial en lugar de la palabra o el objeto, pedimos Kleenex en vez de pañuelos de papel o carilinas.

Los medicamentos tienen dos nombres. El nombre comercial o de marca es el que eligen y registran las empresas, logrando que nadie más pueda utilizarlo. (El nombre comercial que las empresas proponen lo evalúa y lo aprueba Health Canada). Estos suelen ser cortos y pegadizos, para que los médicos los puedan recordar fácilmente.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y las autoridades nacionales responsables de nomenclatura, designan los nombres genéricos y son los mismos en todo el mundo. Estos nombres son habitualmente largos, en parte porque proveen información sobre las propiedades farmacológicas y/o la estructura química del fármaco.

El nombre genérico para el nuevo medicamento para la atrofia muscular espinal, cuyo precio es de US\$2 millones por paciente, es onasemnogén abeparvovec. El nombre comercial es Zolgensma. ¿Cuál de los dos nombres van a recordar los médicos (y los pacientes)? La respuesta es obvia.

Uno de los editores asociados del Canadian Medical Association Journal (revista académica revisada por médicos y publicada por la Asociación Médica Canadiense) resalta que “algunos nombres comerciales se crean para ser tranquilizadores o prometedores,

los llamados nombres -orientados a resaltar los beneficios-” como Paxil (paroxetina), Celebrex (celecoxib) y Gluconorm (repaglinide) – cuando en realidad se deben prescribir con mucho cuidado y teniendo en cuenta los efectos secundarios que podrían tener en cada individuo.

¿Es correcto utilizar los nombres comerciales para los medicamentos de venta bajo receta? Parece que Health Canada cree que sí ¿Quieres información sobre problemas relacionados con los medicamentos? En el sitio de retiros del mercado de Canadá, encontrarás el nombre comercial con letras MAYÚSCULAS y el nombre genérico en minúsculas y entre paréntesis.

¿Quieres saber si hay disponibilidad del medicamento que tu médico te acaba de recetar? En el sitio “Drug Shortages Canada” podrás encontrar los nombres comerciales de los medicamentos, también en mayúsculas.

Si está interesado en saber porque Health Canada aprueba un medicamento, el Resumen de las Bases de Aprobación (*Summary Basis of Approval**) es el documento que te puede ayudar a entenderlo. Pero una vez más el nombre comercial es el que más se distingue, y vuelve a estar en mayúsculas.

¿Qué aporta el nombre?

En las facultades de medicina se enseña a los estudiantes a utilizar los nombres genéricos. Las revistas médicas piden a los autores que utilicen el nombre genérico en los artículos que escriben ¿Es importante el nombre que usan los médicos? La respuesta es sí.

Cuando, en dos hospitales escuela australianos, se mencionó a los anestesiólogos y residentes de anestesia el nombre comercial del fármaco, en poco más de la mitad de los casos pudieron identificar correctamente el grupo terapéutico al que pertenecía. Sin saber a qué grupo terapéutico pertenece el fármaco, los médicos podrían accidentalmente usar otro fármaco del mismo grupo o podrían usarlo de forma incorrecta.

Cuanto más dinero entreguen las compañías farmacéuticas a los médicos, ya sea en almuerzos o cenas, viajes y regalías por derechos de propiedades, etc. las probabilidades de que prescriban por nombre genérico disminuyen. Una mayor frecuencia de visitas de los representantes de ventas de las compañías farmacéuticas se asocia frecuentemente a una mayor prescripción por nombre comercial, lo que se traduce en prescripciones más costosas. Los representantes de ventas suelen omitir información importante sobre la seguridad del medicamento que promocionan, por lo que, además de ser una prescripción más cara, tiene más probabilidad de causar daño al paciente.

Los nombres comerciales, la regulación de medicamentos (a cargo de Health Canada) y la promoción farmacéutica se han unido de una manera particularmente atroz en el caso de la buprenorfina-naloxona, cuyo nombre comercial es Suboxone, un opioide que se usa para tratar la adicción a los opioides.

A pesar de que en Canadá existen versiones genéricas del medicamento desde 2013 (y en EE UU incluso antes), se suele hacer referencia a él utilizando el nombre comercial, tanto en los medios de comunicación, como entre legisladores y médicos.

Educación Patrocinada

Una de las cosas que ha contribuido a que esto sucediera fue la promoción de un programa “educativo” desarrollado y distribuido por Indivior, la empresa que posee los derechos de Suboxone. En algunas provincias, completar este programa es un requisito para poder recetar buprenorfina-naloxona. La misma estrategia se ha usado para una forma inyectable de buprenorfina, del mismo laboratorio.

Se utilizó un programa educativo patrocinado, a pesar de que existen programas educativos muy buenos, acreditados, que no tienen vínculo con la industria y que ya están disponibles para enseñar a médicos, enfermeros y farmacéuticos a tratar la adicción a opioides y a prescribir adecuadamente.

La inclusión del nombre comercial en el título de este programa va en contra de las prácticas recomendadas y de los estándares de acreditación para los programas de educación médica canadienses.

Sin embargo, el programa patrocinado fue autorizado por Health Canada, que realizó la revisión y aprobación de la monografía del producto Suboxone, donde se describe la naturaleza del medicamento y sus usos aprobados en Canadá, así como los requisitos para participar en el programa de capacitación.

Como se ha documentado en EE UU, Indivior y su empresa matriz, Reckitt Benckiser, han realizado un abanico de prácticas inescrupulosas para promover su línea de productos de buprenorfina de miles de millones de dólares, y han tenido que pagar algunas de las multas más grandes de la historia de la industria farmacéutica de ese país. Un programa “educativo” patrocinado parece ser un vehículo más para promover la marca, y Health Canada es cómplice directo.

Cuando los médicos usan nombres comerciales en sus prescripciones, es posible que tengan menos conocimientos sobre los medicamentos que están recetando, sus prescripciones sean más costosas y es más probable que los pacientes sufran efectos secundarios. Cuando Health Canada prioriza los nombres de marca sobre los nombres genéricos, está contribuyendo activamente a todos estos problemas.

Health Canada debería hacerlo mejor y tiene que hacerlo mejor.

***Nota de Salud y Fármacos:** El Resumen de las bases de la decisión (SBD) (*Summary Basis of Decision*, por sus siglas en inglés) son documentos que explican por qué Health Canada autorizó la venta de ciertos medicamentos y dispositivos médicos en Canadá. Los documentos incluyen consideraciones normativas, de seguridad, eficacia y calidad (química y de manufactura).

La renovación de PDUFA

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)

Tags: GDUFA, BsUFA, regulación de genéricos, regulación de biosimilares, ANDA, NDA, BLA, Patrizia Cavazzoni, Peter Marks, Reshma Ramachandran, tarifas de usuario

El Congreso de EE UU está evaluando la reautorización de los programas que permiten que la FDA cobre tarifas por la revisión de los medicamentos de venta con receta (Prescription Drug User Fee Act o PDUFA), genéricos (Generic Drug User Fee Amendments GDUFA), y biosimilares (BsUFA). Como parte de este proceso, el 12 de enero de 2022, la FDA entregó un documento al comité de salud, que es parte del Comité de Energía y Comercio, en el que relata todas sus actividades desde la última reautorización y sus planes para el futuro.

A continuación, resumimos el testimonio de Patricia Cavazzoni y Peter Marks [1], funcionarios de la FDA, frente al Comité del Congreso, y el de la Dra. Reshma Ramachandran investigadora y miembro del National Clinician Scholars Program at Yale School of Medicine. [2]. Ambos documentos son de acceso libre. El primero tiene como objetivo resumir el informe de la FDA sobre los tres programas mencionados y lograr su reautorización por lo que ofrece una imagen muy positiva de los que la FDA ha logrado con esos fondos. La Dra. Ramachandran sintetiza los avances de la FDA, pero señala sus deficiencias, la necesidad de que el Congreso apoye a la FDA para que no tenga que depender de las industrias que debe regular, y señala algunas iniciativas que contribuirían al fortalecimiento de la agencia.

Ambos documentos incluyen muchas referencias a documentos de interés.

Testimonio de Patrizia Cavazzoni y Peter Marks

PDUFA. La FDA espera trabajar con el Congreso en la reautorización de la PDUFA para seguir acelerando el desarrollo y la aprobación de medicamentos y productos biológicos vitales que sean seguros y eficaces.

La revisión oportuna de la seguridad y eficacia de las solicitudes de nuevos medicamentos (NDA en inglés new drug application???) y de las solicitudes de licencia de productos biológicos (BLA biological license application) es fundamental para que la FDA pueda cumplir su misión de proteger y promover la salud pública, y el PDUFA es esencial para estos esfuerzos. En concreto, el PDUFA autoriza a la FDA a recaudar tarifas de usuario a las industrias para, entre otras cosas, contratar personal adicional y gestionar y mejorar los sistemas de información. Las tarifas de usuario recaudadas en virtud del PDUFA han permitido acelerar el proceso de revisión de las solicitudes de nuevos medicamentos y productos biológicos sin comprometer los elevados estándares de la FDA en cuanto a la seguridad, eficacia y calidad de los nuevos medicamentos.

A través de las sucesivas reautorizaciones de PDUFA, el programa ha ido evolucionando; y ahora incluye un amplio

proceso de comunicación y consulta entre los patrocinadores de medicamentos y la FDA a lo largo de todo su proceso de desarrollo. Esto nos permite proporcionar más orientación a los patrocinadores, establecer expectativas más claras sobre los datos necesarios para que la agencia pueda revisar y evaluar adecuadamente un medicamento, lo cual mejora la posibilidad de que sea aprobado durante el primer ciclo y permite el acceso más rápido de los pacientes a los nuevos productos.

Como se muestra en la Figura 1, hoy en día, casi dos tercios de las nuevas sustancias activas que se comercializan en todo el mundo se lanzan primero en EE UU.

Durante la evolución de este programa, la FDA ha revisado muchas solicitudes y ha cumplido con el cronograma establecido por PDUFA (Ver Figura 2). Esto se logró incluso cuando aumentaron mucho las solicitudes de revisión durante la pandemia por covid 19.

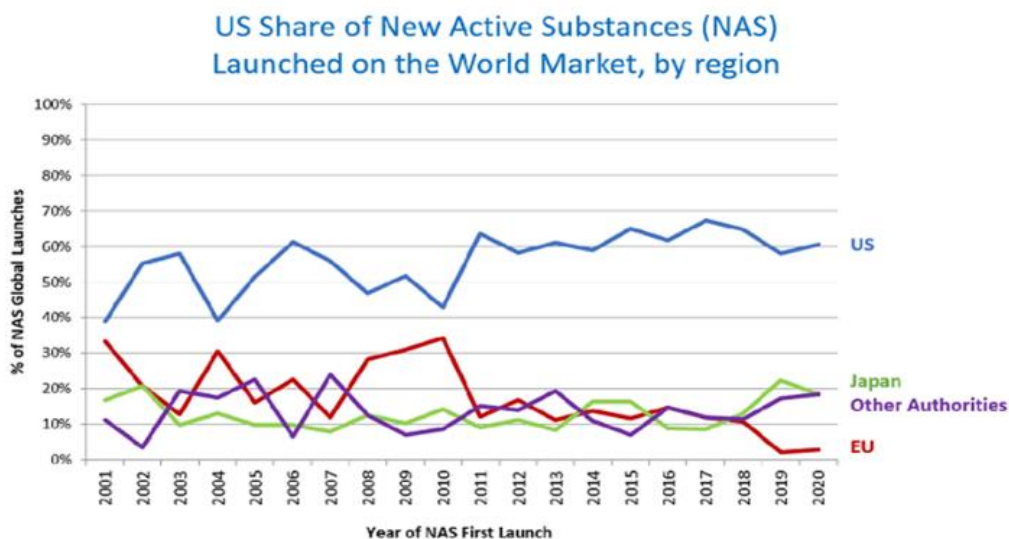
Un elemento clave del éxito de PDUFA es la interacción continua con los patrocinadores de medicamentos. Esto se refleja en el aumento del número de programas de desarrollo de medicamentos en curso (IND en inglés investigational new drug) y aumento de solicitudes de las empresas para reunirse con personal de la FDA, como se muestra en la Figura 3.

La mejora de la calidad de los programas de desarrollo de fármacos y de las solicitudes presentadas, como resultado de las interacciones con la FDA explica que el 87% de las solicitudes de comercialización de NDAs y BLAs se aprobarán durante el primer ciclo de revisión en el 2021.

Muchos medicamentos y productos biológicos que se someten a revisión prioritaria también se benefician de otros programas destinados a acelerar su desarrollo, como la designación de vía rápida (fast track) y de producto innovador (breakthrough). Ambos programas ofrecen mayores oportunidades de interacción entre los patrocinadores y los revisores de la FDA a lo largo del proceso de desarrollo, incluyendo la asesoría de la FDA sobre el diseño y la realización de los ensayos clínicos necesarios para demostrar la seguridad y la eficacia del producto. Además, la designación de innovación suele incluir una mayor participación de la dirección de la FDA.

La aprobación acelerada, otro programa de revisión rápida, también acelera el proceso de desarrollo al acortar los ensayos clínicos previos a la comercialización. La aprobación acelerada acepta la utilización de criterios de valoración indirectos o subrogados que tienen una probabilidad razonable de predecir el beneficio clínico, y se aprueban con el requisito de confirmar su beneficio clínico durante el periodo de post comercialización. Treinta y nueve de las 60 aprobaciones de NME de 2021 (65%) utilizaron uno o más programas acelerados, específicamente la designación de vía rápida, la designación de innovación y/o la aprobación acelerada.

Figura 1. Proporción de nuevas sustancias activas comercializadas por región



icrip Magazine (2001 - 2006), PharmaProjects/Citeline Pharma R&D Annual Review (2007 - 2020)

Figura 2. Proporción de revisiones concluidas dentro del plazo

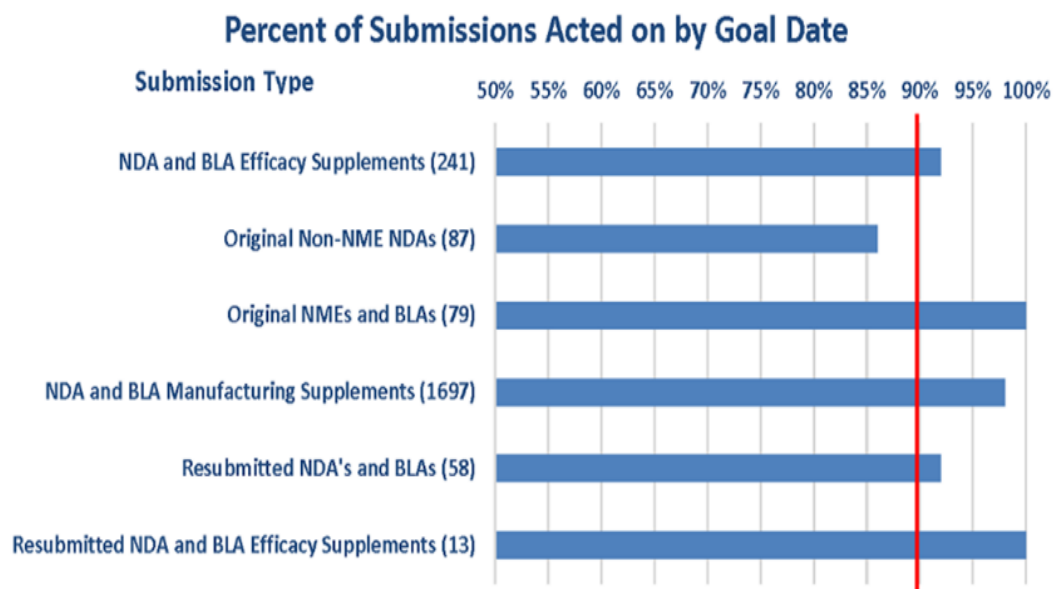


Figura 3: Solicitudes de reunión, y IND activas

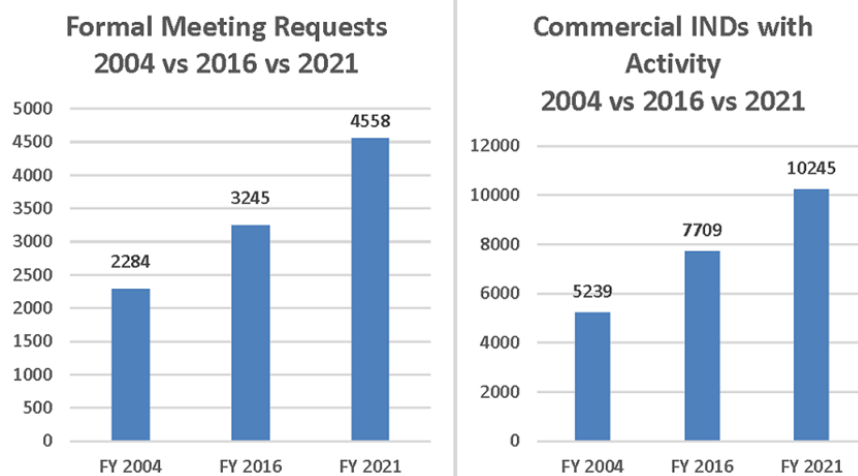
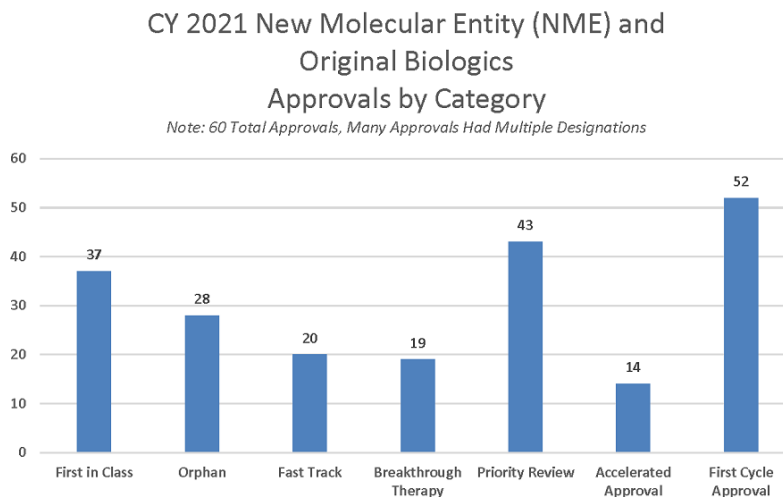


Figura 4: aprobaciones de nuevos medicamentos y biológicos según mecanismo de aprobación

En marzo de 2020, la FDA anunció la creación de un programa para la revisión y el desarrollo de posibles terapias para el covid-19, el Programa de Aceleración del Tratamiento del Coronavirus, o "CTAP". Su objetivo principal es acelerar el desarrollo de terapias para pacientes y consumidores. En el marco del CTAP, la FDA ha utilizado toda la autoridad disponible y la flexibilidad normativa adecuada para facilitar el desarrollo de productos

seguros y eficaces para tratar a los pacientes con covid-19. A 31 de diciembre de 2021, había más de 670 programas de desarrollo de fármacos en fase de planificación y revisamos más de 470 ensayos de posibles terapias para covid-19, incluyendo antivirales, inmunomoduladores, anticuerpos neutralizantes, terapias celulares y genéticas, y combinaciones de estos productos.

