

Boletín Fármacos:

Agencias Reguladoras

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



SALUD
Y FÁRMACOS

Volumen 26, número 2, mayo 2023



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

Editores

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

Asesor en Regulación

Ricardo Martínez, Argentina

Asesor en Políticas

Eduardo Espinoza, El Salvador
Federico Tobar, Panamá

Corresponsales

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

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

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

Editores Asociados

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

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@gmail.com). Para la revisión de libros enviar un ejemplar a Nuria Homedes, 632 Skydale Dr, El Paso, Texas 79912, EE.UU. Teléfono: (202) 9999076 ISSN 2833-0099 (formato: en línea) DOI: 10.5281/zenodo.7974439

Índice

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)

Noticias sobre la Covid

Correos electrónicos de la FDA muestran cómo el líder de vacunas cuestionó la revisión "hiperacelerada" de la vacuna de Pfizer en 2021 Zachary Brennan	1
Molnupiravir. La EMA rechaza el permiso de comercialización a Lagevrio EMA, 24 de febrero de 2023	3
En EE UU ya no se requieren pruebas para acceder a Paxlovid Salud y Fármacos	3
La FDA anuncia que Evusheld ya no está autorizado para uso en emergencia en EE UU FDA, 26 de enero de 2023	4
Desarrollo de vacunas contra el SARS-COV-2: relaciones entre regulación sanitaria y la propiedad intelectual Hernández A, Murillo Cisneros LM, Parra Cervantes P et al.	4

Regulación Internacional

Diferencias en la aprobación de medicamentos a nivel internacional Drug and Therapeutics Bulletin, marzo 2023	5
Las inspecciones regulatorias ahora se pueden hacer a distancia Salud y Fármacos	6
EMA-FDA asesoramiento científico paralelo: Optimizar el desarrollo de medicamentos en la era global Thor S, Vetter T, Marcal A. et al.	7
Medicamentos: Comparación entre la FDA y la EMA Verónica Salib	8
Los informes de NDI de la FDA se deben adherir a la ICH E2F Salud y Fármacos	9
La industria de genéricos quiere que la guía de la ICH sobre bioequivalencia sea más clara Salud y Fármacos	10
La ICH adopta la Guía Q9 Salud y Fármacos	11
La ICH adopta la guía para terapias génicas Salud y Fármacos	11
La FDA quiere alinear la regulación global para promover las terapias génicas Salud y Fármacos	12

América Latina

ANMAT firmó un Memorandum de Entendimiento con la Farmacopea de Estados Unidos Gobierno de Argentina, 16 de marzo de 2023	12
El Congreso Brasileño cuestiona la independencia de ANVISA Salud y Fármacos	13
Colombia y México anuncian la creación de la Agencia Latinoamericana de Medicamentos José Fernando Hoyos	13
Así funcionaría la Agencia de Medicamentos de Latinoamérica que está impulsando Colombia Semana, 17 de marzo de 2023	14
Colombia. Desabastecimiento de medicamentos es un debate polarizado: director del Invima Edwin Caicedo	15

México. Cofepris erradica red interna de corrupción; destituye 11 funcionarios Comunicado conjunto, 15 de febrero 2023	17
Cofepris y FDA acuerdan visión hacia el futuro con plan de ejecución 2023 Comunicado de prensa No. 15/2023	18
México presenta Plan de Certidumbre Regulatoria sector farmacéutico 2022-2030 EnFarma, 17 de enero de 2023	19
COFEPRIS y la seguridad de los medicamentos Salud y Fármacos	20
Cofepris inaugura primer módulo de orientación regulatoria Comunicado de prensa No. 49/2023, 18 de mayo de 2023	23
El Combate a la corrupción salva vidas: Cofepris cancela registro sanitario a Reotex y Redotex NF Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 18 de mayo de 2023	24

Europa

Cambios inminentes a la regulación farmacéutica europea Rev Prescrire 2023; 32 (244): 23-25	24
La EMA y los estudios descentralizados Salud y Fármacos	27
Comunicación de los beneficios e incertidumbres de los medicamentos contra el cáncer a pacientes y clínicos: análisis documental de la información que ofrecen los reguladores europeos sobre los medicamentos de venta con receta Davis C, Wagner A K, Salcher-Konrad M, Scowcroft H, Mintzes B, Pokorny A M J et al.	29
Puerta giratoria entre el sector público y el privado: conflicto de interés Rev Prescrire 2023; 32 (244): 3	29
Explicación: El Servicio Nacional de Salud (NHS) aprueba el nuevo "inyectable para adelgazar", pero ¿funciona y se puede comprar? Jon Ungoes-Thomas, Shanti Das	30
España. Uso medicinal del cannabis: ¿por qué la Aemps cumple con los plazos, pero Sanidad no valida su informe? Carmen Torrente	31

EE UU y Canadá

Canadá sigue sin regular adecuadamente la publicidad de medicamentos Lexchin J	33
El Congreso reautoriza las tarifas de usuario para los medicamentos de venta con receta que corrompen a la FDA Worst Pills, Best Pills. enero de 2023	34
Las etiquetas de los medicamentos que han recibido la aprobación acelerada suelen carecer de información para la toma de decisiones clínicas Ballreich, J, Socal, M, Bennett, CL, Xuan, A, Trujillo, A, Anderson, G.	35
Aducanumab, aprobación acelerada y la agencia: Por qué la FDA necesita reformas estructurales Herder, Matthew	36
Asociación entre el inicio de ensayos confirmatorios previos a la aprobación acelerada de la FDA y la conversión a aprobación tradicional o retirada Shahzad M, Naci H, Wagner AK.	36
Incógnitas sobre las reformas a la aprobación acelerada Salud y Fármacos	37

Uso reciente de la extrapolación pediátrica en el desarrollo de fármacos pediátricos en EE UU Ye J, Zhang V, Strimenopoulou F, Zhao Y, Pan H, Shabbout M, Gamalo M.	38
Confianza y regulación: Garantizar la independencia científica cuando la FDA otorga la autorización para uso en emergencia Neeraj G. Patel, Aaron S. Kesselheim, Jonathan J. Darrow	38
Portafolio de ensayos clínicos e historia de la regulación de idelalisib para tratar el linfoma no Hodgkiniano indolente: una revisión sistemática y metaanálisis Banerjee T, Kim MS, Haslam A, Prasad V.	39
La FDA ha descuidado la transparencia de los ensayos clínicos - Más de US\$45.000 millones en multas - Es hora de ser más insistentes al exigir que se cumpla la ley Megan Curtin, Navya Dasari, Justin Mendoza	40
Aprobación de medicamentos que no cumplen con los criterios primarios de valoración de los ensayos pivotaes, 2018-2021 Salud y Fármacos	41
La base empírica de las aprobaciones de nuevas terapias oncológicas por la FDA desde 2000 hasta 2020. Gloy V, Schmitt AM, Dúblin P, Hirt J, Axfors C et al	42
Medicamentos genéricos: opiniones de las partes interesadas sobre cómo mejorar la información sobre patentes que tiene la FDA GAO-23-105477	42
Fabricación de medicamentos: La FDA debe evaluar a fondo sus esfuerzos para fomentar la innovación GAO-23-105650	44
Desempeño de las razones de notificación proporcional subagrupadas en el sistema de notificación de eventos adversos de la FDA. Dauner DG, Zhang R, Adam TJ, Leal E, Heitlage V, Farley JF.	45
La FDA emite una guía preliminar para mejorar los ensayos clínicos oncológicos para la aprobación acelerada de terapias FDA, 24 de marzo de 2023	45
La FDA emite borrador de guía para evitar el desabastecimiento Salud y Fármacos	46
Guía de la FDA para gestionar las investigaciones pediátricas que los CEI no pueden aprobar en EE UU Salud y Fármacos	46
La FDA concluye que los marcos regulatorios existentes para alimentos y suplementos no son apropiados para el cannabidiol, trabajará con el Congreso en una nueva forma de proceder FDA, 26 de enero de 2023	47
Guía de la FDA para investigar con cannabis Salud y Fármacos	48
Califf: El sistema actual de generación de evidencias en la investigación clínica necesita una renovación Jeff Craven	49
Funcionarios de la FDA de alto nivel que dejan la agencia Salud y Fármacos	49

Asia y Oceanía

India destinará US\$79,6 millones a reforzar el sistema de regulación de medicamentos Reuters, 3 de febrero de 2023	50
Valor terapéutico potencial de medicamentos nuevos aprobados en Australia: un estudio de cohortes retrospectivo Lexchin J.	51

Noticias sobre la Covid

Correos electrónicos de la FDA muestran cómo el líder de vacunas cuestionó la revisión "hiperacelerada" de la vacuna de Pfizer en 2021 (*FDA emails show how vaccine leader questioned 'hyper-accelerated' 2021 review of Pfizer shot*)

Zachary Brennan

Endpoints, 24 de enero de 2023

<https://endpts.com/fda-emails-show-how-vaccine-leader-questioned-hyper-accelerated-2021-review-of-pfizer-shot/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)*

Tags: FDA, pandemia, revisión regulatoria durante la pandemia, politización de decisiones regulatorias, vacunas covid, Marion Gruber, renuncias de funcionarios de la FDA, Paul Offit

La máxima responsable de vacunas de la FDA expresó su preocupación por si un proceso muy acelerado de revisión y aprobación formal de la vacuna covid-19 de Pfizer podría debilitar la confianza del público en las vacunas, lo que dio lugar a una serie de diálogos acalorados entre ella y los líderes de rango superior de la agencia.