PDUFA VI (años fiscales 2018-2022) se basó en los logros de PDUFA V y comprometió a la Agencia a numerosas iniciativas para asegurar el éxito continuo del programa de revisión de medicamentos en humanos, incluyendo los siguientes:

Compromisos	Logros
Captar la voz del paciente para el desarrollo de medicamentos	La Agencia ha publicado cuatro documentos de orientación metodológica para el desarrollo de fármacos centrados en el paciente (en inglés PFDD patient-focused drug development) que abordan cómo las partes interesadas pueden recopilar y presentar datos sobre la experiencia de los pacientes y otra información relevante para los pacientes y cuidadores. Además, durante el transcurso de PDUFA VI, la FDA trabajó con los grupos de defensa de los pacientes para apoyar la realización de 54 reuniones de PFDD dirigidas por personas externas, y convocó cinco talleres públicos para que los pacientes aportaran información no sólo las guías mencionadas, sino para otros programas de desarrollo de productos para tratar enfermedades específicas.
Garantizar el éxito sostenido de las terapias innovadoras	La designación de Terapia Innovadora se otorga a terapias para enfermedades graves que muestran evidencia clínica preliminar de aportar una mejora sustancial en un criterio de valoración clínicamente significativo sobre las terapias disponibles. Durante los primeros cuatro años de PDUFA VI, la FDA recibió 586 solicitudes de terapia innovadora y concedió 248. Muchas de las terapias aprobadas son anticancerígenos, pero también figuran la primera terapia triple para la mutación más común de la fibrosis quística, la primera terapia para tratar la cardiopatía (cardiomiopatía) causada por la amiloidosis mediada por transtiretina, el tratamiento para el síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford y la primera terapia para la enfermedad ocular tiroidea.
Mejorar el desarrollo de biomarcadores	Los biomarcadores se utilizan durante todo el proceso de desarrollo de fármacos, incluso como criterios de valoración indirectos para respaldar los ensayos de eficacia y tomar decisiones regulatorias más tempranas, cuando utilizar criterios de valoración clínicos podrían requerir mucho más tiempo o el estudio de muchos más pacientes. Dichos criterios se pueden utilizar para aprobar un fármaco a través de una vía de autorización acelerada para una enfermedad grave o potencialmente mortal para la que no existen terapias adecuadas. Para las aprobaciones aceleradas, la FDA exige estudios posteriores a la comercialización para verificar el beneficio clínico esperado. La FDA publica una lista de los criterios de valoración indirectos que se han utilizado para respaldar la aprobación o la autorización de un fármaco. En 2018, la FDA calificó dos biomarcadores adicionales, uno para ayudar a la detección de lesiones renales en ensayos tempranos, y el segundo para monitorear el tratamiento de la malaria. Hay otros en fase de desarrollo

	para la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Parkinson, el enfisema, la esteatohepatitis no alcohólica, la osteoporosis y otras.
Fomentar el uso de diseños de ensayos complejos e innovadores y el desarrollo de medicamentos basados en modelos	El PDUFA VI promovió el desarrollo de medicamentos basado en modelos (MIDD en inglés model-informed drug development) y el uso de diseños de ensayos complejos e innovadores (CID). El Programa Piloto MIDD está diseñado para: - Ofrecer oportunidades para que los desarrolladores de medicamentos y la FDA discutan el uso de modelos para el desarrollo y la evaluación reglamentaria de los productos médicos - Proporcionar asesoría sobre cómo se pueden utilizar determinadas estrategias MIDD en un programa específico de desarrollo de un medicamento. El Programa de ensayos complejos e innovadores desarrollado bajo el PDUFA VI está diseñado para: - Facilitar el uso de diseños complejos adaptativos, bayesianos y otros diseños novedosos en el desarrollo de fármacos en fase avanzada; y - Promover la innovación permitiendo que la FDA discuta públicamente los diseños de los ensayos que se están considerando a través del programa de reuniones piloto, incluyendo los diseños de ensayos para productos médicos que aún no han sido aprobados por la FDA.
Agilizar la revisión de los productos combinados	Otra prioridad es la revisión más ágil de los productos combinados: un fármaco y un dispositivo, un fármaco y un producto biológico, un producto biológico y un dispositivo, o los tres (fármaco, producto biológico y dispositivo). La FDA evaluó las prácticas de revisión de los productos combinados e hizo recomendaciones de mejoras: en la coordinación, la coherencia y la transparencia de la revisión de productos combinados entre centros y dentro de los centros para los productos PDUFA que están regulados por el Center for Drug Evaluation and Research (CDER) y el Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). La FDA publicó varias guías para revisar los productos combinados de forma más eficiente, eficaz y coherente.
Mejorar el uso de la evidencia (RWE en inglés real world evidence) o de la práctica clínica	La atención médica y la investigación biomédica se encuentran en medio de una gran transformación, ya que los datos procedentes de las historias clínicas electrónicas, las bases de datos de facturas de seguros, los registros de pacientes, los Apps digitales que captan datos de salud, entre otros, constituyen un nuevo e inmenso conjunto de información sobre la salud, y sobre los cuidados de salud. Los patrocinadores e investigadores están tratando de aprovechar la cantidad de datos generados en la práctica médica rutinaria para ayudar a informar las decisiones regulatorias sobre la seguridad y la eficacia de los medicamentos. La FDA reconoce el valor potencial de la utilización de datos de la práctica clínica (RWD) para generar evidencia (RWE) en la evaluación no sólo de la seguridad de los medicamentos, sino también de su eficacia. La Agencia ha llevado a cabo múltiples proyectos de demostración, y ha publicado cuatro guías sobre el uso de RWE en la toma de decisiones regulatorias.
Contratación y retención de personal altamente cualificado y	La FDA estableció un sistema de gestión de puestos modernizado, prácticas de contratación más eficientes, personal dedicado a la contratación de científicos, y criterios de evaluación de personal. La FDA se había comprometido a contratar 230 posiciones de tiempo completo y a 30 de septiembre de 2021 había contratado 212.
Mejorar la gestión y la transparencia de las tarifas de los usuarios.	La FDA ha dado pasos para mejorar la planificación y el uso de recursos, y proyectar las necesidades futuras. En 2020, la FDA se embarcó en su propia iniciativa -no un compromiso del PDUFA- para modernizar el Programa de Regulación de Medicamentos Nuevos, mejorando la eficiencia y coherencia del trabajo y liberando recursos, para que los científicos puedan centrarse en los crecientes retos del desarrollo de fármacos, y en las múltiples colaboraciones necesarias para garantizar que los candidatos a medicamentos se desarrollan y evalúan adecuadamente, con las aportaciones de científicos externos, médicos y comunidades de pacientes. La iniciativa incluye cambios en los procesos de regulación y revisión, así como la reestructuración organizativa y el fortalecimiento de las estructuras de apoyo institucional, incluyendo el personal y la tecnología de la información, que sustentan el proceso de regulación.

Reautorización PDUFA VII. De acuerdo con el mandato del Congreso, la FDA ha realizado reuniones públicas, negociaciones con la industria regulada y consultas periódicas con las partes interesadas, incluidos los defensores de los pacientes y los consumidores, para determinar las prioridades para PDUFA VII.

Las recomendaciones para el PDUFA VII se centran en garantizar que la FDA tenga capacidad para revisar productos nuevos e innovadores, incluyendo los productos de terapia celular y genética. A tal fin, PDUFA VII recomienda aumentar las tarifas para financiar 352 posiciones de tiempo completo nuevas y para apoyar las inversiones críticas en la infraestructura del programa, como la modernización de los sistemas de información.

Los compromisos propuestos son los siguientes:

Compromiso	Justificación
Mejorar la capacidad del CBER para apoyar el desarrollo, la revisión y la aprobación de productos de terapia celular y genética y de nuevos productos de extractos alergénicos;	Ha habido un crecimiento exponencial en las solicitudes de comercialización de terapias celulares y genéticas, y hay más de 1.993 programas de desarrollo activos. las recepciones de IND nuevas han aumentado en un 85%, las enmiendas en 139% y las solicitudes de reunión en 158%. El programa de designación de Terapia Avanzada de Medicamentos Regenerativos (RMAT) está diseñado para acelerar la revisión de la terapia celular y génica, los productos de ingeniería de tejidos terapéuticos, células y tejidos humanos o cualquier producto combinado. Desde el inicio del programa en diciembre de 2016 hasta 2021, 68 de 180 solicitudes han recibido la designación RMAT. Hay que mejorar la capacidad del CBER para apoyar el desarrollo, la revisión y la aprobación de productos de terapia celular y génica, y responder a todas las solicitudes. Se apoyará el desarrollo de múltiples guías y numerosas reuniones públicas para definir estrategias y entender las expectativas de los pacientes.
Mejorar los procesos y procedimientos de revisión previos a la comercialización .	La comunicación durante el desarrollo de un medicamento sigue siendo fundamental para su éxito. Se pretende ampliar la comunicación y la retroalimentación durante el proceso de desarrollo del medicamento. Se propone instaurar un nuevo programa piloto para explorar la revisión acelerada para segundos usos. Se establecen nuevos objetivos de desempeño en relación con los estudios de post comercialización.
Mejora de la ciencia reguladora para agilizar el desarrollo de fármacos; y mejoras en las herramientas para tomar decisiones reglamentarias para apoyar el desarrollo y la revisión de los medicamentos -	Se propone mejorar la ciencia reguladora y acelerar el desarrollo de medicamentos dando continuidad a los programas CID y MIDD. El programa CID seguirá facilitando el avance y el uso de diseños adaptativos complejos, bayesianos y otros diseños de ensayos clínicos novedosos. El programa MIDD seguirá avanzando e integrando el desarrollo y la aplicación de modelos biológicos, estadísticos y basados en la exposición, en el desarrollo de fármacos y la revisión reglamentaria. <i>Avanzar en el desarrollo de fármacos para enfermedades raras.</i> Se pondrá en marcha un nuevo programa piloto que facilita la comunicación entre el patrocinador y la FDA para establecer los criterios de valoración, <i>Avanzar en el uso de los RWE para la toma de decisiones regulatorias.</i> La FDA establecerá un nuevo programa piloto para mejorar la calidad y la aceptabilidad de los enfoques basados en RWE para modificar el etiquetado/ficha técnica, aprobar nuevas indicaciones, o para satisfacer los requisitos de estudio posteriores a la aprobación. <i>Mejorar del uso de las tecnologías digitales para apoyar el desarrollo de medicamentos.</i> Estas herramientas permiten recopilar datos a distancia y pueden medir una amplia gama de actividades, comportamientos y funcionamiento que pueden ser criterios de valoración importantes. Hay que ver si se pueden incorporar esos datos en decisiones regulatorias. La FDA llevará a cabo talleres y proyectos de demostración para informar sobre este trabajo, y abordará procesos estandarizados para la gestión de datos y el análisis de grandes bases de datos procedentes de instrumentos digitales de salud. <i>Fomentar la inclusión de la voz del paciente en el desarrollo de medicamentos.</i> A través de uso de guías y talleres de educación. <i>Fomento de la revisión de productos combinados.</i> Se introducirán nuevos procedimientos y plazos para el análisis de riesgos relacionados con su uso.

Continuación de la mejora y modernización del sistema para garantizar la seguridad de los medicamentos	Continuar la mejora y modernización sistema mediante la modernización y mejora de las evaluaciones de la Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos, incluyendo actualizaciones de las guías, políticas y procedimientos, y nuevos objetivos de desempeño. La propuesta optimizará las capacidades de la Iniciativa Centinela, mejorará la capacidad de análisis para ayudar a informar el etiquetado/ficha técnica sobre la seguridad del uso del producto en el embarazo, la detección de señales de seguridad de manera oportuna, y para avanzar en la comprensión de cómo RWE se puede utilizar para estudiar la eficacia.
Mejorar las revisiones de la calidad de los productos, las estrategias químicas, la fabricación y los controles (CMC), y avanzar en la utilización de tecnologías de fabricación innovadoras	Mejorar la comunicación para promover una revisión más eficiente y eficaz a través de solicitudes de información CMC más estructuradas. Notificar a los patrocinadores con antelación sobre las inspecciones a las plantas de manufactura. Emitir guías sobre alternativas a las inspecciones a la planta de manufactura. Iniciar un nuevo programa piloto para facilitar y acelerar el desarrollo de CMC para productos con plazos de desarrollo clínico acelerados. Avanzar en la utilización e implementación de tecnologías de fabricación innovadoras a través de un taller público y publicando un documento sobre la estrategia.
Seguir mejorando la gestión de los recursos de las tarifas de los usuarios;	Seguir mejorando la gestión de los recursos generados a través de las tarifas de usuario mediante actividades de planificación La FDA publicará un plan financiero quinquenal y actualizaciones anuales, y sostendrá e reuniones públicas anuales para debatir las finanzas del PDUFA.
Mejorar la contratación y retención de los principales talentos científicos y técnicos de la FDA;	La FDA informará en su sitio web de la FDA sobre sus avances en los objetivos anuales de contratación. Contratar a un experto independiente para hacer una evaluación específica de la contratación y retención de personal para el programa de revisión de medicamentos de uso humano. Los resultados se publicarán en el sitio web de la FDA.
Mejorar los objetivos informáticos y bioinformáticos	Mejorar la tecnología de la información y la bioinformática aumentando la transparencia de las actividades de tecnología de la información y los planes de modernización mediante reuniones periódicas, publicando una estrategia de modernización. Se modernizará el Portal de Presentación Electrónica, se explorarán las tecnologías en la nube y basadas en la nube, y se aprovechará la tecnología moderna para acelerar la modernización de los datos y la tecnología del CBER.

GDUFA. El programa GDUFA ha contribuido a ampliar el acceso de los pacientes a los medicamentos genéricos de buena calidad. Según la Asociación de Medicamentos Accesibles, a partir de un análisis de IQVIA, entre 2022 y 2020 los medicamentos genéricos han ahorrado al sistema de salud estadounidense US\$2,4 billones.

Ha habido un aumento constante de solicitudes de procesos posteriores a la aprobación de las solicitudes abreviadas de nuevos medicamentos genéricos (ANDA), incluyendo los Suplementos de Aprobación Previa y las presentaciones de Cambios Efectuados (CBE) (Figura 5). La mayoría de ellas se refieren a cambios en las plantas de manufactura o en el etiquetado/ficha técnica. Además, con la aprobación constante de nuevas entidades moleculares y segundos usos también habrá un aumento en las solicitudes de aprobación de productos genéricos (ANDA).

GDUFA II, permitió que la FDA se pusiera al día con cientos de ANDA. Se aprobaron más de 3.000 ANDA y, se emitieron más de 50.000 comunicaciones a la industria para facilitar el desarrollo de genéricos. En el marco del GDUFA II, la Agencia se comprometió a evaluar el 90% de las ANDA prioritarias en los ocho meses siguientes a su presentación, y a evaluar el 90% de las ANDA estándar en diez meses. El programa ha superado sus objetivos (Figura 6).

La revisión prioritaria está disponible para las solicitudes de medicamentos genéricos con competencia limitada, así como para los medicamentos genéricos que escasean y cumplen ciertas condiciones. Esto incluye un plazo de revisión más corto bajo el marco de correspondencia previa sobre la instalación (PFC), bajo el cual los patrocinadores presentan información sobre las plantas de manufactura y las pruebas del medicamento a más tardar 60 días antes de la presentación de la solicitud.

Un elemento central es acelerar la evaluación de los ANDA de posibles "primeros genéricos" porque pueden abrir el mercado a la competencia de los genéricos por primera vez. Muchas ANDA de "primer genérico" no pueden presentarse legalmente hasta una fecha específica después de la aprobación del medicamento innovador. La figura 7 muestra el número de aprobaciones de primeros medicamentos genéricos por año fiscal durante la GDUFA II.

Figura 5: Solicitudes de procesos post aprobación de ANDA

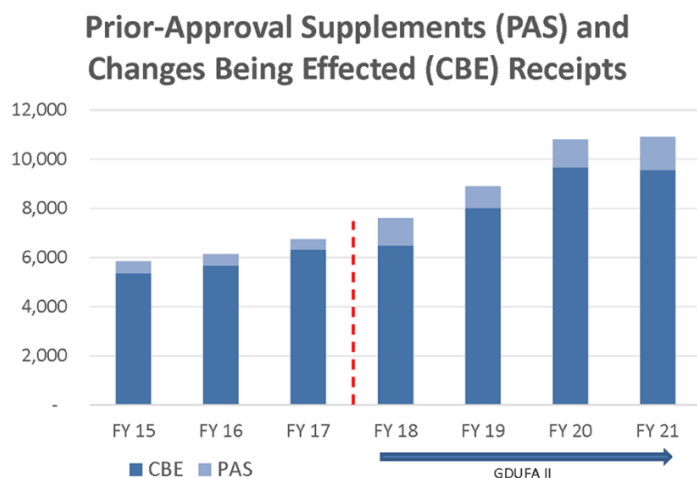


Figura 6: Cumplimiento del cronograma de revisión de ANDA

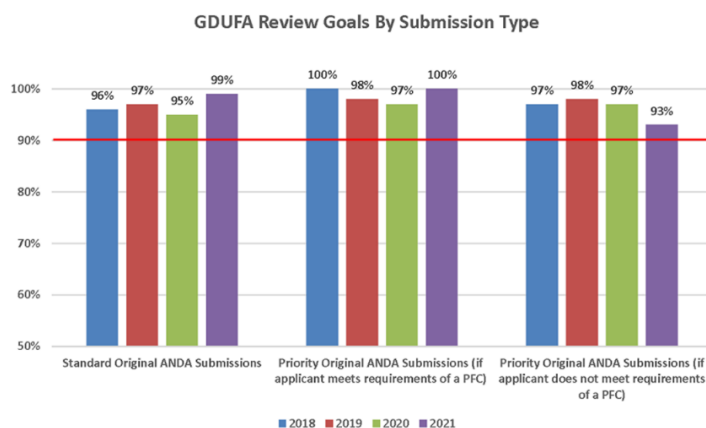
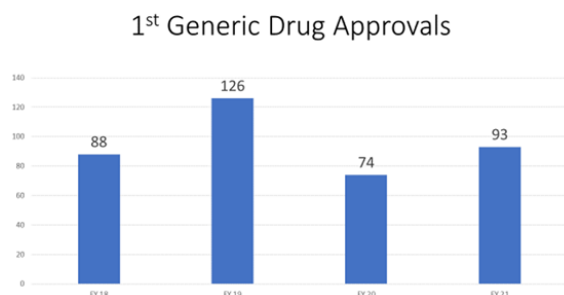


Figura 7: Aprobaciones de primeros productos genéricos



Programa-Pre -ANDA. Para reducir el número de ciclos hasta la aprobación, especialmente en el caso de los productos genéricos complejos, se estableció un programa de pre-ANDA, que ayuda a clarificar las expectativas regulatorias, permitiendo que los solicitantes presenten solicitudes más completas. Este programa

incluye mecanismos de consulta a la FDA en relación con estos productos después de la presentación de la ANDA.

Para los productos complejos, este programa estableció tres tipos de reuniones (donde la FDA provee asesoría, reuniones previas a la presentación del ANDA para explicar el contenido y el formato del ANDA, y la reunión donde la FDA informa de las posibles deficiencias de la solicitud y se planifican los siguientes pasos).

En noviembre 2020, la FDA publicó la guía "Formal Meetings Between FDA and ANDA Applicants of Complex Products Under GDUFA Guidance for Industry". Para facilitar el desarrollo de nuevos productos genéricos, la FDA emitió unas Guías Específicas de Producto (PSG). El 15 de enero de 2022, había 1.949 PSG disponibles.

La FDA consulta y solicita las aportaciones del público, la industria y los investigadores académicos para desarrollar una lista anual de iniciativas científicas y regulatorias específicas para la investigación de los medicamentos genéricos. Además, involucra a las partes interesadas a través de numerosos talleres científicos y publica un informe anual sobre los logros.

Mejoras en el programa de evaluación de ANDA. Cuando se presenta una ANDA, la FDA determina en primer lugar si la ANDA está lo suficientemente completa como para poder hacer una evaluación sustantiva. Mientras se está evaluando el ANDA, la FDA comunica las deficiencias que ha encontrado durante la evaluación aproximadamente a partir de la mitad del proceso de revisión. Las comunicaciones continúan de forma continua durante la evaluación.

Cuando las deficiencias de una ANDA impiden la aprobación de la FDA, ésta emite una carta de respuesta completa en la que se detallan las deficiencias que se deben corregir para que sea aprobada, y después se pueden establecer teleconferencias para orientar a los patrocinadores.