Los correos electrónicos, incluidos en una divulgación de archivos públicos publicada por la FDA, aportan información sobre un episodio a finales de 2021, cuando Marion Gruber, directora de la Oficina de Investigación y Revisión de Vacunas (OVR) de la FDA y que ha trabajado durante 32 años en la agencia, anunció abruptamente su decisión de abandonar la agencia. Su subjefe interino, Phil Krause, que llevaba más de una década en la FDA, también anunció su partida, 10 días después de la aprobación formal de las vacunas.

En noviembre, junto con Paul Offit, miembro destacado del Comité Asesor de Vacunas y Productos Biológicos Relacionados (VRBPAC), revelaron en un artículo de opinión en el *Washington Post* [1] que tenían dudas importantes sobre la utilidad de los refuerzos de la vacuna para adultos sanos y jóvenes, diciendo que el caso "no es sólido, y esas vacunas aportarían más beneficios si se utilizaran en otros lugares".

Los correos electrónicos recientemente revelados, en particular un mensaje de Gruber en el que expresaba su preocupación por el proceso de revisión de la FDA, pueden ayudar a explicar sus repentinas salidas. Aunque las vacunas ya se habían administrado a millones de estadounidenses bajo una autorización de emergencia, algunos de los que se resistieron, habían dicho que esperaban que recibieran la aprobación final antes de vacunarse. Y los gobiernos y las empresas estaban esperando la aprobación final como paso necesario para imponer las vacunas.

Las vacunas han demostrado ser seguras, y hay evidencia de que han salvado un gran número de vidas. Se han identificado algunos posibles efectos secundarios, como el riesgo de miocarditis en algunos hombres jóvenes. Pero a pesar de su buen historial, una minoría de estadounidenses permanecen indecisos respecto a la vacuna, y el uso de refuerzos actualizados ha sido limitado, ya que para la mayoría del público las consecuencias más graves de la pandemia se han disipado.

Gruber, en un correo electrónico del 21 de julio de 2021 al director del Centro de Evaluación e Investigación de Biológicos (*Center for Biologics Evaluation and Research* o CBER), Peter Marks, y a la comisionada interina de la FDA, Janet Woodcock,

dijo que le preocupaba revisar el paquete de vacunas de Pfizer en menos de un tercio del tiempo habitual.

"Nuestra preocupación es que una revisión hiperacelerada exceda la precipitada fecha límite del 15 de septiembre", dijo Gruber en el correo electrónico. Expresó preocupación por que la revisión acelerada fuera menos exhaustiva y "tuviera más probabilidades de socavar la confianza en la vacuna (y, de hecho, en la credibilidad de la FDA) que de aumentarla". Gruber también manifestó su desacuerdo con la decisión de que Marks supervisara el proceso de revisión.

Marks, en un correo electrónico de seguimiento, enviado a Woodcock poco después, dijo que esperaba que la comunicación acabara en el archivo público, e instó a Woodcock a replicar, añadiendo que entendía que el personal de la FDA estaba agotado, pero que "algunos de los líderes de la Oficina de Vacunas parecían no percibir la urgencia y necesidad de responder al imperativo de salud pública de salvar vidas". Y lo consideró "altamente decepcionante".

La FDA se negó a comentar directamente sobre los correos electrónicos.

"Queremos dejar claro que en ningún momento hubo desacuerdo para autorizar (aprobar) la vacuna Comirnaty", dijo el portavoz del CBER, Paul Richards, refiriéndose a la vacuna de Pfizer. "El personal de la agencia estaba bajo una inmensa presión para concluir la revisión del BLA (Solicitud de Licencia para Biológicos) lo más rápidamente posible, sin sacrificar los estándares de revisión de la FDA".

Endpoints News no tuvo oportunidad de contactar a Gruber y a Krause.

Endpoints publica a continuación los correos electrónicos (pueden consultarse completos en el sitio web de la FDA aquí <https://www.fda.gov/media/164300/download>), incluyendo el mensaje de Gruber a Marks y Woodcock.

Referencias

1. Philip Krause, Marion F. Gruber and Paul A. Offit. We don't need universal booster shots. We need to reach the unvaccinated. The *Washington Post*, 29 de noviembre de 2021 <https://www.washingtonpost.com/outlook/2021/11/29/booster-shots-universal-opinion/>

Nota de Salud y Fármacos: Para leer más sobre este tema en inglés puede ir a Demasi, MaryAnne. Did the FDA rush to license Pfizer's covid vaccine to enable vaccine mandates? [Maryanne Demasi, 20 de marzo de 2023](https://maryannedemasi.substack.com/p/did-the-fda-rush-to-license-pfizers?utm_source=substack&utm_medium=email) https://maryannedemasi.substack.com/p/did-the-fda-rush-to-license-pfizers?utm_source=substack&utm_medium=email

From: Gruber, Marion <Marion.Gruber@fda.hhs.gov>
Sent: Wednesday, July 21, 2021 11:59 AM
To: Marks, Peter <Peter.Marks@fda.hhs.gov>; Woodcock, Janet <Janet.Woodcock@fda.hhs.gov>
Cc: Tierney, Julia <Julia.Tierney@fda.hhs.gov>; Krause, Philip <Philip.Krause@fda.hhs.gov>
Subject: Review of Pfizer/BioNTech's BLA for Comirnaty, COVID-19 mRNA vaccine - Summary of meeting dated July 19 2021 - 8:30 am

Dear Janet and Peter,

The following summarizes my understanding of the July 19, 2021, 8:30 am meeting held between you, Phil Krause, Julie Tierney and myself to discuss the review of Pfizer/BioNTech's BLA for Comirnaty, COVID-19 mRNA vaccine. During this meeting, I made reference to the memo that Dr. Krause and I composed and sent to Dr. Marks on July 15, 2021, delineating OVR's rationale for why the review timeline and target action due date, September 15, 2021, for this BLA cannot be compressed further. To recap, that memo stated that the review requires a thorough evaluation and FDA's own analysis of the safety, effectiveness and manufacturing information submitted to support licensure of this vaccine. This has been OVR's standard for all other BLAs, and while time-consuming, OVR believes that public confidence in COVID-19 vaccines would not be served by rushing our review and evaluation of the submitted data. In addition, Dr. Krause and I pointed out the very important regulatory issues that still need to be settled by the time we take action on this BLA—including the pediatric plan—which is becoming increasingly complex in light of increasing evidence of association of this vaccine and development of myocarditis (especially in young males, but also ages included in the BLA indication). This also impacts the finalization of post-marketing requirements and post-marketing commitments. In addition, there are pending information requests to the sponsor, and there will likely be additional information requests based on ongoing review of the data, and the timing of the sponsor response is beyond CBER control.

I reiterated during our meeting that OVR is targeting September 15, 2021, as the date we will be taking regulatory action, which is less than 4 months from the date the last section of the BLA was submitted. Thus, we will be reviewing this complex BLA with a large amount of data, in a third of the time typically allowed for a BLA standard application and

Aquí está la respuesta de Woodcock.

From: Marks, Peter <Peter.Marks@fda.hhs.gov>
Sent: Wednesday, July 21, 2021 12:26 PM
To: Woodcock, Janet <Janet.Woodcock@fda.hhs.gov>; Tierney, Julia <Julia.Tierney@fda.hhs.gov>
Subject: RE: Review of Pfizer/BioNTech's BLA for Comirnaty, COVID-19 mRNA vaccine - Summary of meeting dated July 19 2021 - 8:30 am

Dear Janet,

I leave it to you, but I would consider a high level response correcting Marion's September 15th assertion, unless you agree with it (since this will almost certainly be FOIA'ed and will end up as part of a congressional). Something along the lines that you appreciate the excellent work of the office of vaccines, but that we are experiencing a once in a lifetime pandemic that forces us to challenge how we have done things previously—we need to challenge ourselves to do maximally expedite a high quality review, particularly since you are offering up all of the relevant resources that the agency can potentially provide.