Mejoras en el programa de evaluación de archivos maestros de medicamentos (DMF en inglés drug master files). Los DMF de tipo II son presentaciones de un tercero, distinto del solicitante de la ANDA, que contienen información confidencial sobre un principio activo (o ingrediente farmacéutico activo [API]) o un producto intermedio (o los materiales utilizados en su preparación) que la Agencia evalúa de forma independiente. Varios productores genéricos pueden utilizar los mismos DMFs. Es esencial que haya buena comunicación entre los titulares de los DMFs, los solicitantes del ANDA y la FDA, para reducir la posibilidad de que surjan problemas y se atrasen las aprobaciones, y la FDA lo ha facilitado estandarizando las cartas.

La FDA publicó un borrador de guía sobre los cambios posteriores a la aprobación de un DMF de tipo II de API y los mecanismos de presentación de solicitudes ANDA que hacen referencia a un DMF de tipo II de API. La FDA también publicó un borrador de guía titulado "Completeness Assessments for Type II API DMFs under GDUFA" (Evaluaciones de integridad de los DMF de tipo II de las API en virtud del GDUFA).

Mejoras en la evaluación de las instalaciones. Para mitigar los problemas con la exportación que habían identificado los fabricantes de API con sede en EE UU, se solicitó que la FDA que emitiera guías y realizara actividades de divulgación para los reguladores extranjeros sobre su modelo de selección de centros de fabricación basado en el riesgo. La FDA publicó un manual de políticas y procedimientos (MAPP) titulado "*Understanding CDER's Risk-Based Site Selection Model*" en 2018, para explicar cómo la FDA determina qué instalaciones de fabricación deben priorizarse para las inspecciones de vigilancia de rutina.

La FDA mejoró la velocidad y la transparencia de las comunicaciones relativas a los resultados de las inspecciones de las instalaciones, y publica estos resultados en su página web.

Mejoras en la rendición de cuentas y la presentación de informes. La agencia desarrolló un programa para documentar los avances hacia alcanzar los objetivos de GDUFA II. También mejoró la transparencia y eficiencia en la administración, la asignación y el uso de los recursos generados a través de las tarifas de usuario. Esa información está en la página web bajo "*Enhanced Accountability & Reporting*".

La FDA publicó un Plan Financiero Quinquenal en el año fiscal 2018, con actualizaciones anuales, y celebró una reunión anual sobre la transparencia financiera y la eficiencia de los programas de tarifas de usuario. También se contrató a un externo para que evaluara la metodología para ajustar los presupuestos de acuerdo a la carga de trabajo (CPA), tanto para PDUFA, como para GDUFA y BsUFA.

La reautorización de GDUFA III. Alrededor del 30% de los productos de referencia activos, que no tienen competencia genérica, son productos complejos. Por lo tanto, las negociaciones de la GDUFA III se centraron en aprovechar los éxitos de la GDUFA II, proponiendo nuevos procesos y procedimientos para lograr aprobaciones en ciclos más tempranos y mejorando el programa pre-ANDA.

Evaluaciones de ANDA. La carta de compromiso de GDUFA III propone minimizar la emisión de cartas de respuesta completa y mejorar la correspondencia sobre las plantas de manufactura previas al ANDA para informar la decisión de la FDA sobre la necesidad de hacer una inspección. Se pretende mejorar la oportunidad de las respuestas regulatoria ampliando el uso de correspondencia y teleconferencias.

Archivos maestros de medicamentos e instalaciones de fabricación. Ampliar las oportunidades de evaluación temprana de los DMFs antes de que se presenten ciertas ANDA prioritarias y entre los ciclos de revisión, para aumentar la probabilidad de que el DMF sea adecuado al mismo tiempo que la ANDA asociada. Revisar los plazos de respuesta a la correspondencia.

La mayoría de las instalaciones cumplen los requisitos de las buenas prácticas de fabricación vigentes. Para ayudar a los que no las cumplen, las instalaciones para fabricar medicamentos genéricos elegibles podrían solicitar una reunión posterior a la carta de advertencia para compartir con la FDA información preliminar sobre la adecuación y la integridad de sus planes de acción correctiva.

Programa previo a la ANDA y ciencia regulatoria. Seguir mejorando la ciencia regulatoria y agilizar el desarrollo de medicamentos genéricos complejos mediante la introducción de mejoras adicionales en los programas. Establecer objetivos para los PSGs de medicamentos complejos. Mejorar la transparencia entorno a los nuevos PSGs y las revisiones de PSGs. Ampliar las reuniones y mejorarlas para que la FDA pueda proveer asesoría científica para que los titulares del ANDA puedan solventar las deficiencias.

Contratación. Se recomienda contratar a 128 trabajadores de tiempo completo/

Mejorar la gestión de los recursos procedentes de las tarifas de los usuarios. Mejorar la agilidad operativa del programa GDUFA y la gestión de los recursos de las tarifas de los usuarios a través de mejoras en la capacidad para planear el uso de los recursos y para estimar las necesidades futuras. Se ha hecho una propuesta para que los legisladores autoricen un aumento de los recursos (de hasta el 3% por encima de la inflación) para poder responder a las necesidades que vayan surgiendo según las cargas de trabajo.

Esta propuesta legislativa también eliminaría el ajuste regulatorio del último año y lo sustituiría por un ajuste de la reserva de funcionamiento, para proporcionar a la Agencia la opción de aumentar los ingresos para ayudar a garantizar los recursos adecuados en el caso de una importante falta de recaudación de tarifas u otras interrupciones en la financiación. Este ajuste de la reserva de funcionamiento permitiría que la agencia aumentara las tasas para mantener una reserva de funcionamiento de entre 8 y 10 semanas de tarifas de usuario. Si las reservas de funcionamiento previstas superan las 12 semanas de gastos de funcionamiento, la FDA estaría obligada a reducir las tarifas de ese año fiscal para que la reserva de funcionamiento no supere las 12 semanas de tarifas.

El GDUFA III mantendría la transparencia financiera mediante la publicación de un plan financiero quinquenal y la celebración de una reunión pública para debatir el plan y otros compromisos financieros cada año fiscal.

BsUFA. Los productos biológicos han contribuido a la salud de muchos pacientes, incluyendo a los pacientes con cáncer, artritis reumatoide y diabetes. Los biosimilares pueden mejorar el acceso y ahorrar costos a los pacientes y financiadores de los servicios de salud.

Ley de Innovación y Competencia de Precios de Productos Biológicos de 2009 (*Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 BPCI*). Esta ley estableció una vía de aprobación abreviada para los productos biológicos que demuestren que son "biosimilares" o "intercambiables" con el biológico de referencia autorizado por la FDA. Un producto biosimilar es muy parecido al producto de referencia, a pesar de las pequeñas diferencias en los componentes clínicamente inactivos, sin diferencias clínicamente significativas en términos de seguridad, pureza y potencia. Un producto intercambiable es un producto biosimilar que cumple el requisito adicional de demostrar que el producto produce el mismo resultado clínico que el producto de referencia en cualquier paciente y, para un producto biológico que se administra más de una vez a un paciente, el riesgo en términos de

seguridad o de disminución de la eficacia de alternar o cambiar entre el producto biosimilar y el de referencia no es mayor que el riesgo de usar el producto de referencia sin dicha alternancia o cambio. En algunos estados, los farmacéuticos pueden sustituir un producto biológico por un biosimilar intercambiable sin consultar con el prescriptor.

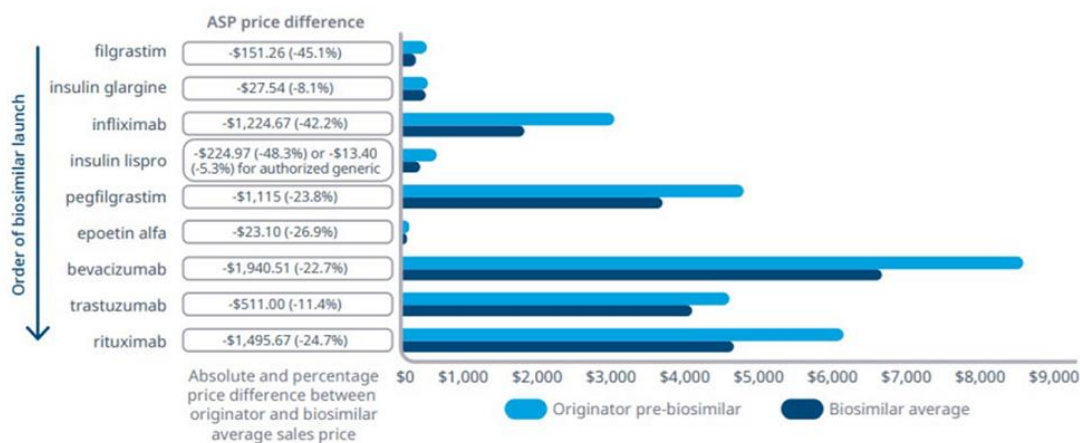
La vía de aprobación abreviada permite que una solicitud de biosimilar se base, en parte, en la determinación previa de la FDA de que el producto de referencia es seguro y eficaz, lo que ahorra al solicitante tiempo y recursos y, por tanto, fomenta la competencia.

La FDA aprobó el primer biosimilar, Zarxio, el 6 de marzo de 2015, bajo la Ley de Reautorización de la FDA de 2017 (FDARA). Cuando se promulgó la BsUFA II, solo había cinco productos biosimilares aprobados para cuatro productos de referencia. Durante la BsUFA II el número ha crecido a 33 biosimilares para 11 productos de referencia, incluyendo dos biosimilares intercambiables a partir del 19 de enero de 2022.

Un análisis reciente de IQVIA proporciona datos sobre el ahorro potencial con los biosimilares.

Absolute savings from biosimilars vary, with larger savings from more recent launches where originators were more costly

Exhibit 12: Originator and Mean Biosimilar Average Sales Price (ASP) in US\$, July 2020



Source: CMS ASP Jul 2020 accessed Sep 2020; IQVIA National Sales Perspectives, Jul 2020; IQVIA Institute, Sep 2020

Fuente: https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/iqvia-institute-biosimilars-in-the-united-states.pdf?_id=1642444761486 External Link Disclaimer

La **BsUFA II** ha permitido la implementación de un nuevo modelo de revisión y mayor comunicación con las empresas, lo que ha facilitado el desarrollo de productos biosimilares. Este nuevo modelo de revisión promueve la eficiencia y eficacia del proceso de revisión durante el primer ciclo, y tiene como objetivo minimizar el número de ciclos de revisión que serán necesarios para la aprobación. Las mejoras en el intercambio de información entre la industria y la FDA han contribuido a aumentar las aprobaciones durante el primer ciclo, alcanzando casi el 70% en comparación con el 39% durante la BsUFA I.

La FDA publicó un borrador de guía “*Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of BsUFA Products*” y una guía final “*Best Practices for Communication Between IND Sponsors and FDA During Drug Development*”. El 3 de enero de 2022, había cerca de 100 programas de desarrollo de biosimilares activos, y se habían recibido solicitudes de reuniones para discutir el desarrollo de biosimilares para otros 47 productos de referencia. Todo esto con el objetivo de que la comunicación sea más clara, concisa y oportuna.

También se invirtió en capacitar al personal y mejorar los sistemas de contratación. la FDA se comprometió a hacer una evaluación completa y continua de las prácticas de contratación y

retención. Esto ha permitido que la FDA elabore todas las guías a las que se había comprometido bajo el BsUFA II

La BsUFA II incluía objetivos relacionados con la publicación de información sobre productos biológicos. En este sentido, en 2020, la FDA publicó “*The Purple Book: Base de datos de productos biológicos autorizados*” que es de acceso público e incluye información importante sobre los biológicos, incluyendo información sobre las presentaciones del producto, la potencia y las formas de dosificación, además de otros campos de datos. Esta base de datos cuenta con una herramienta de búsqueda.

La FDA ha mejorado la gestión de los recursos del programa y la capacidad para anticipar las necesidades a más largo plazo, incluyendo un plan financiero quinquenal con actualizaciones anuales, informes financieros anuales y reuniones públicas para hablar de las finanzas del programa.

Reautorización de BSUFA III (años fiscales 2023-2027). El plan de la agencia ha sido elaborado tras consultar con la industria, expertos científicos y académicos, profesionales de la salud, defensores de pacientes y consumidores. Todas las actas de las reuniones son de acceso público.

Mejora de los procesos de revisión previa a la comercialización, los procedimientos y el rendimiento. La agencia espera recibir solicitudes suplementarias para los biosimilares ya aprobados. Por ello, la BsUFA III propone nuevas categorías de suplementos, plazos de revisión y objetivos de rendimiento para acelerar la revisión, incluyendo la revisión de las actualizaciones de seguridad en los etiquetados/fichas técnicas. Además, esta propuesta modifica algunas de las reuniones formales para mejorar la comunicación y la retroalimentación durante el proceso de desarrollo/

Mejora del desarrollo de productos biosimilares e intercambiables y de la ciencia reguladora. Para ello se incorporarán las mejores prácticas en la comunicación entre la FDA y los patrocinadores a través de actualizaciones de las guías pertinentes, el Manual de Políticas y Procedimientos (MAPP) y la Política y Procedimientos Operativos Estándar (SOPP). Esto incluye:

- Emitir una guía sobre el uso de instrumentos alternativos para evaluar las plantas de manufactura
- Avisar a los patrocinadores sobre las inspecciones que la FDA hará a las instalaciones cuando la FDA necesite ver el producto que se está fabricando; y
- Avanzar en el desarrollo de los procesos de revisión de los productos combinados biológico-dispositivo biosimilares mediante la introducción de nuevos procedimientos y plazos para el análisis de riesgos relacionados con su uso

Para avanzar aún más en el desarrollo de productos biosimilares intercambiables seguros y eficaces, la BsUFA III propone emitir cuatro guías, y organizar talleres científicos.

También se establecería un programa piloto de ciencia regulatoria, que se centraría en dos proyectos de demostración: (1) avanzar en el desarrollo de productos intercambiables, y (2) mejorar la eficiencia del desarrollo de productos biosimilares.

Mejoras continuas para la gestión de los recursos de las tasas de usuario. Al igual que PDUFA y GDUFA.

Contrataciones. La agencia querría contratar a 15 personas de tiempo completo, y mejorar el sistema de contratación y retención de personal.

Modernización y transparencia en los sistemas informáticos de información.

Conclusión. Las tarifas de usuario son fundamentales para garantizar que la FDA disponga de los recursos necesarios para llevar a cabo las revisiones de forma oportuna sin comprometer los elevados estándares de la Agencia, todo ello para conseguir que los productos médicos seguros y eficaces lleguen antes a los pacientes. La reautorización de PDUFA, GDUFA y BsUFA permitirá a la FDA aprovechar el éxito demostrado por los programas, beneficiando aún más a los pacientes y afirmando la posición de nuestra nación como líder mundial en innovación biomédica.

Testimonio de Reshma Ramachandran

Reshma Ramachandran [2] ofreció un testimonio escrito, en el que habla de la importancia tener una FDA fuerte, menciona algunos aspectos de los acuerdos de tarifas de usuario que son esenciales para mejorar la salud de los pacientes, y discute las oportunidades que tiene el Congreso de apoyar y proteger a una agencia que es vital para la salud pública de nuestra nación. A nuestro parecer es una propuesta que fortalecería a la FDA y que se debería tener en cuenta, aunque como ella misma reconoce al final, parece que no ha captado el interés de la FDA y habrá que ver si influye en las posiciones de los congresistas.

Aquí el resumen de su testimonio

Cuando la FDA concede un permiso de comercialización se entiende que, antes de determinar si estos nuevos tratamientos son realmente, seguros y eficaces, la agencia ha revisado los datos de ensayos clínicos bien diseñados. También se asume que la FDA ha certificado, tras las debidas diligencias, que los procesos de fabricación de estos medicamentos son seguros y de buena calidad.

Al igual que muchos de mis colegas, me preocupa que la creciente dependencia de las tarifas a los usuarios, provenientes de las industrias que la FDA regula, haya influido indebidamente en el marco legal y regulatorio, convirtiéndose en una agencia demasiado laxa.

La agencia ha acelerado la aprobación de medicamentos y productos biológicos, y esto se ha asociado a ensayos clínicos menos sólidos y mayor incertidumbre sobre el beneficio clínico de los tratamientos. Para que la FDA mantenga su independencia como autoridad reguladora nacional, el Congreso debería asignar más fondos a la agencia, reduciendo así su dependencia de la industria y mitigando su indebida influencia, pues no prioriza las necesidades de los pacientes. No obstante, dada la falta de fondos suficientes, el Congreso debería intervenir para garantizar que estos acuerdos de tarifas de usuario incluyan salvaguardias para proteger a los pacientes y la salud pública.

Es importante que la FDA cuente con el personal necesario para evaluar la eficacia y seguridad de los medicamentos, y agilizar el proceso de revisión de medicamentos genéricos e intercambiables.

La FDA se ha comprometido a acercarse gradual y reflexivamente a la generación de evidencia utilizando datos de la práctica clínica y diseños complejos de ensayos clínicos. La FDA tiene que ser cuidadosa al evaluar si tales métodos no sólo son más eficientes, sino también suficientes para tomar decisiones regulatorias.

La FDA también se ha comprometido a reforzar la vigilancia de la seguridad de los medicamentos, incluyendo la Iniciativa Centinela. Esto ayudará a evaluar las señales de seguridad, de modo que la agencia pueda tomar medidas más oportunas y prevenir los efectos adversos relacionados con los medicamentos.

Los acuerdos sobre las tasas de usuario ofrecen varias oportunidades para que el Congreso refuerce aún más el proceso de revisión de la FDA y se centre más en el paciente, con el fin de garantizar el acceso oportuno a los fármacos y medicamentos biológicos que han demostrado ser realmente

eficaces y seguros. Esto podría lograrse a través de las siguientes iniciativas.

Para medir el desempeño de la FDA, utilizar medidas más significativas desde el punto de vista clínico que estén centradas en el paciente. Como parte de los acuerdos sobre las tarifas de usuarios, la FDA ha propuesto una serie de objetivos de rendimiento y medidas relacionadas con la revisión oportuna y la respuesta a las solicitudes regulatorias relacionadas con medicamentos y biológicos. Aunque es importante mejorar la eficiencia, la agencia también debería medir su rendimiento en términos de aportes a la clínica y a los pacientes. Por ejemplo, podría informar:

- El porcentaje de NDA y BLA aprobadas en las que no se alcanzaron los criterios de valoración primarios preestablecidos en los ensayos pivotaes. Nuestra investigación sugiere estos criterios solo se alcanzan en el 10% de los casos.
- El porcentaje de NDA y BLA para las que las decisiones de aprobación de la FDA fueron concordantes con las recomendaciones de los comités asesores independientes de la agencia. Hay estudios que dicen que el 22% de las veces las decisiones son discordantes.
- El porcentaje de NDA y BLA aprobadas con requisitos de postcomercialización, que han completado los estudios requeridos y cuyos resultados confirman la eficacia y la seguridad de los medicamentos
- el porcentaje de NDA y BLA aprobados que posteriormente la FDA retiró o tuvo que emitir advertencias en base a los estudios poscomercialización. Según un estudio esto afecta a un tercio de los medicamentos.

Revisión de los estándares de evidencia que se requieren para los medicamentos y productos biológicos que se aprueban a través de las vías de revisión acelerada. Las vías de revisión acelerada, como la aprobación acelerada, han permitido que los pacientes accedan antes a los medicamentos que han demostrado efectividad en base a criterios de valoración indirectos (subrogados) en lugar de criterios clínicos, y eso ha generado incertidumbre sobre su beneficio clínico. En el marco de la aprobación acelerada, la FDA exige la realización de estudios adicionales después de su aprobación para confirmar el hipotético beneficio clínico de los medicamentos y biológicos en un plazo determinado. Una vez finalizados estos estudios, la FDA revisa los datos de los ensayos confirmatorios para determinar si estos medicamentos pueden optar a la aprobación estándar.