Frankly, I am happy to go on the record here to note that though I understand the exhaustion that some are feeling, the lack of urgency and responsiveness to the public health imperative to save lives that seems to be felt by some in

FDA-2021-5574-00000219

leadership of the Office of Vaccines is highly disappointing to me. That is my problem, and I will deal with it in due course.

Best Regards,
Peter

Molnupiravir. La EMA rechaza el permiso de comercialización a Lagevrio*(Refusal of the marketing authorisation for Lagevrio [molnupiravir])*

EMA, 24 de febrero de 2023, EMA/82948/2023 Rev.1, EMEA/H/C/005789

https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-lagevrio-molnupiravir_en.pdfTraducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)***Tags: decisión regulatoria, desacuerdo entre agencias reguladoras de medicamentos, molnupiravir, tratamiento covid**

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha recomendado rechazar la solicitud de permiso de comercialización de molnupiravir, el medicamento para tratar a pacientes adultos con covid-19. La Agencia emitió su dictamen el 23 de febrero de 2023. La empresa que solicitó la autorización, Merck Sharp & Dohme B.V., tiene un periodo de 15 días para solicitar un nuevo análisis del dictamen (Nota de SyF, y de hecho lo solicitó el 13 de marzo de 2023).

¿Qué es molnupiravir (Lagevrio) y para qué se iba a utilizar?

Lagevrio se desarrolló como tratamiento del covid-19 en adultos que no requieren oxígeno suplementario y con un mayor riesgo de desarrollar covid-19 grave. Lagevrio contiene el principio activo molnupiravir e iba a estar disponible en forma de cápsulas para administración oral.

¿Cómo funciona Lagevrio?

El principio activo de Lagevrio, el molnupiravir, es un antiviral que reduce la capacidad del SARS-CoV-2 (el virus que causa la covid-19) de multiplicarse en el organismo. Lo hace aumentando la cantidad de alteraciones (mutaciones) en el material genético del virus (el ARN) de forma que afecta la capacidad de SARS-CoV-2 para multiplicarse.

¿Qué presentó la empresa para respaldar su solicitud?

La empresa presentó los resultados de un estudio que investigó la eficacia de Lagevrio en más de 1.400 adultos no hospitalizados, que no habían recibido ninguna vacuna y tenían al menos un

problema de salud subyacente que los ponía en riesgo de contraer covid-19 grave. Este estudio comparó Lagevrio con un placebo (un tratamiento ficticio). La empresa también proporcionó datos de otros estudios e información sobre el uso del molnupiravir en la práctica clínica.

¿Cuáles fueron los principales motivos por los que se rechazó el permiso de comercialización?

El comité de medicamentos humanos (CHMP) de la EMA, tras evaluar los datos presentados por la empresa concluyó que no pudo demostrar el beneficio clínico de Lagevrio en el tratamiento de adultos con covid-19 que no reciben oxígeno suplementario y que tienen un mayor riesgo de desarrollar covid-19 grave.

Teniendo en cuenta la totalidad de los datos, no fue posible concluir que Lagevrio reduzca el riesgo de hospitalización o muerte o acorte la duración de la enfermedad o el tiempo de recuperación de los adultos con riesgo de enfermedad grave. Es más, tampoco fue posible identificar un grupo específico de pacientes en los que se pudiera demostrar que Lagevrio tuviera un beneficio clínicamente relevante. Por lo tanto, Agencia dijo que no se pudo establecer el balance beneficio – riesgo de Lagevrio en el tratamiento del covid-19. Consecuentemente, la Agencia recomendó rechazar el permiso de comercialización.

Este rechazo ¿afecta a los pacientes en ensayos clínicos?

La empresa informó a la Agencia que no hay consecuencias para los pacientes en ensayos clínicos con molnupiravir. Si está participando en un ensayo clínico y necesita más información sobre su tratamiento, hable con el médico responsable del ensayo clínico.

En EE UU ya no se requieren pruebas para acceder a Paxlovid*Salud y Fármacos**Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)***Tags: covid, restricciones al uso de Paxlovid, interacciones Paxlovid, sobreutilización Paxlovid**

Una noticia publicada en Endpoints [1] dice que a partir del 1 de febrero de 2023 los médicos y los farmacéuticos podrán recetar Paxlovid sin tener un resultado positivo en la prueba de covid 19. A partir de esa fecha, la autorización para uso en emergencia solo exigirá que los adultos y niños mayores de 12 años tengan un diagnóstico de covid de leve a moderado.

Tener un diagnóstico es importante porque siendo el único tratamiento ambulatorio existente, no hay que empezar a usar Paxlovid solo por comodidad. Para Walid Gellad, director del Centro de Prescripción y Política Farmacéutica de la Universidad de Pittsburg, el tratamiento sin tener una prueba positiva solo se debería entregar a personas en alto riesgo, por lo que es una política que si se aplica correctamente solo abordará una parte

minúscula de la infrautilización, y en cambio podría aumentar la sobreutilización.

La sobreutilización de Paxlovid es problemática porque ya hay coronavirus que han desarrollado resistencias, y podrían surgir muchas más.

La FDA también ha permitido que se prescriba molnupiravir sin necesidad de dar positivo a una prueba. Esto ocurre después de que la FDA restringiera el año pasado la prescripción del antiviral a "prescriptores tradicionales (por ejemplo, médicos, enfermeras de práctica avanzada y asistentes médicos)".

Fuente Original

1. Schloesser P. FDA axes requirement for positive Covid test before Paxlovid use. Endpoints, 1 de febrero de 2023 <https://endpts.com/fda-axes-requirement-for-positive-covid-test-before-paxlovid-use/>

La FDA anuncia que Evusheld ya no está autorizado para uso en emergencia en EE UU*(FDA announces Evusheld is not currently authorized for emergency use in the U.S.)*

FDA, 26 de enero de 2023

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-announces-evusheld-not-currently-authorized-emergency-use-us>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)***Tags: pandemia, autorización para uso en emergencia, tixagevimab, cilgavimab, covid, variante ómicron, prevención del covid**

La FDA ha revisado hoy la Autorización para Uso en Emergencia (EUA) de Evusheld (tixagevimab coenvasado con cilgavimab) y ha restringido su uso a cuando la frecuencia combinada de variantes no susceptibles de SARS-CoV-2 a nivel nacional sea menor o igual al 90%. En base a esta revisión, Evusheld no está actualmente autorizado para su uso en EE UU, hasta que la FDA emita un nuevo aviso.

Los datos muestran que es poco probable que Evusheld sea activo frente a determinadas variantes del SARS-CoV-2. Según los datos más recientes de CDC Nowcast, se estima que en este momento estas variantes son responsables de más del 90% de las infecciones en EE UU. Esto significa que no se espera que Evusheld proporcione protección contra el desarrollo de covid-19 en las personas expuestas a esas variantes.

La medida adoptada hoy, que limita el uso de Evusheld, evita exponer a los pacientes a los posibles efectos secundarios de Evusheld, incluyendo a las reacciones alérgicas, que pueden ser potencialmente graves, en un momento en que menos del 10% de las variantes circulantes que causan infección en EE UU son susceptibles al producto.

Los anticuerpos monoclonales son proteínas fabricadas en laboratorio que imitan la capacidad del sistema inmunitario para luchar contra patógenos nocivos como los virus, incluyendo el SARS-CoV-2. Y al igual que otros virus, a lo largo del tiempo el SARS-CoV-2 puede mutar, lo que hace que ciertos productos no funcionen contra determinadas variantes. Este es el caso de

Evusheld y lo que ha motivado los cambios en la autorización que hoy introduce la FDA.

Si un paciente se infecta con SARS-CoV-2 y desarrolla síntomas de covid-19, debe buscar atención médica, incluyendo el inicio de tratamiento para el covid-19, según corresponda. Hay varios tratamientos -Paxlovid, Veklury (remdesivir) y Lagevrio (molnupiravir)- que se espera que actúen contra las variantes actualmente circulantes, y están autorizados o aprobados para tratar a determinados pacientes con covid-19 de leve a moderada que presentan un alto riesgo de progresión a enfermedad grave, incluyendo la hospitalización o la muerte. Los profesionales de la salud deben evaluar si los tratamientos son adecuados para sus pacientes.