Sin embargo, un análisis realizado por la revista British Medical Journal encontró que de 253 fármacos aprobados a través de la vía de aprobación acelerada entre 1992 y 2020 casi la mitad (n=112) no habían confirmado ser clínicamente eficaces; y una quinta parte de ellos (n=24) habían estado en el mercado durante más de cinco años. Sólo dieciséis de todos los medicamentos que habían recibido la aprobación acelerada durante este periodo fueron retirados, bien por falta de eficacia o porque los ensayos confirmatorios nunca se llevaron a cabo.

En el caso del aducanumab, la FDA ha concedido a Biogen un plazo de nueve años para completar sus ensayos confirmatorios, que es mucho más largo que la duración media de los ensayos postcomercialización o el plazo de notificación de resultados para otros medicamentos aprobados por la misma vía. Muchos estudios post comercialización se atrasan y la FDA ha renunciado a los ensayos posteriores a la aprobación para algunos medicamentos. Es más, cuando estos ensayos confirmatorios requeridos se llevan a cabo y muestran resultados negativos, la FDA no ha retirado el permiso de comercialización para esas indicaciones.

Por último, algunos de los ensayos clínicos postcomercialización siguen utilizando criterios de valoración indirectos, a pesar de que el objetivo de estos ensayos es confirmar beneficio clínico (esto ocurrió para el 40% de los oncológicos aprobados por la FDA entre 1992 y 2017). Es más, algunos de estos estudios no están bien diseñados (muestras pequeñas, sin aleatorización, abiertos).

Como parte de los acuerdos de tarifas de usuario, la FDA se debería comprometer a revisar los estándares de evidencia para la aprobación a través de vías rápidas, como la aprobación acelerada. La FDA no debería permitir que las aprobaciones aceleradas se mantengan a perpetuidad. La FDA podría retirar las indicaciones de aprobación acelerada si los ensayos confirmatorios posteriores a la aprobación se retrasan significativamente o no muestran un beneficio clínico.

Las autoridades reguladoras de otros países, como el Reino Unido, Australia y Europa, que conceden aprobaciones rápidas, exigen su renovación cada uno o dos años. Como parte del proceso de renovación, los patrocinadores deben presentar un informe provisional sobre cualquier obligación pendiente, incluyendo los plazos para la realización de ensayos confirmatorios. En cualquier caso, si los ensayos confirmatorios arrojan resultados negativos, la FDA también debería retirar automáticamente la aprobación acelerada.

La FDA debería informar a los pacientes y a los médicos de que se ha concedido la aprobación acelerada para un nuevo medicamento, y que el medicamento podría ser retirado si los ensayos confirmatorios no aportan un beneficio clínico para los pacientes.

Además, la FDA debería exigir que los ensayos confirmatorios de los medicamentos que han recibido la aprobación acelerada utilicen criterios de valoración clínicos y estén bien diseñados y ejecutados.

Uso adecuado y transparente de la evidencia de la práctica clínica para la toma de decisiones regulatorias. La FDA ha estado evaluando la calidad y la aceptabilidad de la evidencia de la práctica clínica (RWE) para la toma de decisiones regulatorias según lo dispuesto en la Ley de Curas del Siglo 21, en particular para apoyar la aprobación de nuevas indicaciones de los medicamentos aprobados o para satisfacer los requisitos de los estudios de postcomercialización. También han surgido propuestas legislativas para permitir el uso de datos de la práctica clínica (RWD), incluyendo los registros de pacientes, las historias clínicas electrónicas, las facturas médicas y la tecnología digital para cumplir con los requisitos de los estudios

postcomercialización. La FDA se ha comprometido a realizar un plan piloto para estudiar el uso de estos datos en las decisiones regulatorias.

Investigaciones recientes han planteado dudas sobre la viabilidad de utilizar los RWD para respaldar determinadas decisiones regulatorias. Un estudio descubrió que solo el 15% de los ensayos clínicos realizados en EE UU y publicados en revistas médicas de alto impacto podrían replicarse de manera factible utilizando los datos de facturas o historias clínicas electrónicas. Otro estudio analizó si fuera factible utilizar dichos datos para emular los ensayos confirmatorios postcomercialización requeridos por la FDA para los medicamentos que recibieron aprobación acelerada entre 2009 y 2018. De los 50 ensayos confirmatorios requeridos por la FDA, ninguno podría emularse de manera factible utilizando los RWD disponibles. Esto sugiere que es poco probable que los métodos observacionales y de los RWD actualmente disponibles sustituyan a los requisitos de ensayos confirmatorios postcomercialización, como se ha propuesto.

Los RWD no permiten controlar adecuadamente los criterios de inclusión y exclusión, ni los criterios de valoración que se requieren en los estudios. La agencia debería invertir en más investigación para delinear claramente las condiciones de uso apropiadas de RWD en la toma de decisiones regulatorias, y esto se debería hacer antes de que haya un mandato legal que le impida determinar donde se ha demostrado que los RWD beneficia a los pacientes.

Los estudios de RWE deberían estar disponibles en un registro público.

Garantizar la finalización oportuna y la integridad de los estudios postcomercialización. Un estudio descubrió que de los requisitos y compromisos de postcomercialización emitidos por la FDA en 2009 y 2010, casi el 20% ni siquiera se habían iniciado, el 25% se habían retrasado o estaban en curso, y poco más del 50% se habían completado entre cinco y seis años después de la aprobación del medicamento. En un estudio de los medicamentos aprobados por la vía acelerada entre 2009 y 2013, solo dos quintas partes tenían pruebas confirmatorias de eficacia en los tres años posteriores a la aprobación.

Los tiempos para que se completen estos estudios varían ampliamente y suelen ser más largos de lo requerido.

Mantenimiento de normas rigurosas para la aprobación de terapias para enfermedades con necesidades insatisfechas
Terapias celulares y genéticas. Un estudio analizó las cinco nuevas terapias génicas que habían recibido la aprobación de la FDA a 31 de diciembre de 2020. A través de la designación de terapia avanzada de medicina regenerativa (en inglés RMAT), la FDA ha podido acelerar con éxito el desarrollo y la entrada en el mercado de estos productos. Sin embargo, esta rapidez también parece haberse logrado a expensas de la calidad de la información disponible antes de la comercialización. La mayoría de las autorizaciones de estas terapias génicas se basaron en un pequeño ensayo abierto, de un solo brazo, que utilizó un marcador indirecto como criterio de valoración primario de su eficacia. Además, la FDA sólo exigió estudios post comercialización para tres de los cinco tratamientos.

Dado que estos productos se aprueban con evidencia limitada, la FDA debería exigir estudios de postcomercialización y recopilación de datos continuos sobre estos pacientes, a través de registros.

Antibióticos y antifúngicos. Los incentivos financieros para desarrollar productos para enfermedades infecciosas están mal alineados, y recompensan la comercialización de productos con una eficacia poco clara contra los patógenos resistentes. En lugar de conceder costosos incentivos financieros por tratamientos no probados, la FDA debería exigir a los patrocinadores de los candidatos a fármacos antimicrobianos que realicen ensayos clínicos pivotaes en poblaciones de pacientes clínicamente relevantes, incluyendo las que suelen estar excluidas, y que estos ensayos clínicos estén diseñados para demostrar superioridad frente a alternativas conocidas y eficaces.

Mantener los requisitos de inspección de las instalaciones de fabricación in situ. Estas inspecciones son fundamentales para garantizar que los productos médicos son seguros, de alta calidad y eficaces para los pacientes. No se deben sustituir con modalidades de inspección remota.

Mantener la responsabilidad legal de la FDA de exigir que se publiquen los resultados de los ensayos clínicos. Los patrocinadores de los ensayos clínicos tienen la obligación de registrar y, posteriormente, incluir la información de resultados de los ensayos clínicos en ClinicalTrials.gov, generalmente en un plazo de 12 meses a partir de la fecha de finalización del ensayo. La transparencia de dicha información de resultados es importante, ya que informa las decisiones de atención médica y los futuros esfuerzos de investigación.

A través de una investigación en curso, utilizando la Ley de Libertad de Información, obtuvimos todas las medidas coercitivas que la FDA ha tomado por el incumplimiento de estos requisitos hasta finales de abril de 2021. Todas ellas fueron en forma de Avisos Preliminares de Incumplimiento (o Preavisos), de los cuales la FDA había emitido sólo 58 para los patrocinadores de los ensayos. Ninguno de estos preavisos se dirigió a organismos federales, incluyendo los Institutos Nacionales de Salud (NIH), a pesar de que los NIH son los patrocinadores de muchos ensayos que no han presentado la información de sus resultados a ClinicalTrials.gov según lo exigido. También descubrimos que estos preavisos eran extremadamente eficaces para mejorar el cumplimiento: a mediados de agosto del año pasado, más del 90% de los destinatarios habían comunicado la información que faltaba a ClinicalTrials.gov en un plazo medio de tres semanas.

Está claro que la FDA podría y debería enviar más preavisos y avisos y dar a conocer públicamente estos esfuerzos.

Aumentar la transparencia general de los procesos de toma de decisiones regulatorias. La agencia se ha comprometido a trabajar más estrechamente con la industria, y ha dicho que organizaría talleres públicos. Es necesario que la agencia se comprometa a solicitar y garantizar la participación de partes interesadas independientes.

Aprendiendo de la experiencia con el aducanunab, la FDA debería instituir un cortafuegos entre el personal que ayuda a la

industria a preparar las solicitudes regulatorias y el que realiza la revisión. De este modo, los pacientes y los médicos estarán más seguros de que la agencia mantiene su propia independencia, sin la influencia indebida de los patrocinadores de medicamentos en la toma de decisiones regulatorias.

Al revisar la carta de compromiso del PDUFA VII divulgada por la FDA a finales de septiembre del año pasado y el proyecto de ley recientemente publicado, las disposiciones parecen ser casi idénticas a pesar de los comentarios de organizaciones independientes de defensa de los pacientes y de consumidores que solicitaron revisiones específicas a los acuerdos propuestos. La FDA, en su respuesta a estos comentarios públicos, declaró que "no ha introducido cambios en esas recomendaciones para la reautorización del PDUFA" porque existe "un apoyo general al acuerdo PDUFA VII". Teniendo en cuenta esta respuesta, y el hecho de que la FDA mantiene negociaciones separadas y no transparentes con las empresas biofarmacéuticas y grupos comerciales, parecería que la agencia está dando más peso a las recomendaciones de la industria que a las de las organizaciones que representan de forma independiente los intereses del público. Convocar a todas las partes interesadas en las futuras negociaciones de acuerdos de tarifas de usuario sería un primer paso para restaurar el equilibrio en la asimetría para influir en el proceso redactar las cartas de compromiso de la FDA para el programa de tarifas de usuario y la legislación correspondiente.

El negocio de la salud crece, pero los pacientes no se benefician

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)

Tags: Robert Califf, medicina basada en la evidencia, innovación terapéutica, FDA, transparencia

Según escribe Zachary Brennan en el artículo que resumimos en esta nota [1], Robert Califf, el nuevo comisionado de la FDA dijo que durante su segundo periodo en la agencia quiere que los estadounidenses sepan la verdad sobre los riesgos y beneficios de los productos que la FDA regula. En el área farmacéutica, quiere que las evaluaciones de los nuevos productos sean justas, y deshacerse rápidamente de los productos en investigación que no sean útiles.

Aunque EE UU es uno de los países más innovadores, su esperanza de vida ocupa el último lugar entre los países de altos ingresos. Califf afirmó que "el negocio de la atención médica nunca ha sido mejor, pero los resultados en las personas a las que el sistema trata de servir no han mejorado".

Califf cree que no debe intervenir en las decisiones regulatorias sobre productos determinados, sino que "Mi trabajo consiste en asegurarme de cuáles son las reglas del juego, interaccionar con el mundo exterior, y en diseñar políticas que mejoren las cosas", dijo. También hizo referencia a las propuestas legislativas para mejorar el sistema de aprobación acelerada e insistió en que hay que exigir que los estudios post-comercialización de los

En estos acuerdos de tarifas de usuario, el Congreso y la FDA deben considerar tanto los beneficios como los riesgos, tanto a corto como a largo plazo, de las propuestas incluidas. Para mí está claro que, en general, los beneficios de contar con una FDA adecuadamente financiada superan cualquier riesgo potencial. Sin embargo, hay que hacer más reformas para garantizar que la FDA cumpla su mandato y su promesa de proteger y mejorar la salud de nuestros pacientes y de nuestra nación.

Referencias

1. Patrizia Cavazzoni, Peter Marks FDA User Fee Reauthorization: Ensuring Safe and Effective Drugs and Biologics Testimony before House Committee on Energy and Commerce, Subcommittee on Health, 3 de febrero de 2022 <https://www.fda.gov/news-events/congressional-testimony/fda-user-fee-reauthorization-ensuring-safe-and-effective-drugs-and-biologics-02032022>
2. Reshma Ramachandran. Written Testimony. Hearing on "FDA User Fee Reauthorization: Ensuring Safe and Effective Drugs and Biologics" Subcommittee on Health. U.S. House of Representatives Committee on Energy and Commerce. February 3, 2022 <https://doctorsforamerica.org/written-testimony-of-reshma-ramachandran-m-d-m-p-athearing-on-fda-user-fee-reauthorization-ensuring-safe-and-effective-drugs-and-biologics-subcommittee-on-health/>

productos aprobados por esa vía se realicen de forma más eficiente.

En un evento organizado por Stat se preguntó a Califf si podría publicar las cartas de respuesta completas de la agencia, o los rechazos a las compañías farmacéuticas, una medida que el predecesor de Califf, Scott Gottlieb, prometió adoptar, pero no lo hizo.

"Las cartas de respuesta completa no son tantas", dijo Califf, aunque señaló que no se opone a publicarlas, pues "no es tan importante como mucha gente piensa". Las solicitudes defectuosas se eliminan con más frecuencia en una fase más temprana del proceso de aprobación, y las cartas completas suelen referirse a problemas de fabricación, y cuando se divulgan incluyen tachaduras, dijo.

Califf dijo que el tema de la desinformación es una de las cosas sobre las que quiere trabajar y ser muy proactivo.

Documento Fuente

1. Brennan Z. FDA chief Rob Califf: The business of health is booming but people's outcomes aren't improving. Endpoints, 31 de marzo de 2022 <https://endpts.com/fda-chief-rob-califf-the-business-of-health-is-booming-but-peoples-outcomes-arent-improving/>

La pandemia, la FDA y algunas empresas farmacéuticas

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)

Tags: Stephen Hahn, FDA, Gilead, Regeneron, Daniel O'Day, Genentech, Soon-Shiong, Deborah Birx, AUE, Fritz Bittenbender

Endpoints publicó un análisis de Zachary Brennan sobre la correspondencia (correos electrónicos y mensajes de texto) entre el comisionado de la FDA, Stephen Hahn y varias industrias farmacéuticas [1]. Estos documentos se divulgaron en conformidad con la Ley de Libertad de Información (Freedom Information Act).

Brennan dice que, a raíz de la pandemia, hubo presión para que las empresas actuaran con rapidez, y este último lote de textos y correos electrónicos que se ha divulgado revela como Gilead, Genentech de Roche, Regeneron y Soon-Shiong captaron la atención de los funcionarios de alto rango de la FDA. Los puntos más importantes son los siguientes:

El director general de Gilead, Daniel O'Day solicitó reunirse urgentemente con Hahn y con Deborah Birx, la coordinadora de la respuesta al covid durante la administración Trump, un mes antes de que la Unión Europea autorizase el uso de remdesivir para pacientes hospitalizados con covid-19. Estas reuniones eran al margen de las reuniones que mantiene la FDA con la industria, que no incluyen a funcionarios de tan alto rango.

Aunque no se sabe si esas reuniones tuvieron lugar, si hay evidencia de que Hahn y O'Day se comunicaron para hablar sobre este tema. Casi exactamente un mes después, Hahn envió un mensaje de texto a su antiguo jefe de personal, Keagan Lenihan, para decirle que la autorización para uso en emergencia (AUE) del remdesivir (Veklury) estaba lista.

El vicepresidente ejecutivo de Genentech, Fritz Bittenbender, envió en marzo de 2020 un correo electrónico a Joe Grogan, asesor de Trump y ex director del Consejo de Política Interior, sobre la necesidad de hacer un ensayo clínico para probar la eficacia de tocilizumab, un posible tratamiento para el covid-19, y de las donaciones que haría la empresa. El tocilizumab no obtuvo la AUE hasta junio de 2021.

Entre octubre y diciembre de 2020 Soon-Shiong envió al menos media docena de mensajes de texto a Hahn para informarle sobre la vacuna covid-19 de su empresa, previamente preseleccionada para formar parte de la Operación Warp Speed pero que aún no se ha materializado. Hahn respondió a los textos, pero no indicó que fuera a hacer nada para ayudar al multimillonario.

Un artículo del Wall Street Journal, publicado en abril de 2020, proporcionado por el vocero de la FDA, describe la forma en que un grupo de ejecutivos, en nombre de Regeneron, se puso en contacto con Tommy Hicks, copresidente del Comité Nacional

Republicano, para ayudar a la empresa a trasladar parte de la fabricación a Irlanda y liberar espacio para producir su tratamiento combinado de anticuerpos monoclonales, que ya no se comercializa porque no funciona contra la variante BA.2. Posteriormente Tom Cahill, un gran inversionista, se puso en contacto con la oficina de Mike Pence y esa misma noche Regeneron recibió una llamada de la FDA. Tenían permiso para trasladar la producción a Dublín".

Genentech y Gilead enviaron los siguientes comentarios a Brennan:

"Genentech mantiene un diálogo abierto con la administración estadounidense, los funcionarios del gobierno, las agencias y otros, es parte habitual del proceso de descubrimiento y desarrollo de medicamentos. Desde el comienzo de la pandemia, nos movilizamos con urgencia para evaluar rigurosamente las opciones de tratamientos que la comunidad científica creía que podrían ayudar a las personas enfermas y hospitalizadas por covid-19. En este momento sin precedentes, el diálogo en tiempo real con múltiples funcionarios y agencias gubernamentales fue una parte crítica y necesaria del proceso para iniciar rápidamente los ensayos clínicos, donar medicamentos para uso en emergencia, y asegurar que teníamos un amplio entendimiento de cómo nos podíamos asociar para ayudar a los pacientes necesitados lo antes posible".

"Durante los primeros días sin precedentes de la pandemia, Gilead se movió con urgencia para hacer ensayos clínicos para el creciente número de pacientes con covid-19, y finalmente presentó el primer antiviral aprobado por la FDA, que ahora se ha utilizado para tratar a más de 11 millones de personas en todo el mundo. Trabajamos muy estrechamente con los gobiernos de todo el mundo para garantizar la coordinación en cuestiones críticas como la donación de productos, el uso compasivo, los ensayos clínicos y la accesibilidad a los productos por parte de los pacientes que necesitan urgentemente opciones de tratamiento. Estamos orgullosos de nuestro papel en ayudar a abordar esta extraordinaria crisis de salud pública, que no podría haber tenido una respuesta tan rápida y eficaz sin una comunicación frecuente y abierta con una variedad de partes interesadas del gobierno". El remdesivir de Gilead generó US\$5.600 millones en ventas en 2021.

Fuente Original

1. Brennan Z. Updated: How Gilead, Regeneron and Genentech used political connections to hurry their Covid-19 drugs. Endpoints, 20 de abril de 2022. <https://endpts.com/how-gilead-regeneron-and-other-top-biopharmas-used-political-connections-to-hurry-their-covid-19-products/>

La Fuente original contiene imágenes de los mensajes originales

La FDA accede a revisar un medicamento presionada por una asociación de pacientes

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)

Tags: Amylyx Pharmaceuticals, ELA, grupos de pacientes, esclerosis lateral amiotrófica, CENTAUR, criterios de valoración indirectos, medidas subrogadas, I AM ALS, Asociación de Esclerosis Lateral Amiotrófica

A principios de abril, la FDA iba a tener una reunión pública para evaluar los resultados de un pequeño estudio de fase intermedia (2/3) del fármaco de Amylyx Pharmaceuticals para la esclerosis lateral amiotrófica o ELA. Según informa Matthew Perrone [1], el año pasado, la FDA dijo a Amylyx que tendría que realizar un estudio amplio y confirmatorio antes de solicitar el permiso de comercialización. Pero tras meses de intensa presión por parte de los pacientes con ELA y sus representantes en el Congreso, la agencia accedió a que presentara la solicitud en base a un estudio más pequeño.

Según Perrone, la decisión ha sorprendido a los médicos que participaron en el estudio, quienes consideran que el beneficio es modesto y desearían contar con más información. Para aprobar un medicamento nuevo, la FDA suele exigir resultados de dos ensayos clínicos exitosos, aunque en el caso de enfermedades mortales a veces se conforma con uno que muestre resultados tempranos prometedores.

Los expertos que estudian la toma de decisiones de la FDA ven un patrón preocupante, en el que cada vez hay más presiones para que la agencia acepte evidencia más débil, dañando su credibilidad científica y abriendo la puerta a tratamientos ineficaces [1]. Este caso recuerda la aprobación del medicamento contra el Alzheimer, Aduhelm, donde se acusó a la agencia de capitular ante la presión de la industria y de los defensores de los pacientes, en lugar de atenerse a la ciencia".

El fármaco de Amylyx es una combinación de un medicamento que se receta para trastornos hepáticos y un suplemento dietético asociado a la antigua medicina china. Amylyx, ha patentado la combinación y afirma que las sustancias químicas actúan conjuntamente para proteger a las células de la muerte prematura [1].

En el estudio CENTAUR de fase 2/3 han participado 137 pacientes, los que tomaron el fármaco progresaron un 25% más lentamente que las que recibieron un placebo, según se midió en un cuestionario de 48 puntos que hace un seguimiento de funciones como caminar, escribir a mano y tragar. La diferencia en las puntuaciones - 2,3 puntos - fue estadísticamente significativa, pero los expertos difieren en cuanto a su significado clínico [1]. La escala de 48 puntos utilizada por Amylyx es el estándar para la investigación de la ELA, pero algunos expertos

cuestionan su fiabilidad. Por ejemplo, no es infrecuente que los pacientes informen una mejora de sus funciones incluso cuando medidas como la fuerza muscular disminuyen.

La FDA sólo ha aprobado dos terapias para la ELA. La más eficaz prolonga la vida varios meses, y muchos expertos afirman que es probable que el fármaco de Amylyx muestre un beneficio similar.

Según Perrone [1], la sesión de revisión de la FDA fue organizada por la Asociación de Esclerosis Lateral Amiotrófica, que invirtió US\$2,2 millones en la investigación de Amylyx y si se aprueba el fármaco podría recibir hasta US\$3,3 millones.

Los cofundadores de otro grupo de pacientes, I AM ALS, también testificaron en la reunión. Este grupo se ha convertido rápidamente en una fuerza política en Washington, impulsando la legislación en el Congreso que, entre otras cosas, requiere que la FDA desarrolle un plan de cinco años para acelerar el desarrollo de medicamentos para la ELA y condiciones similares.

La Asociación de Esclerosis Lateral Amiotrófica y I AM ALS presentaron una petición ante la FDA en noviembre del 2021, firmada por más de 50.000 pacientes, cuidadores y familiares, solicitando a la FDA que apruebe AMX0035 con base en los resultados de CENTAUR fase 2/3 [2].

Una portavoz de I AM ALS rechazó la idea de que el grupo esté "diciendo a la FDA lo que tiene que hacer". "No estamos tratando de presionar a la FDA", dijo Theresa Garner. "Estamos siguiendo el proceso estándar y sólo nos aseguramos de que la FDA y su comité asesor escuchen a las personas que viven con esta enfermedad" [1].

El comité asesor votó en contra de la aprobación del medicamento. Ahora le corresponde a la FDA tomar la decisión final [2]().

Fuente original

1. Perrone M. Pressured by patients, FDA reviews ALS drug with modest data. AP 24 de marzo de 2022
<https://apnews.com/article/science-business-health-lobbying-congress-08f90cb109edd90fd7dd94d608960a05>

Referencia

1. ELA comunidad. La FDA no encuentra pruebas sólidas para aprobar AMX0035 para la ELA8 de abril de 2022
<https://www.ela.org.mx/2022/04/la-fda-no-encuentra-pruebas-solidas-para-aprobar-amx0035-para-la-ela/>

Cómo la FDA podría evitar que 2.700 ensayos clínicos acaben siendo inútiles

(How the FDA could save 2,700 clinical trials from becoming research waste)

Till Bruckner

Transparimed, 23 de enero de 2022

<https://www.transparimed.org/single-post/fda-cutera-university-of-virginia>

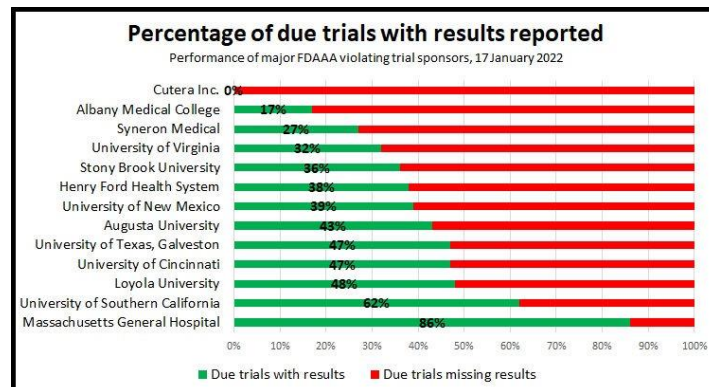
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)*

Tags: transparencia, resultados de ensayos clínicos, medidas para publicar resultados de ensayos clínicos, FDAAA, Transparimed, CUTERA, Universidad de Virginia

Algunas empresas e instituciones estadounidenses simplemente se niegan a hacer públicos los resultados de sus ensayos clínicos, tal y como exige la ley federal, a menos que la FDA les imponga multas, según sugieren nuevos datos.

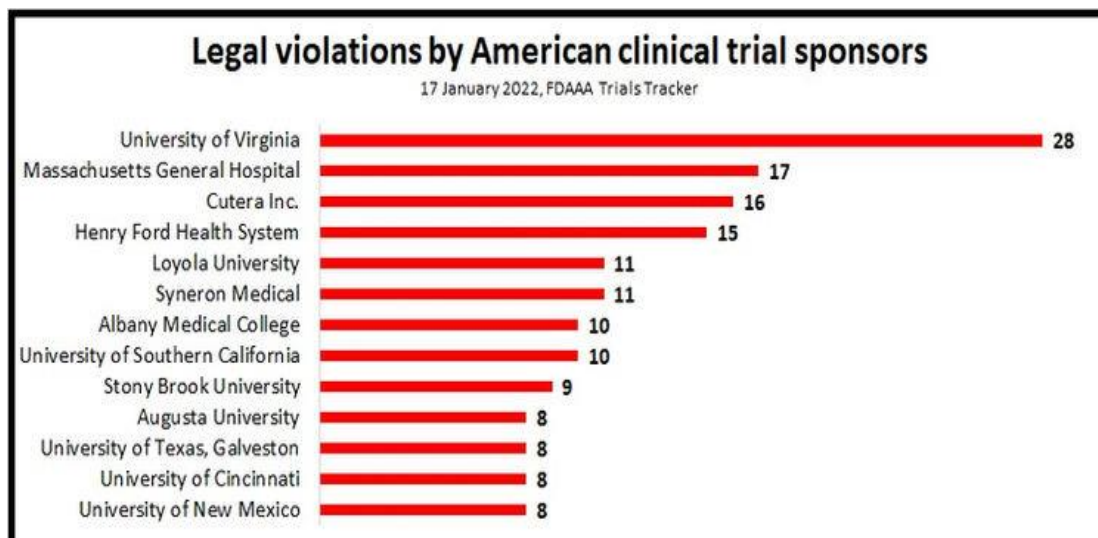
Estudio de caso # 1: CUTERA

La empresa de "estética médica" Cutera parece no estar dispuesta a revelar los datos de eficacia y seguridad de los ensayos clínicos de los dispositivos médicos que vende, a menos que la FDA la obligue a poner las cartas sobre la mesa. Durante los últimos dos años, TranspariMED ha exhortado repetidamente a la empresa a que revele los resultados de los 16 ensayos clínicos que ya debería haber informado, y a que los publique en ClinicalTrials.gov como exige la ley. Después de innumerables correos electrónicos, tweets y blogs, Cutera aún no ha publicado ningún resultado en el registro, lo que la convierte en la empresa con peor desempeño en términos relativos.

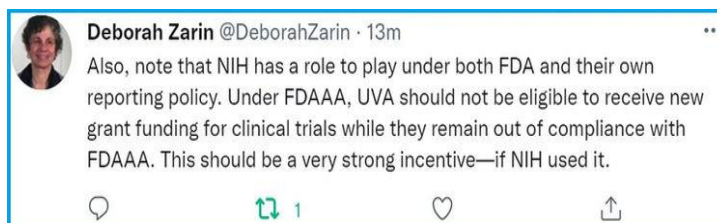


Estudio de caso # 2: Universidad de Virginia

La Universidad de Virginia debe actualmente a sus pacientes y al público los resultados de 28 ensayos clínicos, infringiendo la ley, y la convierte, con diferencia, en la institución de investigación médica estadounidense que más incumple la ley. A principios de noviembre del año pasado, TranspariMED se puso en contacto con la universidad, señaló los resultados que no había publicado y la animó a solucionar el problema. Diez semanas después, la universidad sigue sin mejorar sus resultados. Sigue siendo la institución que en términos absolutos tiene los peores resultados del país.



Los Institutos Nacionales de la Salud pueden dejar de conceder futuras becas a la universidad por sus violaciones legales, como señaló en Twitter Deborah Zarin, antigua administradora del registro ClinicalTrials.gov:



Reshma Ramachandran, del grupo de campaña de estudiantes Universities Allied for Essential Medicines, dijo a STAT News que:

"Si la FDA no está dispuesta a intervenir, tal vez los NIH, antes de desembolsar más becas, deberían analizar más de cerca a estas y otras instituciones que no cumplen las normas".

¿Qué está haciendo la FDA? FDAAA

Por ley, la FDA puede y debe multar a Cutera y a la Universidad de Virginia con más de US\$10.000 dólares diarios por cada resultado de ensayo no publicado.

Si la FDA hubiera aplicado la ley, ya podría haber recaudado más de US\$155 millones de Cutera y más de US\$245 millones de la universidad, según el rastreador de la FDAAA de la Universidad de Oxford. En total, la FDA podría haber cobrado casi US\$28.000 millones en multas a las empresas e instituciones de todo el país que incumplen la ley.

En cambio, la FDA está respondiendo a los más de 3.000 resultados de ensayos clínicos que faltan enviando menos de dos cartas por semana, según muestran los datos obtenidos a través de una solicitud de libertad de información que ha divulgado el grupo de estudiantes Universities Allied for Essential Medicines.

Las pocas cartas que envió la FDA dieron en el blanco: En más del 90% de los casos, los destinatarios divulgaron los resultados faltantes en menos de un mes.

Haga el cálculo

- El envío de una carta por cada uno de los 3.000 resultados de ensayos que faltan lograría que se publicaran 2.700 resultados de ensayos (tasa de respuesta del 90%, véase más arriba)
- Los 300 resultados restantes que faltan permitirían a la FDA recaudar diariamente más de US\$3 millones en multas
- El coste de un sello de correos es de 58 céntimos
- Publicar 3.000 cartas le costaría a la FDA US\$1.740

Ni Cutera ni la Universidad de Virginia han recibido hasta ahora una sola carta de la FDA, según los registros.

Nota: El informe de Transparimed sobre los ensayos clínicos estadounidenses que no hay informado resultados *Missing clinical trial results in America Violations of federal law and FDA response Missing clinical trial results in America Violations of federal law and FDA response* – enero 2022, está disponible en este enlace https://download-files.wixmp.com/ugd/01f35d_aa2baed24e914d339f0cf37969ad6663.pdf

La FDA debe tomar medidas adicionales para mejorar su programa de inspecciones en el extranjero (FDA should take additional steps to improve its foreign inspection program)

GAO, enero 2022

<https://www.gao.gov/assets/gao-22-103611.pdf>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)*

Tags: inspecciones, rotación de inspectores, plantas de manufactura, control de calidad, inspecciones concertadas, buenas prácticas de manufactura, calidad de medicamentos

La GAO encontró que, en el año fiscal 2019, la FDA comenzó a aumentar el número de inspecciones a los establecimientos extranjeros que producen medicamentos, que habían disminuido durante los años fiscales 2016 a 2018. La mayor parte de las inspecciones que la FDA, una agencia del Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS), realiza en el extranjero se hacen en India y China, donde se encuentra más de un tercio de los establecimientos extranjeros que abastecen el mercado estadounidense. Sin embargo, a partir de marzo de 2020, la FDA postpuso la mayoría de las inspecciones debido a la pandemia por covid-19, realizando tres inspecciones en el extranjero entre marzo y el 1 de octubre de 2020. En comparación, la FDA realizó más de 600 inspecciones en el extranjero durante el mismo período de tiempo durante cada uno de los dos años anteriores. De octubre de 2020 a abril de 2021 (el período más reciente del que se dispone de datos), la FDA realizó 18 inspecciones extranjeras de alta prioridad, principalmente en China. En noviembre de 2021, la FDA anunció que estaba desarrollando planes por si podía reanudar las inspecciones en el extranjero en febrero de 2022.

La GAO ha informado de que la FDA se enfrenta a desafíos únicos para realizar inspecciones en el extranjero, incluyendo que generalmente se han anunciado las inspecciones con antelación y que los investigadores pueden depender de que el establecimiento que están inspeccionando provea los servicios de traducción. Aunque los medicamentos que se fabrican en el extranjero para el mercado estadounidense deben cumplir los mismos requisitos que los fabricados en los EE UU, estas diferencias llevan a cuestionar si las inspecciones que se hacen en el extranjero equivalen a las nacionales. La FDA tiene previsto poner en marcha programas piloto para evaluar lo que sucede si las inspecciones se realizan sin previo aviso y se usan servicios de traducción independientes. Sin embargo, estos esfuerzos se han retrasado por la pandemia de covid-19 y la agencia aún no ha finalizado los diseños de los programas piloto.

A medida que la FDA avanza, se podría ver beneficiada si incorpora las principales prácticas para diseñar un programa piloto bien desarrollado y documentado, como definir una metodología que explique detalladamente la información necesaria para evaluar el piloto. Esto ayudaría a garantizar que los programas piloto aporten a la FDA la información que necesita para evaluar el valor de las inspecciones sin previo aviso y de los servicios de traducción independientes, y para decidir si

estas estrategias se deben aplicar más ampliamente a otras inspecciones en el extranjero.

Aunque la FDA ha reducido las vacantes entre el personal que hace inspecciones relacionadas con los medicamentos en general, los datos de la FDA mostraron que, en noviembre 2021, la agencia todavía tenía puestos vacantes entre los que se especializan en inspecciones en el extranjero. En concreto:

- ocho de 20 puestos que tiene la FDA para hacer inspecciones en el extranjero estaban vacantes, y
- cinco de los 15 puestos de investigadores de medicamentos ubicados en sus oficinas extranjeras de China e India estaban vacantes.

Son retos de larga data que la GAO había identificado previamente. Según los funcionarios de la FDA, el trabajo de inspección en el extranjero es desafiante, ya que requiere que el investigador trabaje de forma independiente en un establecimiento extranjero con plazos limitados. En 2020 y 2021, la FDA comenzó a tomar medidas para identificar nuevas estrategias para reclutar y retener esta fuerza de trabajo, pero la agencia aún no ha informado los detalles de su implementación ni los plazos. El desarrollo completo de estas estrategias podría ayudar a garantizar que la FDA cuente con la mano de obra necesaria para cumplir su misión global.

Nota de Salud y Fármacos. Refiriéndose a este informe de la GAO, Josh Sullivan comenta en Endpoints [1]. El hecho de que las inspecciones extranjeras sean con previo aviso y las nacionales no, ha sido un tema candente desde antes de enero, cuando la directora de atención sanitaria de la GAO, Mary Denigan-Macauley, dijo que esto favorece a las empresas ubicadas en China e India. Pero la FDA ha mantenido que avisar con antelación a los centros extranjeros tiene por objeto garantizar que haya alguien allí cuando aparezcan los inspectores.

La FDA suele avisar con tres meses de anticipación, por lo que las empresas tienen tiempo suficiente para solucionar cualquier deficiencia.

A finales de enero, los senadores Mike Braun (R-IN) y Joni Ernst (R-IA) redactaron un proyecto de ley denominado Ley de Creación de Eficiencia en las Inspecciones Extranjeras, en el que piden un equilibrio entre ambas, y afirman que igualar el terreno de juego obligará a las empresas a volver a operar en EE UU. Durante la pandemia de covid-19, todas las inspecciones se realizaron con previo aviso.

Referencia

1. Sullivan J. GAO report calls on FDA to reduce inspector turnover both home and abroad. Endpoints, 8 de febrero de 2022.
<https://endpts.com/gao-report-calls-on-fda-to-reduce-inspector-turnover-both-home-and-abroad/>

La FDA aprueba más fármacos que no han demostrado eficacia; ¿cuál es el riesgo para los pacientes?

Melody Petersen

Los Angeles Times, 4 de marzo de 2022

<https://www.latimes.com/espanol/eeuu/articulo/2022-03-04/la-fda-aprueba-mas-farmacos-que-no-demostraron-su-eficacia-cual-es-el-riesgo-para-los-pacientes>

Editado por Salud y Fármacos

Durante sus embarazos, los médicos alentaron a Brittany Horsey a tomar un medicamento contra el parto prematuro, llamado Makena. El fármaco llegó al mercado tras recibir la aprobación acelerada de la FDA; los científicos de la agencia ahora dicen que Makena no funciona. Horsey sufrió efectos secundarios, incluyendo migrañas y depresión.

Los reguladores federales están aprobando cada vez más medicamentos antes de que los estudios hayan demostrado su eficacia, lo cual deja a los pacientes en riesgo de tomar medicinas que podrían dañarlos en lugar de ayudar.

El año pasado, 14 nuevos medicamentos recibieron la llamada aprobación acelerada, es decir que no han llevado a cabo las pruebas que la FDA requiere regularmente. Eso representó el 28% de los 50 fármacos aprobados por la FDA. Los números han ido aumentando desde 2018 cuando solo cuatro, o el 7%, de los 59 medicamentos nuevos fueron aprobadas bajo esas normas.

Las aprobaciones aceleradas se permiten para casos inusuales, en los que los pacientes gravemente enfermos no tienen otros tratamientos. Pero la presión de la industria farmacéutica, las asociaciones de pacientes y los políticos para acelerar la comercialización de medicamentos, ahora la mayoría de los fármacos se aprueban por la vía acelerada o a través de tres

programas similares que requieren menos evidencia y escrutinio regulatorio.

El cambio ha alarmado a algunos expertos, que temen que la industria esté explotando estas vías para vender medicamentos de eficacia y seguridad cuestionables, a precios altísimos.

“Esto está causando un daño real enorme”, afirmó Jerome Hoffman, profesor emérito de medicina de UCLA, señalando los efectos secundarios y las facturas médicas que los pacientes simplemente no pueden pagar.

Aunque la FDA tiene el poder de eliminar estos medicamentos cuando los estudios postcomercialización muestran que no funcionan, esto sucede poco.