El Gobierno de EE UU recomienda que los centros y proveedores que tengan Evusheld conserven todo el producto en caso de que, en el futuro, las variantes de SARS-CoV-2 que Evusheld neutraliza aumenten su prevalencia en EE UU. El producto retenido se debe conservar adecuadamente de acuerdo con las condiciones de almacenamiento detalladas en la hoja informativa para proveedores de atención en salud que ha aprobado la FDA y su Carta de Autorización.

La FDA seguirá colaborando con la Agencia de Preparación y Respuesta (*Administration for Strategic Preparedness and Response* o ASPR), los CDC y los Institutos Nacionales de Salud en la vigilancia de las variantes que puedan afectar el uso de las terapias autorizadas para uso de emergencia. Proporcionaremos más actualizaciones y consideraremos la adopción de medidas adicionales a medida que dispongamos de nueva información. Cualquier actualización estará disponible en el sitio web de la FDA.

Desarrollo de vacunas contra el SARS-COV-2: relaciones entre regulación sanitaria y la propiedad intelectual

Hernández A, Murillo Cisneros LM, Parra Cervantes P et al.

Revista Ciencia, Tecnología e Innovación Gestión 2022;20(26): 47 – 87<http://revistas.usfx.bo/index.php/rcti/article/view/706/509> (de libre acceso en español)

Mucho se ha descrito, investigado, discutido sobre el SARS CoV 2 responsable de la enfermedad COVID-19, sin duda las investigaciones realizadas en torno a la naturaleza del virus, las diferentes terapias o bien las diversas formas de prevenir la enfermedad, como resultado de todas las investigaciones existen productos de carácter científico y tecnológico, de los cuales existen fuertes polémicas sobre los elementos de propiedad intelectual involucrados en este proceso.

Se sabe que la propiedad intelectual protege los productos de las actividades de investigación y desarrollo en favor de los investigadores, las instituciones o las empresas que invierten recursos económicos importantes a favor de las investigaciones mientras que, desde el enfoque social hay una tendencia a no proteger mediante patente las soluciones médicas, tecnológicas y farmacéuticas para este problema de salud.

En este artículo de opinión se revisó la literatura más relevante sobre la enfermedad COVID-19 y a través de la investigación documental de artículos científicos, libros, páginas médicas electrónicas y patentes específicamente lo relacionado con las vacunas contra la COVID-19; se estudió el desarrollo tecnológico de las diversas plataformas de la obtención de vacunas, así como las características Biológicas del virus SARS CoV-2 y la enfermedad COVID-19.

En este tenor se revisó también el aspecto regulatorio a cumplir para la aprobación emergente de la vacuna contra el virus SARS CoV-2 para cada una de las plataformas tecnológicas por parte de la Organización Mundial de la Salud y de la agencia regulatoria de México, la Comisión Federal contra Riesgos Sanitarios cuyas

siglas son COFEPRIS, en este rubro se consideraron otras figuras de propiedad industrias como marcas, diseños industriales.

Otro aspecto no menos importante en el campo de la Propiedad Intelectual son los derechos de autor los cuales tienen una importancia relevante principalmente por las publicaciones los cuales tienen una importancia relevante principalmente por las

publicaciones. En este artículo finalmente se describe la importancia de las vacunas frente al retorno a clases presenciales a la nueva normalidad incluyendo la rama educativa, en particular lo referente a los estudiantes del área de las ciencias químico-biológicas; se consideran los pensamientos que muchos científicos consideran puntos a favor o en contra por el derecho de patentes al desarrollo de las vacunas.

Regulación Internacional

Diferencias en la aprobación de medicamentos a nivel internacional (*International variation in approval of medicines*)

Drug and Therapeutics Bulletin, marzo 2023

<https://dtb.bmj.com/content/61/4/51>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)*

Tags: agencias reguladoras llegan a conclusiones diferentes, agencias de evaluación de tecnología, evaluar la costo-efectividad de los medicamentos, MHRA, TGA, FDA, EMA, NICE, decidir si se reembolsan los medicamentos

Puntos clave

El proceso para autorizar la comercialización de medicamentos implica que las agencias reguladoras evalúen la calidad, eficacia y seguridad de un medicamento.

Muchos países también determinan el valor clínico y económico de los medicamentos recién autorizados al hacer evaluaciones de las tecnologías de salud.

De los 206 nuevos medicamentos autorizados en EE UU, 42 no recibieron la aprobación para ser reembolsados en Australia, Canadá o el Reino Unido

En un período de cuatro años, la FDA autorizó 206 medicamentos nuevos, de los cuales 162 han sido autorizados en Australia, Canadá, la Unión Europea o el Reino Unido [1]. Sin embargo, 42 medicamentos autorizados por la FDA no fueron aprobados por un organismo de evaluación de tecnología de salud (*health technology assessment* o HTA) de Australia, Canadá o el Reino Unido [1].

Resumen

Los investigadores utilizaron información regulatoria de todos los medicamentos nuevos aprobados por la FDA durante 4 años a partir de 2017 [1]. Los medicamentos se cotejaron según las decisiones de comercialización emitidas por las agencias reguladoras de Australia (*Australian Therapeutic Goods Administration* o [Administración de Bienes Terapéuticos o TGA]), Canadá (*Health Canada*), la Unión Europea (*European Medicines Agency* [Agencia Europea de Medicamentos o EMA]) y el Reino Unido (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* [Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios o MHRA]) y las decisiones sobre su reembolso que adoptaron los organismos de evaluación de tecnologías de salud de Australia (*Australian Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* [Comité Asesor de Beneficios Farmacéuticos o APBAC]), Canadá (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* [Agencia Canadiense De Medicamentos y Tecnologías En Salud o CADTH]) e Inglaterra (*National Institute for Health and Care Excellence* [Instituto

Nacional para la Calidad de la Sanidad y de la Asistencia o NICE]).

La FDA autorizó 206 medicamentos nuevos, de los cuales 162 (79%) fueron autorizados por al menos una de las agencias reguladoras de Australia, Canadá, la UE o el Reino Unido [1]. La demora media entre la aprobación de la FDA y la autorización en uno de los demás países fue de 12 meses, pero el motivo de tal demora no se explicó. Hasta la fecha, 44 medicamentos autorizados por la FDA no han sido autorizados en Australia, Canadá, la UE y el Reino Unido. La EMA denegó el permiso de comercialización a 5 de los 44 medicamentos aprobados por la FDA, debido a problemas de seguridad o porque su eficacia clínica estaba poco clara, y, por otro lado, las empresas farmacéuticas retiraron las solicitudes de cinco medicamentos antes de la revisión final por parte de las demás agencias reguladoras. Un medicamento aprobado por la FDA (betrixabán) fue retirado por el fabricante por motivos comerciales, pero los otros nueve están disponibles en EE UU.

De los medicamentos aprobados por la FDA, 105 han sido evaluados por al menos uno de los tres organismos de evaluación de tecnologías de salud (APBAC, CADTH, NICE) [1]. Al menos un organismo de evaluación de tecnologías de salud emitió una recomendación de reembolso negativa para 42 medicamentos; entre los motivos figuraban un beneficio clínico dudoso, poco beneficio clínico comparado con otros tratamientos, problemas de seguridad comparativa y falta de rentabilidad. El APBAC rechazó 24 medicamentos, la CADTH rechazó 10 medicamentos, el NICE rechazó 2 medicamentos y dos organismos de evaluación de tecnologías de salud (APBAC/CADTH 3, CADTH/NICE 2, APBAC/NICE 1) rechazaron 6 medicamentos.

Contexto

El gobierno federal estadounidense no dispone de un sistema nacional para evaluar la rentabilidad (costo-efectividad) de los nuevos medicamentos, y la mayoría de los medicamentos aprobados por la FDA son reembolsables por los programas públicos estadounidenses [1]. Muchos de los 42 medicamentos que no fueron recomendados por los organismos de evaluación de tecnologías de salud de Australia, Canadá e Inglaterra eran medicamentos especializados para el tratamiento del cáncer, la esclerosis múltiple, la apnea del sueño y una serie de enfermedades inusuales.

De los 42 medicamentos que obtuvieron una recomendación de reembolso negativa de al menos un organismo de evaluación de tecnologías de salud, el NICE había aprobado 28, rechazado 5 y no había publicado una decisión respecto a 9 de ellos [1]. Muchas de las aprobaciones del NICE estuvieron sujetas a que el medicamento fuera suministrado por la empresa en virtud de un acuerdo comercial con el Servicio Nacional de Salud (NHS), en la mayoría de los casos mediante un simple descuento en el precio. El NICE rechazó al ozanimod para la esclerosis múltiple remitente-recurrente, al pitolisant y al solriamfetol para la somnolencia diurna excesiva, causada por la apnea obstructiva del sueño, y al tafamidis para la miocardiopatía amiloide por transtiretina [2-5]. El fostamatinib para el tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria crónica refractaria fue rechazado inicialmente por el NICE, pero posteriormente se aprobó después de que la empresa aceptara suministrarlo con descuentos de precio [6].

Referencias

1. Pham C, Le K, Draves M, et al. Assessment of FDA-approved drugs not recommended for use or reimbursement in other countries,

- 2017-2020. *JAMA Intern Med* 2023:e226787. doi:10.1001/jamainternmed.2022.6787
- National Institute for Health and Care Excellence. Ozanimod for treating relapsing–remitting multiple sclerosis (TA706) [online]. 2021. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta706> [Accessed 15 Feb 2023].
 - National Institute for Health and Care Excellence. Pitolisant hydrochloride for treating excessive daytime sleepiness caused by obstructive sleep apnoea (TA776) [online]. 2022. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA776> [Accessed 15 Feb 2023]
 - National Institute for Health and Care Excellence. Solriamfetol for treating excessive daytime sleepiness caused by obstructive sleep apnoea (TA777) [online]. 2022. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA777> [Accessed 15 Feb 2023].
 - National Institute for Health and Care Excellence. Tafamidis for treating transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy (TA696) [online]. 2021. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA696> Google Scholar
 - National Institute for Health and Care Excellence. Fostamatinib for treating refractory chronic immune thrombocytopenia (TA835) [online]. 2022. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA835>

Las inspecciones regulatorias ahora se pueden hacer a distancia

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)

Tags: inspecciones regulatorias in situ, inspecciones regulatorias virtuales, inspecciones de la EMA, inspecciones regulatorias durante pandemia, inspecciones de la OMS

Las inspecciones a distancia o virtuales, que empezaron con la pandemia, se han incorporado en las estrategias permanentes que usa la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Directorio Europeo de Calidad del Medicamento (European Directory for the Quality of Medicines and Health Care EDQM) para verificar que la industria farmacéutica cumple con las buenas prácticas de fabricación (BPF), informa *Regulatory News* [1].

Cuando se discutió este tema en DIA Europe 2023, los reguladores reconocieron que a raíz de la pandemia tuvieron que suspender las inspecciones in situ, a las que deben dar prioridad, e hicieron los siguientes comentarios sobre las inspecciones virtuales.

Christine Baccarelli, inspectora de buenas prácticas de manufactura del EDQM, afirmó que el proyecto piloto de Inspecciones Remotas en Tiempo Real, diseñado para evaluar el intercambio de documentos en tiempo real y las transmisiones de vídeo en directo, ya forma parte de sus estrategias de inspección.

Baccarelli dijo que se pueden utilizar inspecciones a distancia cuando hay problemas de seguridad en el país donde se va a inspeccionar, para evaluar centros con buen historial de adherencia a las buenas prácticas de fabricación, para verificar que se han adoptado las acciones correctivas y preventivas o cuando urge valorar situaciones específicas que podrían suponer un riesgo para la salud pública antes de programar una inspección in situ.

Señaló que el proceso de las evaluaciones a distancia es el mismo que el de las inspecciones in situ: si se detectan deficiencias en

las prácticas de fabricación, el EDQM envía una notificación durante las seis semanas siguientes.

Stephanie Croft, funcionaria de la OMS, describió el programa de inspecciones de precalificación como una combinación de inspecciones in situ, evaluaciones de escritorio y evaluaciones a distancia. La OMS evalúa los centros de fabricación de vacunas, laboratorios médicos y las fábricas de pruebas diagnósticas in vitro.

Croft añadió que, en 2019, la OMS realizó 200 inspecciones, 140 de ellas fueron in situ. En cambio, en 2020, 183 de las evaluaciones de precalificación de la OMS fueron de escritorio, el "mayor número que hemos hecho nunca." La OMS realizó cuatro evaluaciones a distancia en 2021, pero se espera que este número aumente.

La OMS prioriza sus inspecciones según riesgo, i.e. las empresas que fabrican medicamentos estériles, y las que producen un gran volumen. Otros factores que influyen son la historia de la empresa en cuanto a violaciones de las buenas prácticas e integridad de datos, y las quejas recibidas en contra de ella.

Para realizar su trabajo, la OMS colabora estrechamente con otros reguladores, como el Plan de Inspección Farmacéutica (PIC/S), la EMA, la Coalición Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities)) y el EDQM.

"En cada etapa o sea cual sea la herramienta que utilizemos, confiamos mucho en las colaboraciones internacionales para optimizar nuestros recursos y ser más eficaces en lo que hacemos. Por ejemplo, para una inspección in situ, antes de confirmar un centro en nuestro calendario, siempre recabamos información sobre el centro poniéndonos en contacto con

nuestros socios reguladores", explicó, y añadió que también se ponen en contacto con los fabricantes para ver si otras autoridades han anunciado alguna inspección en los seis meses siguientes.

Entre 2019 y septiembre de 2022, la mayoría de las inspecciones del EDQM fueron en India, seguida de China, países africanos, Pakistán, Bangladesh, Egipto e Indonesia.

EMA-FDA asesoramiento científico paralelo: Optimizar el desarrollo de medicamentos en la era global

(EMA-FDA Parallel Scientific Advice: Optimizing Development of Medicines in the Global Age)

Thor S, Vetter T, Marcal A. et al.

Ther Innov Regul Sci (2023). <https://doi.org/10.1007/s43441-023-00501-9>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s43441-023-00501-9> (de libre acceso en inglés)

Traducido y resumido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2023; 26 (2)

Tags: armonización regulatoria, convergencia regulatoria, programa PSA, asesoramiento por parte de las agencias regulatorias

Resumen

A medida que el desarrollo de medicamentos se globaliza, tanto la industria farmacéutica como las agencias reguladoras se quieren involucrar de forma proactiva en las primeras fases del desarrollo del producto. El programa paralelo de asesoramiento científico (*parallel scientific advice*- PSA) que comparten la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la FDA permite que los expertos de las agencias discutan cuestiones clave simultáneamente con los patrocinadores durante la fase de desarrollo de los nuevos medicamentos (fármacos, productos biológicos, vacunas y terapias avanzadas).

A través del PSA, que tiene más de 15 años de historia, los promotores de medicamentos presentan los mismos antecedentes y material de apoyo, tanto a la FDA como a la EMA, y solicitan el asesoramiento respectivo simultáneamente, sobre las mismas cuestiones. Las agencias no se comprometen a armonizar sus recomendaciones, ya que cada una tiene sus propios marcos normativos. Esto permite que las agencias identifiquen áreas de convergencia y divergencia.

Los autores de este artículo consideran que la reunión trilateral de PSA supone una gran oportunidad para todos. Es habitual que estas discusiones trilaterales sirvan para generar convergencia, aunque no siempre se llega a una armonización total. Y en casos de divergencia, la reunión trilateral es una oportunidad para que el patrocinador ofrezca propuestas sobre cómo cumplir los requisitos de ambos reguladores sin tener que explicar la perspectiva un regulador al otro. Una ventaja del PSA es que todas las partes del proceso comprenden la razón o razones de la divergencia.

En un taller público sobre programas acelerados y armonización reglamentaria celebrado en 2017, los participantes señalaron que los patrocinadores no conocían bien el proceso del PSA, porque en opinión de los autores del artículo, ni las agencias reguladoras ni la industria lo han promocionado ampliamente y se ha escrito poco sobre este proceso.

Los datos de la revisión quinquenal muestran que la aceptación de la vía PSA ha sido limitada: sólo entre cuatro y siete procedimientos anuales en los últimos cinco años.

Fuente Original

1. Eglavitch, Joanne S. Remote inspections are the new normal, say global regulators. *Regulatory News*, 30 March 2023 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/3/remote-inspections-are-the-new-normal-say-global-r>

Los autores del artículo, basándose en su experiencia de trabajo en el programa del PSA ofrecen algunas sugerencias para quienes puedan estar considerando usarlo. En primer lugar, dicen que hay que considerar el momento de su solicitud. Se recomienda encarecidamente haber iniciado el proceso pre-IND [para solicitar permiso para investigar con un fármaco en experimentación Investigational New Drug]o IND sobre su producto en la FDA antes de solicitar el PSA, de modo que exista una línea base de referencia. Una vez comprendidos los fundamentos y antecedentes del plan de desarrollo de su producto, sus preguntas sobre el PSA pueden centrarse en los aspectos específicos del desarrollo global que merecen ser considerados para la convergencia.