Una investigación reciente de The Times detalló cómo Covis Pharma rechazó la solicitud de la agencia de retirar un fármaco para mujeres embarazadas con riesgo de parto prematuro. La FDA aprobó el medicamento Makena hace una década, con la esperanza de que redujera las muertes y las discapacidades graves entre los bebés nacidos antes de tiempo. La agencia exigió a la empresa que realizara un estudio para demostrar los beneficios del fármaco. Ese ensayo tomó ocho años y “no logró demostrar” que Makena funcionara, remarcaron científicos de la agencia.

Docenas de medicamentos comercializados aún no han sido respaldados por estudios que confirmen su efectividad. Tampoco hay que informar a los pacientes de que se les ha recetado uno de estos medicamentos, una laguna que hace que algunos médicos teman que se está engañando a las personas.

“Creo que la gente generalmente asume que, cuando la FDA aprueba algo, hay evidencia abrumadora de que es seguro y eficaz”, expuso Joseph Ross, profesor de medicina y salud pública de Yale, quien ha escrito sobre cómo se deben reformar las normas.

En un comunicado, la agencia señaló que estaba “comprometida a garantizar la integridad del programa de aprobación acelerada”. “Creemos que los pacientes que actualmente carecen de opciones adecuadas de tratamiento para enfermedades graves o potencialmente mortales están dispuestos a aceptar cierta incertidumbre con respecto al beneficio clínico cuando se desarrolla un nuevo tratamiento”, expresó la FDA.

“Para la gran mayoría de las aprobaciones aceleradas”, dijo, los beneficios clínicos del fármaco se verificaron posteriormente a través de los estudios de confirmación requeridos.

Medicamentos costosos cuya eficacia aún no está demostrada

La FDA está aprobando más medicamentos antes de que los estudios demuestren que funcionan. Aunque no se ha probado su efectividad, algunos llegan al mercado con precios de catálogo elevados.

Exondys 51 Distrofia muscular de Duchenne \$300.000 por año

Aduhelm Enfermedad de Alzheimer \$28.200 por año

Makena Riesgo de parto prematuro \$13.000 por embarazo

Durante décadas, el estándar de aprobación de la FDA ha sido requerir dos estudios “adecuados y bien controlados” que muestren “evidencia sustancial de efectividad”.

En 1992, con la crisis de la epidemia del sida, la agencia inició su programa de aprobación acelerada. Este permite que las empresas utilicen lo que se denominan “criterios de valoración sustitutos (subrogados)”: ciertos resultados en los ensayos clínicos que muestran que un fármaco podría ser beneficioso para los pacientes.

Muchos de los medicamentos aprobados bajo este programa han sido medicamentos contra el cáncer, cuyos ensayos no demostraron que alargaran la vida. En cambio, las empresas han utilizado rayos X y otras medidas para mostrar que el fármaco parecía provocar una respuesta positiva.

Desde 1992, el Congreso ha ido aprobando leyes que agregan más estrategias para que los fármacos obtengan una aprobación más rápida, con menos evidencia de lo que la FDA había requerido durante mucho tiempo.

Los nuevos programas se introdujeron para ayudar a los pacientes con enfermedades raras y sin esperanza. Ahora son de uso común.

El año pasado, el 74% de los 50 nuevos medicamentos aprobados por el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA se procesaron a través de algún tipo de programa de aprobación acelerada. Entre los fármacos de esa lista se encuentran aquellos para la insuficiencia cardíaca y el lupus, afecciones para las cuales los pacientes ya tienen varias medicinas disponibles.

“Olvídese de dos estudios, olvídense de análisis bien hechos y de ensayos aleatorios”, consideró Hoffman sobre el uso cada vez más frecuente de las aprobaciones aceleradas por parte de la FDA. “Ahora, si alguien dice que podría funcionar y aún no hemos demostrado que sea dañino, intentémoslo”.

Si a una empresa se le otorga una aprobación acelerada, la FDA requiere estudios para confirmar que el medicamento funciona. Pero la agencia no ha obligado a las compañías a completar esos estudios, que si fallan podrían detener las ventas. “Las empresas arrastran los pies”, remarcó Ross. “Los estudios no se hacen”.

Cuando se le preguntó acerca de los ensayos retrasados, un portavoz de la agencia destacó: “La FDA utilizará toda la autoridad a su disposición para alentar el inicio diligente de estudios de confirmación bien diseñados. Si hay brechas en la capacidad de la FDA para responsabilizar a los desarrolladores de realizar estudios tan rápidamente como lo permita la ciencia, entonces la agencia trabajará con el Congreso para cerrarlas”.

En un número creciente de casos, las empresas siguen vendiendo los medicamentos incluso después de que se completen esos estudios y se demuestre que los fármacos no son efectivos. Ross y otros investigadores las llaman “aprobaciones pendientes”.

“Makena es un caso ilustrativo de todo lo que está ocurriendo”, consideró Ross.

Covis le ha dicho a la FDA que quiere seguir vendiendo Makena mientras realiza más investigaciones para volver a tratar de demostrar que es efectiva. La compañía cuestiona los resultados del estudio que no demostró su eficacia, alegando que no incluyó a suficientes mujeres negras, que corren el mayor riesgo de parto prematuro. Covis dice que el medicamento es seguro y que seguir prescribiéndolo no dañará a las embarazadas. La etiqueta de Makena enumera efectos secundarios como coágulos de sangre e hipertensión. A algunos médicos les preocupa el riesgo de muerte fetal. La evidencia se revisará en una audiencia que la FDA aún no ha programado, a pesar de que han pasado tres años desde que el juicio mostró que el fármaco no es eficaz.

Dos aprobaciones aceleradas recientes acrecentaron el cuestionamiento de si la FDA ha bajado demasiado su estándar.

El año pasado, la agencia generó controversia cuando ignoró a su comité de expertos externos y otorgó la aprobación a un medicamento llamado Aduhelm, para la enfermedad de Alzheimer, que afecta a seis millones de estadounidenses y no tiene cura. Tres miembros del comité renunciaron, en protesta.

En la decisión, la FDA utilizó evidencia de ensayos clínicos que mostraban que el fármaco reducía los niveles de placa amiloide en el cerebro. Pero los científicos cuestionaron el uso de ese marcador indirecto y señalaron que otros medicamentos atacan las placas, con poco efecto sobre la demencia del paciente.

Las infusiones intravenosas del medicamento pueden causar efectos secundarios graves, incluyendo la inflamación del cerebro.

Biogen, el fabricante, presentó Aduhelm a un precio de US\$56.000 al año. El alto costo para una afección que afecta a millones de estadounidenses hizo que los funcionarios federales propusieran un alza de las primas de Medicare del 14.5% para cubrir los miles de millones de dólares que el gobierno esperaba pagar por él. En diciembre, la compañía redujo el precio anual a la mitad, US\$28.200.

En enero, Medicare propuso cubrir el costo de Aduhelm solo para pacientes en ensayos clínicos. Está pendiente una decisión final [Nota de Salud y Fármacos: Biogen apeló la decisión del programa de Medicare y Medicaid, pero al final se ha impuesto la decisión del programa].

Las preocupaciones por el programa de aprobación acelerada se acrecentaron en 2016, cuando Janet Woodcock, una alta funcionaria de la FDA, aprobó un medicamento para la distrofia muscular de Duchenne a pesar de que los científicos de la agencia concluyeron que no funcionaba y que aún no se conocían sus riesgos.

Sarepta Therapeutics comenzó a vender el fármaco Exondys 51 a un precio de US\$300.000 al año. La aprobación provocó una disputa dentro de la FDA que pronto se hizo pública cuando se dieron a conocer los documentos. “Al permitir la

comercialización de un fármaco ineficaz, esencialmente un placebo científicamente elegante, miles de pacientes y sus familias recibirían falsas esperanzas a cambio de dificultades y riesgos”, escribió Ellis Unger, uno de los científicos de la FDA que criticó la decisión de Woodcock.

La funcionaria defendió su decisión. Entre sus argumentos estaba que Sarepta “necesitaba capitalizarse”, le dijo a una junta interna que analizaba la disputa. Señaló que las acciones de la compañía bajaron cuando un comité de expertos votó en contra del fármaco y luego subieron cuando más tarde envió una carta a Sarepta diciendo que esperaba otorgar pronto la aprobación acelerada a este medicamento.

Si el medicamento no se aprobaba, agregó, Sarepta no tendría fondos suficientes para continuar estudiando Exondys 51 y otros fármacos similares en desarrollo.

El portavoz de la agencia le dijo a The Times que “la decisión de la FDA sobre cualquier producto farmacéutico, en cualquier área terapéutica, se basa en una evaluación de beneficios versus riesgos, apoyada en la ciencia, la medicina, las políticas y el buen juicio, de conformidad con las normas legales y reglamentarias aplicables”.

Los pacientes dependen de los médicos para mantenerse a salvo de fármacos que acarrearán más riesgos que beneficios. Sin embargo, un informe sugiere que la mayoría de los doctores no conocen que detrás de algunos medicamentos que recetan hay muy poca evidencia.

En una encuesta de 2016, el 70% de los médicos creían erróneamente que una aprobación de la FDA requería estudios que mostraran un efecto “estadísticamente significativo” y “clínicamente importante”.

“La compañía farmacéutica y toda la publicidad dicen que éste es un gran medicamento nuevo”, comentó Hoffman. “¿Cuántos médicos realmente van a decir: ‘Esperen un segundo ¿Es eso cierto?’”.

Desmopresina. El medicamento para tratar la micción nocturna es demasiado peligroso

(Drug for Treating Nighttime Urination Too Dangerous)

Worst Pills, Best Pills Newsletter, septiembre de 2021

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2022; 25 (2)

Tags: Nocturna, nicturia, poliuria nocturna, vasopresina, Ddvp, FDA, Ferring Pharmaceuticals, hiponatremia, niveles bajos de sodio

En 2018, la FDA aprobó los comprimidos sublinguales de desmopresina, bajo el nombre de marca Nocturna, para tratar la nicturia (despertarse por la noche para orinar) en adultos [1]. La aprobación sólo afecta a aquellos pacientes que tienen poliuria nocturna (sobreproducción de orina durante la noche) y se levantan al menos dos veces por noche para orinar.

La desmopresina es el único fármaco aprobado en EE UU para tratar la nicturia [2]. El Grupo de Investigación sobre Salud de Public Citizen ha designado a los comprimidos sublinguales de

desmopresina como “**No usar**” en el tratamiento de la nicturia, porque acarrea riesgos significativos que superan con creces sus beneficios mínimos.

Una nueva forma de un viejo fármaco

La desmopresina es una versión sintética de la vasopresina, una hormona natural que produce la glándula pituitaria, una estructura del tamaño de un guisante situada debajo del cerebro. La desmopresina, al igual que la vasopresina, en parte actúa estimulando a los riñones para que reabsorban agua, reduciendo así temporalmente el volumen de orina que se produce.

Desde 1978, la FDA ha aprobado otras formulaciones de desmopresina en forma de spray nasal, comprimidos orales e

inyectables para otros usos que no están relacionados con el tratamiento de la nicturia [3]. Estas versiones más antiguas de desmopresina se comercializan actualmente bajo la marca Ddavn, y hay varias versiones genéricas.

Nocdurna, la versión más reciente de desmopresina, solo está aprobada para tratar la nicturia [4]. Debe administrarse por la noche, una hora antes de acostarse, un solo comprimido por vía sublingual, y está disponible en dos dosis: 25 microgramos (mcg) por comprimido para las mujeres y 50 mcg por comprimido para los hombres.

Generalidades sobre la nicturia

La nicturia es un síntoma, no una enfermedad o trastorno específico. Es más frecuente a medida que aumenta la edad. Entre los adultos de 18 a 49 años, la nicturia es más frecuente entre las mujeres que entre los hombres, pero después de los 60 años es más común en los hombres [5].

Las causas más frecuentes de la nicturia son las siguientes:

- Trastornos que provocan hinchazón, como la insuficiencia cardíaca y las enfermedades renales
- Diabetes mal controlada
- Uso de diuréticos (por ejemplo, furosemida [Lasix])
- Ingesta excesiva de líquidos
- Consumo de cafeína o alcohol, especialmente antes de acostarse
- Agrandamiento de la próstata
- Vejiga hiperactiva
- Tamaño reducido de la vejiga
- Infección del tracto urinario
- Apnea del sueño
- Hipertensión (presión arterial alta) [6].

En muchos pacientes, la nicturia se debe a múltiples causas. Algunos pacientes tienen poliuria nocturna sin una causa identificable. Independientemente de la causa, el número de episodios de nicturia en un mismo paciente puede fluctuar notablemente de una noche a otra [7].

Rechazada varias veces por la FDA

Es importante destacar que, antes de aprobar Nocdurna en 2018, la FDA había rechazado dos veces (en 2010 y 2013) el uso de este fármaco para tratar todos los tipos de nicturia, independientemente de su gravedad o causa, y una tercera vez (en 2015) para el tratamiento de la nicturia debida a poliuria nocturna, pues se consideró que los riesgos del fármaco superaban sus beneficios [8].

En una reunión del Comité Asesor de Medicamentos Endocrinológicos y Metabólicos de la FDA de 2015, 10 de los 17 miembros del comité concluyeron que los beneficios demostrados de Nocdurna no superaban sus riesgos y no apoyaron la aprobación del medicamento para el tratamiento de la nicturia causada por poliuria nocturna (otros dos miembros se abstuvieron de votar sobre esta cuestión fundamental) [9]. Se expresó especial preocupación por si el medicamento pudiera provocar niveles de sodio en sangre peligrosamente bajos.

Preocupa que la FDA, antes de reconsiderar la aprobación del

medicamento por cuarta vez, no exigiera que Ferring Pharmaceuticals, el fabricante de Nocdurna, realizara otros ensayos clínicos para establecer la seguridad y la eficacia de Nocdurna tras el tercer rechazo del fármaco por parte de la agencia en 2015.

Escasos beneficios

La eficacia de Nocdurna en el tratamiento de la nicturia en adultos se probó en dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo de tres meses de duración [10]. Un ensayo probó una dosis de desmopresina de 25 mcg por noche en comparación con un placebo en un total de 237 mujeres, y el otro probó una dosis de 50 mcg por noche en comparación con un placebo en un total de 230 hombres.

Nocdurna, comparada con placebo, provocó como media sólo un episodio de nicturia menos cada cinco días en las mujeres y un episodio menos cada dos o tres días en los hombres [11].

Efectos adversos peligrosos

Como todos los demás fármacos con desmopresina, el mayor peligro de Nocdurna es que puede causar hiponatremia (niveles bajos de sodio o sal en la sangre). La FDA exigió que el etiquetado del producto Nocdurna incluyera una advertencia de recuadro negro sobre este riesgo (véase el recuadro siguiente) [12].

Advertencia de caja negra requerida por la FDA para Nocdurna

La desmopresina puede causar hiponatremia (bajo nivel de sodio o sal en la sangre), y si es grave puede poner en peligro la vida, provocando convulsiones, coma, paro respiratorio o la muerte.

La desmopresina está contraindicada (no debe utilizarse) en pacientes que tienen un mayor riesgo de hiponatremia grave, como los pacientes con una ingesta excesiva de líquidos, los que tienen enfermedades que pueden causar desequilibrios de líquidos o electrolitos (sal) o los que están utilizando diuréticos de asa (por ejemplo, furosemida [Lasix]) o glucocorticoides sistémicos (orales o inyectados) o inhalados (por ejemplo, prednisona [Rayos] y budesonida [Breztri Aerosphere, Entocort EC, Ortikos, Pulmicort Flexhaler, Pulmicort Respules, Symbicort, Uceris]).

La hiponatremia súbita y grave es una emergencia médica porque puede producir una inflamación del cerebro, que puede causar confusión, pérdida de conciencia, convulsiones, coma y muerte. La hiponatremia, de leve a moderada, no suele causar síntomas, pero incluso la hiponatremia leve se ha asociado claramente con un mayor riesgo de deterioro de la atención, inestabilidad al caminar, caídas y fracturas en los ancianos [13,14].

En todos los ensayos clínicos aleatorios más importantes de Nocdurna, se produjo hiponatremia en aproximadamente el 4% de los sujetos tratados con Nocdurna (en una dosis de 25 mcg o 50 mcg por noche) y sólo en el 1% de los que recibieron un placebo [15]. La incidencia de hiponatremia con el uso de Nocdurna fue notablemente mayor en los pacientes de 65 años o más, que en los de 64 años o menos [16].

La desmopresina también puede causar retención de líquidos, lo que puede empeorar la hipertensión (presión arterial alta) y la insuficiencia cardíaca [17].

Qué puede hacer

No debe utilizar Nocurna para tratar la nicturia. Si tiene nicturia frecuente, colabore con su médico para optimizar el tratamiento de cualquier trastorno o condición subyacente que pueda tener y que esté asociado con la nicturia.

También debe evitar el consumo de cafeína, alcohol, diuréticos y demasiado líquido durante las horas previas a acostarse.

Referencias

- Food and Drug Administration. Approval letter for NDA 022517, NOCDURNA (desmopressin sublingual tablets). June 21, 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/022517Orig1s000Approv.pdf. Accessed July 12, 2021.
- Lee KC. Upcoming new drug therapies for nocturia — A nonsystematic stepwise review. *Ann Rev Resear*. 2021;6(2):555682. DOI: 10.19080/ARR.2021.06.555682.
- Food and Drug Administration. Summary review for regulatory action for NDA 201656, Noctiva (desmopressin acetate) nasal spray. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/summary_review/2017/201656Orig1s000SumR.pdf. Accessed July 12, 2021.
- Ferring Pharmaceuticals Inc. Label: desmopressin acetate sublingual tablets (NOCDURNA). June 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022517s000lbl.pdf. Accessed July 12, 2021.
- Johnson TM. Nocturia: Clinical presentation, evaluation, and management in adults. *UpToDate*. January 12, 2021.
- Ibid*.
- Ibid*.
- Food and Drug Administration. Multi-discipline review for NDA 022517, NOCDURNA (desmopressin sublingual tablets). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/022517Orig1s000MultidisciplineR.pdf. Accessed July 12, 2021.
- Food and Drug Administration. Summary minutes of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting, January 12, 2015. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170404151636/https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM435951.pdf>. Accessed July 12, 2021.
- Ferring Pharmaceuticals Inc. Label: desmopressin acetate sublingual tablets (NOCDURNA). June 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022517s000lbl.pdf. Accessed July 12, 2021.
- Food and Drug Administration. Multi-discipline review for NDA 022517, NOCDURNA (desmopressin sublingual tablets). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/022517Orig1s000MultidisciplineR.pdf. Accessed July 12, 2021.
- Ferring Pharmaceuticals Inc. Label: desmopressin acetate sublingual tablets (NOCDURNA). June 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022517s000lbl.pdf. Accessed July 12, 2021.
- Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med*. 2006;119(1):71.e1-8.
- Tolouian R, Alhamad T, Farazmand M, Mulla ZD. The correlation of hip fracture and hyponatremia in the elderly. *J Nephrol*. 2012;25(5):789-793.
- Ferring Pharmaceuticals Inc. Label: desmopressin acetate sublingual tablets (NOCDURNA). June 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022517s000lbl.pdf. Accessed July 12, 2021.
- Ibid*.
- Ibid*.

Declaración: La FDA debe rechazar el tanezumab como tratamiento para la osteoartritis por sus riesgos inaceptables y su escaso o nulo beneficio

(Statement: FDA must reject tanezumab as a treatment for osteoarthritis due to unacceptable dangers, little to no benefit)

Public Citizen, 23 de marzo de 2021

<https://www.citizen.org/news/statement-fda-must-reject-tanezumab-as-a-treatment-for-osteoarthritis-due-to-unacceptable-dangers-little-to-no-benefit/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)*

Tags: permisos de comercialización, osteoartritis, AINEs, tanezumab

La FDA no debería aprobar el tanezumab de Pfizer para tratar la osteoartritis porque los estudios demuestran que no proporciona un alivio significativo de los síntomas de la artritis, y sí aumenta considerablemente las tasas de daños graves en las articulaciones y reemplazos articulares totales, según afirmará el 24 de marzo Michael Carome, director del Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen.