En segundo lugar, hay que analizar las guías existentes sobre el tema para ver dónde se puede esperar que haya alineación entre las dos Agencias y dónde no. Algunos de los ámbitos en los que puede ser más apropiado solicitar una PSA es para los productos innovadores o los nuevos conceptos científicos o normativos que no han sido objeto de guías publicadas, por ejemplo, las terapias avanzadas, los biosimilares o el uso de criterios de valoración novedosos/indirectos. También es apropiado hablar de los conceptos y cuestiones innovadoras de fabricación.

En tercer lugar, hay que considerar el beneficio para la salud pública de su producto. El PSA requiere una inversión adicional de recursos por parte de ambas Agencias, por lo que el programa se centra en productos que abordan necesidades médicas no cubiertas, enfermedades raras, poblaciones pediátricas u otras áreas de importancia para los pacientes y la salud pública. De hecho, la mayoría de las solicitudes aceptadas durante el periodo de esta cohorte se han relacionado con terapias de enfermedades raras, poblaciones pediátricas o medicamentos de terapia avanzada. Asegúrese de explicar los beneficios potenciales de su producto para la salud pública en su carta de solicitud.

Por último, hay que aprovechar al máximo la reunión trilateral. Es fundamental priorizar y abordar las cuestiones planteadas en los comentarios preliminares de la FDA y la EMA en una presentación bien estructurada que permita un debate exhaustivo y eficaz. Esta reunión de 90 minutos es su vía para sondear a ambas agencias sobre las oportunidades de convergencia. Por lo tanto, es importante centrarse en las cuestiones científicas más importantes y preparar propuestas y justificaciones que aborden

las cuestiones señaladas en la información preliminar que se recibió de cada agencia.

Medicamentos: Comparación entre la FDA y la EMA (*Medicines: A Comparison of the FDA and EMA*)

Verónica Salib

Pharma News Intelligence, 13 de marzo de 2023

<https://pharmanewsintel.com/features/regulating-and-authorizing-medicines-a-comparison-of-the-fda-and-ema>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)*

Tags: agencias regulatorias tienen mandatos diferentes, EMA no tiene poder decisorio, aprobación regulatoria de medicamentos, aprobación regulatoria de ensayos clínicos, responsabilidades de las agencias regulatorias

La FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) tienen jurisdicciones y autoridad regulatoria diferentes. La FDA es responsable de la regulación de medicamentos, dispositivos médicos, medicamentos y alimentos veterinarios, productos del tabaco, productos de origen animal, cosméticos, la mayoría de los alimentos de consumo humano y otros artículos diversos. La EMA evalúa medicamentos humanos y veterinarios en la Unión Europea, Islandia, Noruega y Liechtenstein. En lugar de hacer cumplir la normativa relacionada con los medicamentos, la EMA es responsable de evaluar los datos clínicos y hacer recomendaciones basadas en datos sobre su eficacia y seguridad. A diferencia de la FDA, la EMA no puede autorizar ni aprobar medicamentos, solo ofrece sugerencias, y la Comisión Europea (CE) toma la decisión reguladora final.

Los procesos de revisión de nuevos medicamentos en EE UU y la UE son relativamente similares, aunque los entresijos de cada operación pueden diferir, los pasos generales siguen el mismo patrón, incluyendo la preautorización, los ensayos clínicos y la aprobación o recomendación.

Autorización previa

Ambas agencias exigen que los nuevos medicamentos reciban una autorización previa antes de realizar los ensayos clínicos para desarrollar un tratamiento. El objetivo de la autorización previa es confirmar que la investigación clínica es necesaria y está basada en pruebas científicas; y minimizar los resultados potencialmente adversos de los ensayos clínicos.

En EE UU, la FDA concede a investigadores y fabricantes la aprobación para realizar ensayos clínicos en base a los datos preclínicos. Los desarrolladores de fármacos -a veces llamados patrocinadores- deben presentar una solicitud de nuevo fármaco en investigación (IND). Un IND debe incluir datos preclínicos de ensayos con animales y datos de toxicidad, información sobre los procesos de fabricación del medicamento, planes y protocolos de ensayos clínicos, cualquier dato disponible o previo en humanos, e información sobre el investigador del estudio y su formación académica o investigadora.

Tras recibir un IND, la FDA tardará 30 días en revisar y evaluar la solicitud antes de aprobarla o denegarla. La organización puede retrasar o detener un ensayo clínico si supone un riesgo excesivo para los participantes, los responsables no están suficientemente cualificados, la información de la solicitud es insuficiente o podría constituir un engaño para los participantes voluntarios.

En la Unión Europea (UE), la autorización previa no está centralizada, la otorga el ente regulador de cada estado miembro de la unión.

Ensayos clínicos

Tras recibir la autorización previa, se pueden iniciar los ensayos clínicos con medicamentos en cada uno de los centros de investigación. Las Fases de los ensayos clínicos y el número de participantes es similar en ambos lados del Atlántico. Se empieza con estudios de fase 0 y 1 a pequeña escala, para comprobar la seguridad del medicamento en humanos y establecer el intervalo de dosis. Normalmente, con menos de 100 participantes.

Los ensayos clínicos de fase 2 reclutan a varios cientos de pacientes con la enfermedad a la que va dirigida el medicamento. En esta fase se recopila principalmente información sobre la eficacia del medicamento y se determina la relación dosis-respuesta.

Los estudios de fase 3 pueden reclutar a miles de participantes para mostrar un análisis a mayor escala de la seguridad y eficacia del tratamiento o terapia. Los ensayos de fase 4 también se pueden realizar después de la aprobación de un medicamento para confirmar los resultados y controlar los efectos del medicamento a largo plazo.

Revisión y evaluación de la investigación

En EEUU, aparte de los procesos para aprobar los medicamentos para uso en emergencia, los medicamentos huérfanos y la vía de aprobación acelerada, la FDA utiliza dos vías para aprobar medicamentos: los medicamentos de molécula pequeña y los biológicos o biosimilares.

La vía de aprobación para los medicamentos de moléculas pequeñas se denomina solicitud de nuevo fármaco (NDA). La FDA utiliza las NDA desde 1983 para sopesar los riesgos y beneficios de estos medicamentos, y también evalúa el etiquetado del medicamento y los métodos y prácticas de fabricación. Del mismo modo, la Solicitud de Licencia Biológica se utiliza para evaluar los riesgos y beneficios de los productos biológicos y biosimilares.

El Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) de la FDA puede convocar una reunión con sus comités consultivos para recibir sus recomendaciones.

En cambio, la EMA tiene cuatro vías de aprobación de medicamentos nuevos: centralizada, nacional, reconocimiento mutuo y descentralizada, dependiendo del tipo de medicamento, aunque en algunos casos el solicitante puede decidir qué vía seguir.

La EMA gestiona el proceso centralizado, que se suele utilizar para productos biotecnológicos o tecnológicos. Otras aprobaciones dentro de esta categoría son los medicamentos de terapia avanzada y los medicamentos que tratan el VIH/SIDA, el cáncer, la diabetes, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades autoinmunes o inmunitarias, las enfermedades víricas y las enfermedades raras.

Tras hacer la revisión, la EMA emite una recomendación de aprobación para todos los Estados miembros de la UE y otras jurisdicciones asociadas a la EMA. La Comisión Europea analiza la recomendación y decide si autoriza su comercialización.

Los procesos nacionales permiten que el medicamento sea aprobado por uno de los estados de la UE utilizando sus propios procesos de aprobación de medicamentos. Una vez que un medicamento ha sido aprobado mediante un proceso nacional en uno de los estados miembro, puede obtener la aprobación por reconocimiento mutuo en otros estados.

Los fabricantes pueden solicitar la aprobación simultánea en más de un estado de la UE para los productos que no han sido autorizados en ningún estado de la UE y no entran en el proceso centralizado obligatorio. Éste es uno de los procesos de aprobación más habituales.

Una vez hechas las recomendaciones para cada vía de aprobación, la Comisión Europea utiliza los datos recogidos para aprobar o denegar el medicamento en cuestión.

Seguimiento posterior a la aprobación

Ambas organizaciones -la FDA y la EMA- reconocen algunas limitaciones a la hora de tomar decisiones normativas basadas en ensayos clínicos. Aunque estos ensayos se evalúan a fondo, sólo se realizan en una parte de la población durante un tiempo limitado, lo que significa que pueden surgir errores y reacciones adversas después de su comercialización.

La FDA y la EMA realizan evaluaciones posteriores a la comercialización de los medicamentos aprobados. En EE UU, la FDA supervisa las reacciones adversas o errores de cada medicamento. MedWatch es una plataforma para que los profesionales de la salud o la población notifique reacciones adversas. Los datos recogidos pueden servir de base a la FDA para modificar las indicaciones o el etiquetado, e incluso sugerir una retirada del mercado.

En Europa, la EMA y la Comisión Europea vigilan cualquier reacción adversa o preocupación grave con los medicamentos aprobados.

Colaboración entre organismos

A pesar de las diferencias regulatorias entre ambas agencias, éstas colaboran y se comunican para compartir información con el fin de estandarizar las aprobaciones de medicamentos a nivel mundial. Según la EMA, desde 2003, la EMA y la FDA comparten información confidencial sobre pruebas científicas, planes de investigación, reacciones adversas a los medicamentos, guías sobre medicamentos, buenas prácticas de fabricación y buenas prácticas clínicas.

Además de compartir información confidencial, las agencias se comunican periódicamente en lo que denominan actividades de grupo, reuniones virtuales entre agencias reguladoras para debatir temas que requieren un mayor intercambio de información y colaboración.

Por último, las dos agencias tienen un acuerdo de reconocimiento mutuo que les permite estandarizar lo que se entiende por buenas prácticas de fabricación y confiar en las inspecciones de la otra. Además, las dos agencias pueden renunciar a las pruebas de los lotes de algunos productos y comunicarse mutuamente los defectos de calidad.

Los informes de NDI de la FDA se deben adherir a la ICH E2F

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)

Tags: armonización de informes, ICH, guías de la FDA

Grupos de la industria farmacéutica instaron a la FDA a alinear sus informes anuales de las solicitudes de nuevos fármacos en investigación (en inglés IND) con la guía E2F del Consejo Internacional de Armonización (en inglés *The International Council for Harmonisation ICH*), específicamente en lo relacionado con la fecha límite para la presentación de los informes anuales y la actualización de la información de seguridad durante su desarrollo (en inglés Development Safety Update Report DSUR), informó Regulatory News [1].

Los comentarios de la industria son en respuesta a la propuesta de norma de la FDA publicada en diciembre de 2022, en la que se esbozan cambios en los requisitos de presentación de los informes anuales en virtud de 21 CFR 312.22 para las solicitudes de nuevos medicamentos en investigación, a fin de armonizar mejor el formato y el contenido de los informes periódicos de

seguridad durante los ensayos clínicos con la guía ICH E2F, que se adoptó en 2010.

La FDA recibió 16 comentarios a la propuesta de guía de importantes grupos del sector, como la *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* (PhRMA) y la *Consumer Healthcare Products Association*, así como de empresas farmacéuticas, hospitales y centros de investigación.

PhRMA dijo que "apoya firmemente los esfuerzos de la FDA de reemplazar los actuales requisitos de presentación de informes de solicitud de nuevos medicamentos en investigación con un informe anual de actualización de seguridad durante el desarrollo (DSUR)". EMD Serono, la filial estadounidense y canadiense de Merck KGaA, expresó la misma idea.

El Centro Multirregional de Ensayos Clínicos del Hospital Brigham and Women's y Harvard dijo que la norma propuesta "probablemente aumentará la carga de los informes anuales para

los patrocinadores de nuevos fármacos en investigación que actualmente no presentan informes DSUR (por ejemplo, las empresas de biotecnología)", pero afirmó que "el esfuerzo se compensa por los beneficios para la seguridad, que podrían ser significativos".

La mayoría de los encuestados solicitaron una mayor alineación sobre la definición de una fecha límite o de bloqueo de datos para la presentación de informes anuales con la guía de la ICH, para que no haya que redactar y presentar diversos informes, lo que aumenta la carga administrativa.

La norma propuesta por la FDA define el punto de bloqueo de datos como un día natural antes del aniversario de la fecha en que el IND entró en vigor y propone que los patrocinadores presenten el DSUR anual a la FDA a más tardar 60 días naturales después del punto de bloqueo de datos. En cambio, la guía ICH E2F define el bloqueo de datos como la Fecha Internacional de

Principio del Desarrollo (Development International Birth Date), o la fecha en que el promotor recibió su primera autorización para realizar un ensayo clínico en un país. El inicio del periodo de notificación anual para el DSUR es el mes y la fecha de la DIBD.

PhRMA también solicitó que se modificara el resumen ejecutivo del informe para exigir a los patrocinadores que sólo enumeren el número de países en los que se ha aprobado el medicamento, y no el país o regiones en los que se ha aprobado la comercialización del medicamento. Esto se ajustaría a la guía ICH E2F.

Fuente Original

1. Egllovitch, JS. Pharma wants FDA's IND reporting rule better aligned with ICH E2F, Regulatory News, 15 March 2023
<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/3/pharma-wants-fdas-ind-reporting-rule-better-aligne>

La industria de genéricos quiere que la guía de la ICH sobre bioequivalencia sea más clara

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)

Tags: establecer la bioequivalencia, guías regulatorias, guías de la ICH, guías de bioequivalencia, armonización regulatoria

La Asociación de Medicamentos Accesibles (*The Association for Accessible Medicines* AAM) ha declarado que la FDA debe garantizar la armonización entre las guías M13A del Consejo Internacional de Armonización (ICH) sobre las pruebas de bioequivalencia para los medicamentos sólidos orales de liberación inmediata, así como la de las más de 2.000 guías específicas para cada producto que tiene la agencia. No hacerlo podría retrasar las solicitudes de aprobación de los medicamentos genéricos en curso y afectar a las aprobaciones pendientes. Regulatory News [1] se hizo eco de esta nota y a continuación resumimos lo más importante.

La AAM dijo que si la FDA decidiera incorporar los cambios de la ICH M13A de forma retroactiva, la agencia debe "proporcionar una justificación científica para hacerlo y discutirlo con el solicitante". El grupo también pidió aclaraciones sobre otros aspectos de la guía de la ICH, como la población de estudio, el tamaño de las muestras, los productos de comparación y para hacer la prueba, y si hay que hacerlas en condiciones de ayuno o se puede haber recibido alimentación. Algunas de las Guías de Productos Específicos para el Desarrollo de Medicamentos Genéricos de la FDA solicitan que el estudio se haga en ayunas mientras que el ICH permite que se hagan con alimentación.

AAM solicita más flexibilidad en el diseño de los estudios de bioequivalencia. La guía establece que "los sujetos deben tener al menos 18 años y preferiblemente un Índice de Masa Corporal entre 18,5 y 30,0 70 kg/m². Si un medicamento está destinado a ambos sexos, se recomienda que el estudio incluya sujetos de ambos sexos". Sin embargo, la AAM considera que "debería ser aceptable realizar estudios de bioequivalencia en cualquier población, independientemente de su origen étnico, edad, sexo u otras características, a menos que exista un impacto conocido en la farmacocinética de una subpoblación".

La AAM también sugirió que se definiera mejor lo que se entiende por producto de alto riesgo. El tipo de riesgo del producto afecta al diseño de los estudios de bioequivalencia.

La guía define a los productos de alto riesgo como "aquellos en los que la complejidad del diseño de la formulación o el proceso de fabricación conllevan una mayor probabilidad de que el desempeño in vivo se vea afectado de manera diferente por la variación de las condiciones gastrointestinales entre los estados de ayuno y alimentación". Según la AAM, la definición de producto de alto riesgo se debería modificar para reflejar características adicionales, como la sustancia farmacológica, y la complejidad del diseño de la formulación o del proceso de fabricación.

El grupo sugirió que los productos de alto riesgo se definan como "aquellos en los que las características del principio activo en combinación con la complejidad del diseño de la formulación o el proceso de fabricación conllevan una mayor probabilidad de que el desempeño in vivo se vea afectado de manera diferente por condiciones gastrointestinales variables entre los estados de ayuno y alimentación".

La AAM también sugirió cambios en la sección sobre el diseño de los estudios de bioequivalencia para fármacos de baja solubilidad. La guía establece que "si el producto de prueba utiliza una tecnología de fabricación o un método de control del tamaño de las partículas sustancialmente diferente a las del comparador, o si se utilizan excipientes sustancialmente diferentes en el producto que se está probando y en el comparador que puedan afectar a la disolución, la solubilidad o la permeabilidad, se puede justificar la necesidad de realizar estudios de bioequivalencia en condiciones de ayuno y alimentación". La AAM considera que "esta frase es muy amplia y puede dar lugar a estudios en ayunas y en condiciones de alimentación para casi todos los medicamentos de baja solubilidad".