El 10 de marzo, Public Citizen presentó sus comentarios al Comité Asesor sobre Artritis (Arthritis Advisory Committee o AAC) y al Comité Asesor sobre Seguridad de los Medicamentos y Gestión de Riesgos (Drug Safety and Risk Management Advisory o DSaRMAC) de la agencia, oponiéndose a la aprobación del tanezumab. Carome publicó la siguiente declaración antes de la reunión conjunta:

"La decisión que la FDA tiene pendiente con respecto a tanezumab no debería generar dudas.

"Dos estudios a corto plazo en los que se comparó el tanezumab con un placebo demostraron que el fármaco sólo proporcionaba una mejora mínima del dolor y otros síntomas en los pacientes con osteoartritis, a quienes va dirigido el fármaco, y aumentaba el riesgo de sufrir daños graves en las articulaciones con tan sólo la administración de dos dosis del fármaco con ocho semanas de diferencia.

"Un estudio a largo plazo en el que participaron casi 3.000 pacientes con osteoartritis comparó el tanezumab inyectado cada 8 semanas durante un año con el uso diario de antiinflamatorios orales que se recetan con frecuencia, como el naproxeno (Aleve). Este estudio demostró que el tanezumab no era mejor que el naproxeno y otros fármacos similares en el alivio de los síntomas de la artrosis, pero sí provocaba un aumento importante de las tasas de daños articulares graves y de los reemplazos articulares totales. Y estos daños articulares se pueden producir incluso después de suspender el fármaco.

"La FDA reconoció en el 2010 que el tanezumab acarrea una tasa inaceptable de daños articulares graves, lo que provocó que se

suspendieran los ensayos clínicos con el fármaco durante años. En 2012, testificamos ante el AAC e instamos a que se detuvieran de forma permanente los ensayos con tanezumab y otros fármacos similares en seres humanos, pero lamentablemente, el comité y la FDA concluyeron que se debía permitir que siguieran investigando el fármaco. Los datos de los tres estudios que analizarán mañana el AAC y el DSaRMAC demuestran lo equivocada e imprudente que fue esa conclusión.

"Un fármaco como el tanezumab que acelera la destrucción articular de la osteoartritis subyacente que pretende tratar, sin que

haya evidencia de que aporta algún beneficio clínicamente significativo en comparación con el uso de un placebo o de AINEs orales, obviamente nunca debería ser aprobado por la FDA. Que la FDA haya considerado la necesidad de presentar la solicitud de este fármaco ante los comités asesores es desconcertante.

"Además, cualquier otro estudio con tanezumab en humanos no sería ético".

Juez obliga a la FDA a cambiar la regulación de productos oftálmicos

Salud y Fármacos

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)*

Tags: productos combinados, dispositivos médicos, Vanilla SilQ, Genus Medical Technologies

Una decisión judicial obliga a la FDA a regular algunos productos para la salud como productos combinados si cumplen con la definición de dispositivo médico y de medicamento. Hasta ahora se habían regulado como medicamentos. Zachary Brennan describe la situación como sigue [1].

Este cambio afectará a los que desarrollan y comercializan dispensadores oftálmicos empaquetados junto con medicamentos oftálmicos, porque los dispensadores se regularán como si se tratara de un dispositivo. Este cambio exige que algunas empresas desarrollen políticas y procedimientos para cumplir con los requisitos adicionales de la Parte 4 del 21 CFR, incluyendo los requisitos de cGMP y de informes de seguridad posteriores a la comercialización, y la agencia les otorga 12 meses para cumplir con el nuevo mandato.

Este es otro de los cambios que ha tenido que introducir la agencia a raíz de la derrota sufrida en los tribunales en abril de 2021, cuando el Tribunal de Apelación de los Estados Unidos

para el Distrito de Columbia dijo que el sulfato de bario como agente de contraste de Genus Medical Technologies, conocido como Vanilla SilQ, no debía ser regulado como un medicamento, como había dicho la FDA, sino como un dispositivo médico.

"La Agencia está evaluando la aplicación de los requisitos del sistema de calidad de la parte 820 a los productos combinados que incluyen dichos componentes", añade la nueva guía (que está disponible en este enlace <https://www.fda.gov/media/157067/download>). "Hasta que la FDA haya estudiado más a fondo la aplicación de estos requisitos a estos productos combinados, la Agencia no tiene la intención de tomar medidas con respecto al incumplimiento de cualquier requisito aplicable de la parte 820 para estos productos oftálmicos". La agencia está abierta a recibir comentarios de los afectados sobre los 12 meses de plazo establecido para exigir el cumplimiento de la nueva guía.

Fuente Original

1. Brennan Z. FDA forced to reset how it regulates some ophthalmic drugs following court loss. Endpoints, 22 de marzo de 2022 <https://endpts.com/fda-forced-to-reset-how-it-regulates-some-ophthalmic-drugs-following-court-loss/>

Desarrollo de medicamentos centrados en el paciente: La FDA finaliza la guía para identificar lo que es importante para los pacientes (*Patient-focused drug development: FDA finalizes guidance on identifying what's important to patients*)

Joanne S. Eglovitch

RAPS, 28 de febrero de 2022

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/2/pfdd-fda-finalizes-guidance-on-identifying-whats-i>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(2)*

Tags: participantes en ensayos clínicos, ley de curas de Siglo XXI, experiencias de los pacientes, decisiones regulatorias, NORD, BIO, voces del paciente

A finales de febrero, la FDA finalizó una guía para ayudar a los patrocinadores a recopilar y presentar información "importante" que provean los pacientes y sus cuidadores, para desarrollar productos médicos en el marco de la iniciativa de desarrollo de medicamentos centrados en el paciente (PFDD) que tiene la agencia. La guía final aclara cómo la industria puede interactuar con la agencia para obtener información sobre la experiencia de los pacientes.

La guía contiene revisiones menores de un borrador publicado en

octubre de 2019. En general, los principales grupos de la industria apoyaron la guía, mientras que la reacción entre los grupos de defensa de los pacientes fue mixta.

La guía final es la segunda de una serie de cuatro documentos PFDD que exige la Ley de Curas del Siglo XXI.

El propósito de la guía es "presentar métodos y mejores prácticas de investigación para identificar lo que es importante para los pacientes con respecto a la carga de la enfermedad, la carga del tratamiento y los beneficios y riesgos en el manejo de las enfermedades", dijo la FDA en una nota publicada en el Registro Federal.

La versión final reordena algunas de las secciones y sustituye el Cuadro 1 sobre los tipos de entrevista por otro Cuadro 1 sobre los posibles puntos fuertes y las limitaciones de los métodos para realizar las entrevistas, como las presenciales, las telefónicas y las videoconferencias online y virtuales. También cambia el título de la sección sobre "consideraciones especiales al obtener datos de poblaciones específicas" por "gestión de los obstáculos a la provisión de datos autoinformados" y revisa el texto de la sección.

La industria está satisfecha con la guía

Durante el periodo para recibir comentarios sobre el borrador, la agencia recibió 84 observaciones de grupos de la industria, grupos de defensa de los pacientes y particulares. Los principales grupos farmacéuticos y un grupo de pacientes expresaron satisfacción con la guía, mientras que otro dijo que no era suficiente para satisfacer las necesidades de los pacientes.

Pfizer escribió que "aplaude el compromiso de la FDA con incorporar mejor la voz del paciente en el desarrollo y la evaluación de los medicamentos, y apoya los esfuerzos de la Agencia por aclarar los métodos para identificar lo que es importante para los pacientes y avanzar en el uso de los datos de la experiencia del paciente (PED) para informar la toma de decisiones regulatorias".

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) estuvo de acuerdo. El grupo dijo que "apoya los esfuerzos de la FDA para incorporar sistemáticamente la voz del paciente en el desarrollo de medicamentos y en la toma de decisiones regulatorias, y felicita a la Agencia por la publicación del borrador de la segunda de las cuatro guías bajo la Carta de Objetivos de la PDUFA VI". La industria biofarmacéutica otorga mucha importancia a la participación de los pacientes, familiares y cuidadores, como partes interesadas importantes en el proceso de desarrollo de medicamentos. Las perspectivas de estas partes interesadas pueden apoyar la evaluación de los beneficios y riesgos, ayudar a evaluar el tratamiento y lo que sería un resultado clínicamente significativo, y fortalecer la toma de decisiones regulatorias".

La Asociación de la Industria Biotecnológica (BIO) escribió que "aprecia que la agencia haya incluido múltiples ejemplos a lo largo del documento. Los ejemplos son abundantes, fáciles de entender y en gran medida representan escenarios realistas. Creemos que la guía es clara y útil, y detalla las consideraciones y métodos clave para identificar lo que es más importante para los pacientes".

En esta misma línea, la Organización Nacional de Trastornos Raros (NORD) dijo que "apoya los esfuerzos de la FDA para incorporar la perspectiva del paciente en el desarrollo de productos médicos y en la revisión regulatoria de productos. En este sentido, apreciamos que el énfasis de este proyecto de guía se centre en identificar lo que es más importante para los pacientes en términos de anuncios de tratamientos para enfermedades".

Sin embargo, un grupo de pacientes, la Comunidad de Apoyo al Cáncer, dijo que la guía "se queda corta" en la evaluación de lo que es importante para los pacientes. Escribieron "reconocemos que las metodologías de investigación esbozadas en esta Guía no son exhaustivas, sin embargo, pedimos a la FDA que revise esta Guía para que oriente mejor a las partes interesadas para determinar lo que es más importante para los pacientes."

Aclaración sobre la interacción temprana

Sin embargo, una de las críticas fue que la guía carecía de claridad en cuanto a los métodos para interactuar tempranamente con la agencia para hablar sobre la experiencia de los pacientes.

El borrador afirma que "la FDA anima a las partes interesadas a que consideren recopilar datos sobre la experiencia de los pacientes en lo que respecta a la carga de la enfermedad y a la carga del tratamiento, y a interactuar tempranamente con la FDA para obtener comentarios de la división pertinente de la FDA que será responsable de la revisión".

Tanto Pfizer como la Organización de la Industria Biotecnológica (BIO) pidieron más orientación sobre las vías correctas para solicitar las reuniones de interacción temprana con la FDA, mientras que la Organización Nacional de Trastornos Raros (NORD) dijo que se necesita orientación adicional para saber si estas relaciones tempranas se considerarían reuniones formales o informales.

En respuesta, la agencia añadió una nota a pie de página en la que se indica que "además de las consideraciones generales que se exponen en esta guía, es posible que un estudio tenga que cumplir normas legales y reglamentarias específicas que rijan la recogida, el procesamiento, la conservación y la presentación de datos a la FDA para respaldar las decisiones reglamentarias relativas a un producto médico comercializado o propuesto". Esta guía se centra en consideraciones más generales que se aplican a muchos tipos de estudios, y debe consultar con la división de revisión y con la guía correspondiente en relación a cualquier otro requisito aplicable."

La FDA publica tres guías para impulsar la competencia de los genéricos y reducir el tiempo necesario para la revisión

(FDA issues trio of guidances aimed at boosting generic competition, reducing review cycles)

Michael Mezher

RAPS, 26 de enero de 2022

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/1/fda-issues-trio-of-guidances-aimed-at-boosting-gen>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)*

Tags: ANDA, IR, DRLs, guías de la FDA, competencia en el mercado de medicamentos, biosimilares, genéricos

La FDA publicó el miércoles tres guías -dos definitivas y un borrador revisado- para aclarar aspectos de las solicitudes de

comercialización de medicamentos genéricos y la actualización del etiquetado.

La FDA dijo que las guías apoyan su Plan de Acción para estimular la Competencia en el Mercado de los Medicamentos

(Drug Competition Action Plan o DCAP), que se anunció por primera vez en 2017.

"Estas guías forman parte de nuestro continuo esfuerzo por mejorar la eficiencia y transparencia del proceso de revisión de los medicamentos genéricos, lo que ayuda a estimular la competencia y mejorar el acceso de los consumidores a los medicamentos que necesitan a precios asequibles. Las principales prioridades de la agencia son generar mayor competencia en el mercado y abordar los altos costos de los medicamentos", dijo la agencia en una declaración que se publicó junto con las guías.

Guías finales: Buenas prácticas de presentación, Cartas para Solicitar Información (en inglés IRs), y Cartas de Avisos sobre Deficiencias Identificadas (en inglés DRLs)

Ambas guías finales tienen como objetivo reducir el número de ciclos de revisión de las solicitudes abreviadas de nuevos medicamentos (ANDA), y se centran en diferentes etapas del proceso de presentación y evaluación de las solicitudes.

La primera de las dos guías de la FDA ofrece información sobre la preparación y presentación de buena calidad de Solicitudes Abreviadas de Nuevos Medicamentos (en inglés ANDA). Su objetivo es ayudar a los patrocinadores a evitar "deficiencias recurrentes" que podrían retrasar la aprobación de un medicamento genérico.

La guía es la versión final de un borrador publicado en 2018, e incluye revisiones para aclarar las recomendaciones relativas a las deficiencias sobre la patente y la exclusividad, las deficiencias sobre la calidad del medicamento y sobre el uso de métodos de bioequivalencia que difieren de los que se incluyen en una guía específica del producto relevante.

La otra guía final aporta una visión general de cómo se utilizan las cartas de solicitudes de información (IR) y las cartas para anunciar que el revisor ha encontrado deficiencias (DRL) durante la revisión de las solicitudes abreviadas originales de nuevos medicamentos (ANDA).

La guía concluye un borrador de documento publicado en 2017 para recibir comentarios, e incluye revisiones menores en la terminología. La FDA también revisó su manual interno de políticas y procedimientos (MAPP) relacionado con las IR y las DRLs.

Los dos tipos de carta tienen como objetivo proporcionar a los solicitantes información sobre las posibles deficiencias en sus solicitudes cuando la FDA haya llegado a alrededor de la mitad del período de revisión, con el objetivo de proporcionar a los patrocinadores de ANDA la oportunidad de abordar cualquier

problema durante el mismo ciclo de revisión, reduciendo así el número de ciclos de evaluación que una solicitud podría sufrir.

"Al reducir el número de ciclos de evaluación necesarios para la aprobación, la FDA puede aprobar más solicitudes de medicamentos genéricos seguros, eficaces y de buena calidad y aumentar el acceso de los estadounidenses a medicamentos asequibles", escribe la FDA.

Guía revisada sobre el etiquetado de los ANDA

La FDA también ha publicado un borrador de la revisión de la guía con el fin de aclarar el proceso de presentación de actualizaciones al etiquetado, para las ANDAs aprobadas y no aprobadas, cuando se actualiza el etiquetado del medicamento de referencia (en inglés Reference Label Drug RLD).

El borrador de guía revisa una versión publicada hace más de dos décadas, mucho antes de la primera publicación de Enmiendas a la Tarifa de Usuario de Medicamentos Genéricos (GDUFA I).

La FDA dijo que el documento revisado incluye detalles sobre "la obtención de información sobre los cambios al etiquetado de la RLD y a la presentación del etiquetado revisado del ANDA a la FDA, en consonancia con los procedimientos de las Enmiendas a la Tarifa de Usuario de Medicamentos Genéricos (GDUFA)".

Guías de la FDA

FDA. FDA issues series of guidances under Drug Competition Action Plan, 26 de enero de 2022.

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-issues-series-guidances-under-drug-competition-action-plan>

FDA. Information Requests and Discipline Review Letters Under the Generic Drug User Fee Amendments Guidance for Industry, enero de 2022 <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/information-requests-and-discipline-review-letters-under-generic-drug-user-fee-amendments>

FDA. Good ANDA Submission Practices Guidance for Industry, enero 2022 <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/good-anda-submission-practices-guidance-industry>

FDA. Revising ANDA Labeling Following Revision of the RLD Labeling Guidance for Industry, enero 2022 <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/revising-anda-labeling-following-revision-rld-labeling-guidance-industry>

Informe del año 2021 sobre la Ciencia y la Investigación a través del programa GDUFA

(FY 2021 GDUFA Science and Research Report)

FDA, 7 de marzo de 2022

<https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/fy-2021-gdufa-science-and-research-report>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)*

Tags: genéricos, PSG, bioequivalencia, tarifas de usuario

El programa de Ciencia e Investigación GDUFA apoya el desarrollo de metodologías innovadoras y herramientas más eficientes para ayudar a establecer normas de equivalencia de

medicamentos y apoyar el desarrollo de productos genéricos seguros, eficaces y de buena calidad para el público estadounidense. Esta investigación es especialmente importante para ciertos productos farmacéuticos, conocidos como productos complejos, que son más difíciles de desarrollar como genéricos. Los productos complejos suelen tener pocos genéricos, o ningún genérico en el mercado. En ausencia de competencia en el mercado, estos medicamentos pueden ser tan caros que los pacientes que los necesitan no pueden pagarlos.

Los resultados de la investigación financiada por GDUFA amplían nuestra comprensión de estos productos complejos y a menudo contribuyen al desarrollo de métodos avanzados para caracterizar la calidad y desempeño de productos. Estos métodos pueden desempeñar un papel fundamental a la hora de determinar el modo en que la FDA evalúa la calidad y la bioequivalencia de los productos genéricos complejos, y establece la base científica para encontrar vías novedosas y más eficientes para el desarrollo de genéricos complejos. Las

recomendaciones sobre bioequivalencia y calidad se comunican a la industria de genéricos, por ejemplo a través de la publicación continua de guías específicas de productos (PSG), nuevas y revisadas, así como de guías generales para la industria.

Estamos profundamente agradecidos a todos nuestros colaboradores de la FDA y de instituciones de todo el mundo, y a las partes interesadas en la industria global de medicamentos genéricos. Quedan numerosos retos por afrontar, vemos el futuro con optimismo y seguimos confiando en que nuestras colaboraciones para avanzar en el Programa de Ciencia e Investigación de la GDUFA son la forma más eficaz de abordar los retos científicos de los genéricos complejos, y de mejorar el acceso de los pacientes a medicamentos de buena calidad, seguros y eficaces.

El informe está disponible en inglés en este enlace
<https://www.fda.gov/media/156481/download#page=3>

Evaluación beneficio-riesgo de los nuevos medicamentos y productos biológicos

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

FDA, septiembre 2021

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/benefit-risk-assessment-new-drug-and-biological-products>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)*

Tags: guía de la FDA, evaluación riesgo-beneficio, ensayos clínicos, obligación patrocinadores, Federal Food, Drug, and Cosmetic Act o FD&C Act, NDA, BLA, Biological Licence Application, Public Health Service Act o PHS Act, CDER, CBER, REMS, ICH

Introducción

El objetivo de esta guía es aclarar a los patrocinadores de medicamentos y a otras partes interesadas cómo la FDA incorpora las consideraciones sobre los beneficios, los riesgos y las opciones de gestión de riesgos de un medicamento en ciertas decisiones regulatorias, previas y posteriores a la comercialización.

Esto afecta a las solicitudes de comercialización de nuevos medicamentos (NDA) presentadas en virtud de la sección 505(c) de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (*Federal Food, Drug, and Cosmetic Act o FD&C Act*), así como a las solicitudes de licencia de biológicos (*BLA Biological Licence Application*) presentadas en virtud de la sección 351(a) de la Ley de Servicios de Salud Pública (*Public Health Service Act o PHS Act*).

Esta guía empieza discutiendo los aspectos más importantes que el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) y el Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos (CBER) tienen en cuenta en las evaluaciones beneficio-riesgo, incluyendo cómo se pueden utilizar los datos de la experiencia de los pacientes en la evaluación beneficio-riesgo.

A continuación, se describe cómo los patrocinadores pueden influir en la evaluación beneficio-riesgo de la FDA a través del diseño y la realización de un programa de desarrollo, así como en la forma de presentar la información sobre el beneficio y el riesgo en la solicitud de comercialización. También discute las oportunidades de interacción entre la FDA y los patrocinadores

para discutir las consideraciones beneficio-riesgo en relación con el desarrollo de una NDA o BLA.

Esta guía concluye con consideraciones adicionales sobre las evaluaciones beneficio-riesgo que informan la toma de decisiones regulatorias en el entorno post-comercialización. (Nota: estas interacciones entre la industria y la FDA suelen darse al final de los ensayos clínicos de fase 2).

Esta guía se refiere a las evaluaciones beneficio-riesgo que se realizan para apoyar ciertas decisiones regulatorias sobre los NDAs o BLAs, desde la aprobación previa a la comercialización hasta el entorno post-comercialización. Esto incluye las decisiones relativas a cualquier requisito reglamentario para la aprobación, como la inclusión de una advertencia de caja en el etiquetado /ficha técnica cuando se apruebe el producto, los requisitos y compromisos de completar estudios posteriores a la comercialización y las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos (REMS). Estas decisiones regulatorias se establecen de acuerdo con las autoridades y los criterios legales y regulatorios específicos que sean aplicables. Esta guía toca algunos de estos principios, pero no intenta enumerarlos o abordarlos todos.

Esta guía no aborda directamente otras decisiones regulatorias que se pueden dar a lo largo del ciclo del desarrollo de un fármaco, como las decisiones relativas a los primeros ensayos en humanos de un nuevo fármaco en investigación (IND) o las solicitudes de acceso ampliado, que también pueden requerir que la FDA considere la información sobre los beneficios y riesgos de un fármaco en investigación o comercializado para el uso propuesto. Sin embargo, los conceptos discutidos en esta guía pueden ser relevantes para otros tipos de decisiones.

La Agencia desarrolló esta guía adhiriéndose a los objetivos de la sexta autorización de la Ley de Tarifas para Usuarios de Medicamentos de Venta con Receta (PDUFA VI), Título I de la Ley de Reautorización de la FDA de 2017, y los requisitos de la sección 3002(c)(8) de la Ley de Curas del Siglo XXI para emitir guías relacionadas con el uso de datos relevantes de la experiencia de los pacientes e información relacionada para informar la toma de decisiones regulatorias. Esta guía se basa en, y es consistente con, la orientación del Consejo Internacional de Armonización (ICH) para la industria M4E(R2): El documento técnico común (CTD)-Eficacia (ICH M4E(R2)) (julio de 2017).

En general, las guías de la FDA no son obligatorias desde el punto de vista legal. Las guías describen el pensamiento actual de la Agencia sobre un tema y se deben considerar como recomendaciones, a menos que se citen requisitos reglamentarios o legales específicos. El uso de la palabra "debería" en las guías de la Agencia significa que se sugiere o recomienda algo, pero no se exige.

Nota de Salud y Fármacos. La Guía sugiere presentar la información riesgo-beneficio en el siguiente cuadro:

Figure 1. FDA's Benefit-Risk Framework for New Drug Review

Dimension	Evidence and Uncertainties	Conclusions and Reasons
Analysis of Condition		
Current Treatment Options		
Benefit		
Risk and Risk Management		
Conclusions Regarding Benefit-Risk		

Clinical Leader añade la siguiente información [1]. Para determinar el balance beneficio-riesgo se suele hacer una evaluación cualitativa, que sopesa los datos y la información sobre los beneficios y los riesgos del medicamento, y considera las incertidumbres dentro de un contexto terapéutico y normativo específico. Hacer análisis riesgo-beneficio durante las primeras etapas de desarrollo puede aportar beneficios.

La planificación del análisis beneficio-riesgo incluye la identificación de los pacientes, la recogida de datos, la selección de los criterios primarios de valoración de su eficacia, el uso de controles activos para establecer el perfil beneficio-riesgo, la demostración del beneficio en una subpoblación específica, el tamaño de la muestra y la duración requerida del ensayo clínico, la evaluación de un posible acontecimiento o acontecimientos adversos y las actividades de mitigación del riesgo para prevenir o vigilar los acontecimientos adversos graves previstos. Este plan debe abarcar todo el ciclo de desarrollo del medicamento.

La evaluación beneficio-riesgo de la FDA para la aprobación de nuevos medicamentos incorpora amplias consideraciones de salud pública para la población de pacientes a la que se dirige y otras, como los riesgos relacionados con el mal uso, la exposición accidental o la transmisión de enfermedades. Comprende una evaluación multidisciplinar de la ciencia y la medicina, específica para cada caso, que tiene en cuenta el contexto terapéutico en el que se utilizará el fármaco frente a los tratamientos disponibles, las pruebas presentadas en la solicitud previa a la comercialización y/o generadas durante la vigilancia posterior a la comercialización, las incertidumbres sobre los beneficios y los riesgos del fármaco y las opciones normativas de la FDA para gestionar los riesgos y reducir las incertidumbres.

Referencia

1. Durivage M. Clinical Trials: FDA Proposes Benefit-Risk Assessment For New Drug And Biological Products. Quality Systems Compliance LLC Clinical Leader, 11 de febrero de 2022
<https://www.clinicalleader.com/doc/clinical-trials-fda-proposes-benefit-risk-assessment-for-new-drug-and-biological-products-0001>

La FDA divulga borradores de guías sobre la edición del genoma y las terapias con células CAR-T

(FDA drafts guidance on genome editing, CAR T cell therapies)

Mary Ellen Schneider

RAPS, 16 de marzo de 2022

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/3/fda-drafts-guidance-on-genome-editing-car-t-cell-t>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)*

Tags: guía de la FDA, terapia génica, genoma humano, CBER, IND, CMC

La FDA ha publicado dos borradores de guías que abordan el desarrollo de productos de terapia génica para humanos que incorporan la edición del genoma de las células somáticas humanas y los productos de células T de receptores antigénicos quiméricos (CAR).

Incorporación de la edición del genoma

En el borrador de guía sobre productos de terapia génica para humanos que incorporan la edición del genoma humano [1], la FDA ofrece recomendaciones sobre la información que se debe incluir en una solicitud de nuevo fármaco en investigación (IND investigational new drug). El borrador de guía, publicado el 15

de marzo por el Centro de Evaluación e Investigación Biológica (CBER) de la FDA, ofrece información sobre los componentes del diseño, de la fabricación y de las pruebas que habrá que hacer para generar evidencia, la fabricación y las pruebas con el producto, y los estudios preclínicos y clínicos.

"La FDA evalúa los productos [de edición del genoma] en humanos utilizando una estrategia científica que sopesa los beneficios y los riesgos de cada producto", escribió la agencia. "El perfil de beneficios y riesgos de cada producto depende de la indicación propuesta y de la población de pacientes, del alcance y la duración del beneficio terapéutico alcanzado y de la disponibilidad de opciones terapéuticas alternativas. Algunos de los riesgos específicos asociados con las estrategias [de edición del genoma] incluyen la edición fuera del objetivo, las

consecuencias no deseadas de la edición dentro y fuera del objetivo, y los efectos desconocidos a largo plazo de la edición dentro y fuera del objetivo."

La FDA recomienda que los patrocinadores del producto utilicen la plataforma de diseño que mejor se aplique a su objetivo genómico y al tipo de modificación prevista. El IND debe incluir una descripción de los procesos de diseño y cribado y una justificación de ese acercamiento. La FDA también recomienda que el IND incluya las secuencias de los componentes de edición del genoma. "Recomendamos a los patrocinadores que optimicen los componentes [de edición del genoma] para, en la medida de lo posible, reducir el potencial de modificación del genoma fuera del objetivo", según el borrador de la guía.

Los componentes de edición del genoma se pueden administrar in vivo o se pueden utilizar para modificar células ex vivo. Cuando los componentes se administran in vivo en forma de ADN, ARN y/o proteínas a través de nanopartículas, la FDA considera que los componentes de edición del genoma son ingredientes farmacéuticos activos o sustancias farmacológicas. Cuando se encuentra en su formulación final para la administración in vivo, un componente de edición del genoma se considera generalmente un producto farmacéutico, escribió la FDA. Si el componente de edición del genoma se utiliza para modificar células ex vivo, la calidad del componente se considera "crítica" para la fabricación del producto final.

El IND debe contener una descripción detallada del proceso de fabricación, el plan de pruebas y los procedimientos analíticos que se utilizaron para las pruebas. El borrador de la guía detalla los datos específicos de fabricación y las pruebas necesarios para cada tipo de producto de edición genómica.

En cuanto a los estudios preclínicos, el borrador de la guía recomienda la realización de estudios de prueba de concepto in vitro e in vivo para establecer la viabilidad y apoyar la justificación científica para utilizar el producto en un ensayo clínico. La FDA también recomienda realizar estudios preclínicos de seguridad que permitan identificar los posibles riesgos asociados a la administración del producto. Por último, la agencia recomienda estudios de biodistribución, que pueden proporcionar información sobre el alcance de la actividad de edición en los tejidos objetivo y no objetivo.

En los estudios clínicos, el objetivo de los patrocinadores debe ser abordar el riesgo del producto en sí mismo, así como los riesgos asociados a la edición dentro y fuera de la diana, que se asocian a la edición del genoma. El diseño de los ensayos clínicos debe incluir una selección adecuada de los pacientes, una estrategia eficiente y segura de administración (como la dosificación basada en datos), un control adecuado de la seguridad, criterios de valoración apropiados y el monitoreo de la seguridad a largo plazo, al menos 15 años después de la primera administración.

Desarrollo de productos con células CAR T

En el borrador de la guía sobre el desarrollo de productos de células CAR T [2], la FDA ofrece información sobre elementos químicos, de fabricación y control (CMC); farmacológicos y toxicológicos; diseño de estudios clínicos; y recomendaciones específicas para productos de células CAR T autólogas o alogénicas.

"En todas las fases de desarrollo, el énfasis de la CMC es la seguridad del producto y el control de la fabricación", declaró la FDA en el borrador de guía recién publicado. "Recomendamos que las células CAR T se desarrollen siguiendo la estrategia del ciclo de vida del producto, donde la información se puede recopilar a lo largo del desarrollo del producto y presentarse de forma adecuada durante cada etapa".

La FDA señaló que los patrocinadores harán cambios en el diseño y el proceso de fabricación de las células CAR T o en las instalaciones de fabricación durante el desarrollo o después de la aprobación. Sin embargo, los cambios que incluyan la construcción de CAR o el cambio de un producto autólogo a uno alogénico generalmente darían lugar a un nuevo producto que tendría que ser presentado a través de una nueva IND. Cada cambio se evalúa "caso por caso" y se debe comunicar a la agencia a través de una enmienda al IND solicitando asesoramiento o una solicitud de reunión formal.

La guía también resume las consideraciones a tener en cuenta durante las pruebas preclínicas en relación al componente vectorial y al componente celular de la célula CAR T, así como para las pruebas in vivo, y las pruebas adicionales que se puedan requerir para las células CAR T con modificaciones. "Las células CAR T pueden incluir componentes adicionales en el transgén, como genes suicidas, genes de detección/selección o elementos inmunomoduladores. También se pueden utilizar técnicas de edición o silenciamiento de genes para modificar las células CAR T con el objetivo de reducir la inmunogenicidad (por ejemplo, para las células CAR T alogénicas) o aumentar la actividad o la persistencia", escribió la FDA. "Se pueden requerir pruebas preclínicas adicionales para las nuevas moléculas accesorias y modificaciones genéticas para evaluar la funcionalidad de elementos específicos y la seguridad del producto en investigación".

El borrador de la guía también ofrece consideraciones para el desarrollo clínico de fase temprana de las células CAR T en pacientes con cáncer. Según la FDA, el objetivo de estas pruebas clínicas tempranas debe incluir la seguridad, la determinación de la dosis óptima, los estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos, la evaluación de la eficacia y la selección de una población adecuada para posteriores estudios clínicos.

Referencias

1. FDA. Draft guidance on human gene editing products. Bethesda: FDA, marzo 2022. <https://www.fda.gov/media/156894/download>
2. FDA. Draft guidance on CAR T cell products. Bethesda: FDA, marzo 2022 <https://www.fda.gov/media/156896/download>

África

En vísperas de la cumbre UE-AU, los reguladores de medicamentos africanos reciben un impulso de más de €100 millones del Team Europe y la Fundación Bill y Melinda Gates (*Ahead of EU-AU summit, African Medicines Regulators receive boost of more than 100 million euros from Team Europe and The Bill & Melinda Gates Foundation*)

Bill & Melinda Gates Foundation, 15 de febrero de 2022

<https://www.gatesfoundation.org/ideas/media-center/press-releases/2022/02/100-million-euros-donated-to-fund-african-medicines-agency>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (2)*

Tags: Fundación Gates, NEPAD, EMA, Agencia Africana de Medicamentos, AMA, Comisión Europea, fortalecer agencias reguladoras nacionales, regulación de medicamentos en África, Sudáfrica

Dando un fuerte apoyo al trabajo de la Agencia de Desarrollo de la Unión Africana-NEPAD (AUDA-NEPAD) para fortalecer a los reguladores de medicamentos y mejorar la seguridad en salud en el continente africano, la Unión Europea (UE) -incluyendo la Comisión Europea, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y los Estados miembros de la UE, Bélgica, Francia y Alemania, y la Fundación Bill y Melinda Gates (BMGF) movilizarán más de €100 millones durante los próximos cinco años para apoyar a la recientemente creada Agencia Africana de Medicamentos (AMA) y otras iniciativas africanas relacionadas con la regulación de medicamentos a nivel regional y nacional. Este apoyo para reforzar la capacidad reguladora mejorará la seguridad en salud en África, entre otras cosas mediante la ampliación de la fabricación local de medicamentos, vacunas y otras herramientas de salud de calidad, seguras, eficaces y asequibles.

Los compromisos anunciados hoy apoyarán las primeras etapas de la Agencia Africana de Medicamentos, que abarcará todo el continente, y el desarrollo ulterior de la capacidad reguladora de los medicamentos en África, a nivel regional y nacional. Esta financiación pretende fomentar la colaboración y el intercambio de conocimientos técnicos entre la EMA y la AMA, y apoyar a varias autoridades reguladoras nacionales africanas (ARN) para que alcancen los requisitos mínimos de la OMS para supervisar eficazmente la producción local de vacunas de calidad.

La cooperación con la Unión Africana, y con las organizaciones nacionales y regionales, para fortalecer a los reguladores de medicamentos de África constituye un pilar fundamental de la Iniciativa Team Europe para la fabricación local y el acceso a vacunas, medicamentos y tecnologías sanitarias en África (MAV+). En este contexto, la Unión Europea apoyará a la AMA con un amplio paquete de acciones para fortalecer su capacidad, junto con iniciativas regionales y nacionales para robustecer la capacidad reguladora en países como Ruanda, Sudáfrica, Ghana y Senegal, junto con Francia, Alemania y Bélgica.

La Fundación Bill y Melinda Gates también está financiando a la AMA, las comunidades económicas regionales (CER) y algunas ARN, así como a varios socios técnicos. Estos compromisos apoyarán mejoras en el panorama regulatorio de los medicamentos en África mediante la promoción de la confianza en las decisiones que hayan tomado otras agencias, la puesta en común de conocimientos científicos, y procesos más eficientes y eficaces.

Este anuncio se produce justo antes de la Sexta Cumbre UE-UA, en el que la Unión Europea y la Unión Africana debatirán sobre los esfuerzos conjuntos para mitigar los efectos del covid-19 en la salud pública y para proporcionar mejores servicios de salud en el futuro, así como sobre el robustecimiento de la colaboración para aumentar la preparación y la respuesta del sector salud.

El Dr. Ibrahim Assane Mayaki, Director General de la AUDA-NEPAD, dijo: "África ha logrado un importante hito al establecer la Agencia Africana de Medicamentos como un organismo continental que trabajará con las comunidades económicas regionales y los Estados miembros para fortalecer el panorama de la regulación de los productos médicos. Este logro es oportuno si se tiene en cuenta la necesidad urgente de que el continente satisfaga la demanda de productos médicos de calidad, seguros y eficaces para su población". Las lecciones aprendidas durante la pandemia de covid-19 nos mostraron que sólo se puede tener un continente con seguridad en salud si para 2040 podemos producir el 60% de la demanda total de vacunas en África. Esperamos que la asociación con la UE, Francia, Alemania, Bélgica, la BMGF y otras entidades haga avanzar esta aspiración continental".

Jutta Urpilainen, Comisaria Europea de Asociaciones Internacionales, dijo: "La Comisión Europea se enorgullece de apoyar a África en el avance de sus aspiraciones de seguridad continental en salud y autosuficiencia farmacéutica a través de su iniciativa global sobre fabricación y acceso a productos farmacéuticos. Como socio clave, la Agencia Africana de Medicamentos tendrá un papel central en la protección y promoción de la salud pública en África, garantizando que las vacunas y los medicamentos fabricados localmente sean seguros, eficaces y de buena calidad".

Por su parte, la Comisaria Europea de Salud y Seguridad Alimentaria, Stella Kyriakides, ha declarado: "La solidaridad y la cooperación mundial son los principios sobre los que debemos construir el marco sanitario mundial más allá de covid. Sabemos que covid-19 no será derrotado sin ellos. El fortalecimiento de los sistemas de salud y de las capacidades de inmunización del continente africano están en el centro de nuestro trabajo. La Agencia Europea de Medicamentos, como regulador de renombre mundial, en colaboración con los reguladores de medicamentos africanos, está construyendo el futuro".

Melinda French Gates, copresidenta de la Fundación Bill y Melinda Gates, dijo "Todas las personas merecen tener acceso a las vacunas y a los tratamientos médicos, y la garantía de que son seguros y eficaces. Este importante esfuerzo acelerará el acceso equitativo a las innovaciones sanitarias de calidad que salvan vidas en las comunidades que más las necesitan."

Emer Cooke, director ejecutivo de la Agencia Europea de Medicamentos, dijo "La creación de la Agencia Africana de Medicamentos (AMA) es un momento realmente importante en la trayectoria del continente hacia un sistema de regulación fortalecido. El apoyo anunciado por la Comisión Europea permitirá a la Agencia Europea de Medicamentos y a la red de autoridades reguladoras nacionales europeas reforzar su compromiso y apoyar a nuestros homólogos en África para que la AMA sea una realidad. Con nuestra experiencia de más de 25 años apoyando la red europea de regulación de medicamentos, esperamos contribuir a los esfuerzos nacionales, regionales y continentales para promover la salud pública en África".

Meryame Kitir, ministro belga de Cooperación al Desarrollo y Política de Grandes Ciudades, dijo: "Junto con el Equipo Europa, Bélgica está trabajando con sus socios de Senegal y Ruanda, incluyendo sus autoridades reguladoras, para construir un entorno normativo sólido y fiable que permita una supervisión eficaz, entre otras cosas, de la producción de vacunas. De este modo, fomentamos la coordinación, la armonización y la confianza mutua entre las autoridades reguladoras, y aplaudimos el liderazgo de la Unión Africana, la Comisión de la UA, el Centro de Control de Enfermedades de África y la Agencia Africana de Medicamentos en este sentido. Se trata de un importante paso adelante para facilitar la equidad estructural en el acceso a productos de calidad para la salud".

Stéphanie Seydoux, embajadora de Francia para la Salud Global, dijo: "Junto con el Equipo Europa, Francia apoya el fortalecimiento de las agencias reguladoras de la salud en África, y con ello apoya la soberanía sanitaria y el desarrollo de la fabricación local de vacunas, tratamientos y otros productos para la salud. Francia ya ha destinado €7,5 millones para el fortalecimiento de las agencias reguladoras entre 2022 y 2025, centrándose en África Occidental y Central."

Por su parte, Svenja Schulze, ministra federal alemana de Cooperación Económica y Desarrollo, ha declarado: "Las autoridades reguladoras desempeñan un papel clave para la producción y adquisición de vacunas. Garantizan que las vacunas sean seguras y eficaces. Esto es esencial para que la gente confíe en la campaña de inmunización contra el covid-19, que por fin está cobrando impulso en África. Me alegro de que, como parte del Equipo Europa, podamos apoyar esta importante iniciativa, especialmente en nuestros países asociados, Sudáfrica y Ghana."