El grupo pidió que se modificara el texto para decir que "si el producto que se analiza es un producto complejo (formulación y/o método de fabricación complejos) y utiliza una tecnología de fabricación o un método de control del tamaño de las partículas sustancialmente diferente al del comparador, y o si se utilizan excipientes sustancialmente diferentes en el producto que se analiza y en el comparador que puedan afectar a la disolución, la solubilidad o la permeabilidad, esto puede justificar la necesidad

de realizar estudios de bioequivalencia en condiciones de ayuno y alimentación".

Fuente Original

1. Egllovitch JS. Generic industry group wants clarity on ICH bioequivalence guideline. Regulatory News, 6 de abril de 2023 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/4/generic-industry-group-wants-clarity-on-ich-bioequ>

La ICH adopta la Guía Q9

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)

Tags: armonización regulatoria, guías regulatorias, ICH, guía para gestionar riesgos a la calidad

El Consejo Internacional de Armonización (ICH) ha adoptado una versión revisada de su guía Q9 (disponible en <https://ich.org/news/ich-q9r1-guideline-reaches-step-4-ich-process>), que incluye evaluaciones de riesgos más objetivas y se espera que mejore los programas de gestión de riesgos a la calidad, con lo que no solo se reducirán los problemas de calidad sino también el desabastecimiento de medicamentos.

Regulatory News [1] menciona que la ICH Q9(R1) actualiza la guía original, que ya tiene 18 años, discute los principios, procesos generales y la metodología de la gestión de riesgos a la calidad, así como su integración en las operaciones industriales y regulatorias. También contiene dos anexos sobre métodos y herramientas de la gestión de riesgos a la calidad y otro sobre posibles aplicaciones de la gestión de riesgos a la calidad.

Esta nueva guía incluye información sobre la gestión y minimización de la subjetividad en la sección 5.4 sobre la metodología de gestión de riesgos.

"Si bien la subjetividad no se puede eliminar por completo de las actividades de gestión de riesgos a la calidad, se puede controlar abordando los sesgos y las suposiciones, el uso adecuado de herramientas de gestión de riesgos de calidad y maximizando el uso de datos relevantes y fuentes de conocimiento". También se añade una referencia a ICH Q10, Sección 1.6.1 sobre el tratamiento de la subjetividad, tal como había solicitado la industria.

La guía explica cómo se puede caracterizar a una empresa por tener un sistema QRM altamente formal, afirmando que tales sistemas implicarían el uso de un facilitador, "con experiencia y conocimiento del proceso de gestión de riesgos de calidad".

Fuente Original

1. Egllovitch JS. ICH adopts Q9 guidelines on quality risk management. Regulatory News| 26 January 2023 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/1/ich-adopts-q9-guidelines-on-quality-risk-management>

La ICH adopta la guía para terapias génicas

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)

Tags: armonización regulatoria, ICH, guía para terapias génica, guía para terapias celulares, biodistribución de sustancias génicas

El Consejo Internacional de Armonización (ICH) anunció a mediados de marzo de 2023 que su guía S12 sobre consideraciones no clínicas de biodistribución (BD) para los productos de terapia génica ha alcanzado el paso 4 del proceso ICH, lo que significa que está lista para que los reguladores la adopten en sus jurisdicciones (Ver <https://ich.org/news/ich-s12-guideline-reaches-step-4-ich-process>).

Esta guía contiene consideraciones sobre el diseño, el calendario y la realización de estudios preclínicos de biodistribución, y ofrece varias recomendaciones a los patrocinadores sobre la especie o modelo animal que se debe utilizar, el tamaño del grupo y el sexo de los animales de estudio, la vía de administración y la selección de la dosis, así como el proceso de recogida de muestras, explica Regulatory News [1].

También incluye consideraciones específicas sobre la forma en que se deben hacer las pruebas, los aspectos metodológicos a tener en cuenta, las características de las células modificadas genéticamente ex vivo, la evaluación de su biodistribución en los tejidos gonadales, las situaciones en las que se podrían requerir estudios adicionales de biodistribución y estrategias alternativas.

"Caracterizar el perfil de biodistribución tras la administración de un producto de terapia génica a animales es un componente crítico de un programa de desarrollo no clínico. Los datos de biodistribución no clínicos ayudan a interpretar los resultados del estudio" así como la relación entre los resultados deseados y no deseados.

La ICH dice que la guía se adhiere a los principios de las "3R" (reducir/refinar/reemplazar) para minimizar el uso de animales en ensayos no clínicos.

Al igual que en la versión preliminar, la guía final considera que los oligonucleótidos sintetizados químicamente y la excreción viral quedan fuera del ámbito de aplicación del documento, en contra de lo que Novartis y la Alianza para la Medicina Regenerativa (ARM) habían sugerido.

La guía final elimina las referencias a los estudios preliminares de biodistribución, Novartis afirmó que tales estudios preliminares irían en contra de los principios de las 3 R.

Otro punto controversial fue los tiempos en que había que recoger muestras. Según la versión final de la guía, "los puntos

temporales de recogida de muestras durante el estudio no clínico de biodistribución se deben seleccionar para caracterizar adecuadamente los cambios en los niveles del producto de terapia génica a lo largo de puntos temporales apropiados". El documento señala que se pueden incluir puntos temporales adicionales según convenga, y que se deben incluir puntos temporales adicionales para los productos que implican administraciones repetidas.

Fuente Original

1. Mezher, M. ICH adopts S12 guideline for gene therapies. Regulatory News| 20 March 2023 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/3/ich-adopts-s12-guideline-for-gene-therapies>

La FDA quiere alinear la regulación global para promover las terapias génicas

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)

Tags: armonización regulatoria, promover las terapias génicas, terapias para enfermedades raras

Peter Marks, funcionario de alto nivel de la FDA, declaró que espera alinear la normativa mundial para impulsar la comercialización de terapias génicas y celulares para lanzar más tratamientos para pacientes con enfermedades raras, informó Reuters [1].

"Si se consiguiera que la UE, EE UU, Japón, Canadá y quizá Suiza tuvieran aprobaciones casi al mismo tiempo, el mercado sería cuatro o cinco veces mayor que el de EE UU", pero las diferencias en los estándares que utilizan las agencias reguladoras (FDA y EMA) para las terapias celulares y génicas, impiden que estas lleguen simultáneamente a todos los mercados, pudiendo dificultar su éxito comercial.

Marks apuesta por la "convergencia reguladora", sobre todo para los productos dirigidos a enfermedades raras (que en EE UU son las que afectan a menos de 200.000 personas), y afirmó que la FDA está tomando medidas para fomentar el uso de biomarcadores que puedan predecir la eficacia de los productos celulares y génicos contra esas enfermedades, y así lograr su aprobación acelerada.

El proceso de aprobación acelerada sería diferente según el tipo de terapia y el número de pacientes afectados.

Fuente Original

1. Wingrove P. FDA's Marks hopes to align global regulators to boost gene therapy. Reuters, 29 de marzo de 2023. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/fdas-marks-hopes-align-global-regulators-boost-gene-therapy-2023-03-29/>

América Latina

ANMAT firmó un Memorandum de Entendimiento con la Farmacopea de Estados Unidos

Gobierno de Argentina, 16 de marzo de 2023

<https://www.argentina.gob.ar/noticias/anmat-firmo-un-memorandum-de-entendimiento-con-la-farmacopea-de-estados-unidos>

Este jueves, en la sede central de ANMAT, se realizó la firma de un Memorandum de Entendimiento entre esta Administración Nacional y la Farmacopea de Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés) buscando robustecer la relación de confianza que ambos organismos mantienen desde hace varios años, como así también potenciar el intercambio de conocimientos.

Por parte de ANMAT estuvieron presentes el administrador nacional, Manuel Limeres; la directora del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), Gabriela Mantecón; el director ejecutivo de la Farmacopea Argentina, Marcelo Carignani, junto a integrantes de su equipo técnico y administrativo; y el director de Relaciones Institucionales.

En representación de la USP asistieron su director ejecutivo, Ron Piervincenzi, el gerente general para Latinoamérica, Nilton Tojar, y el director de Asuntos Gubernamentales y Regulatorios para Latinoamérica, Efrén Elías.

Antes de dar inicio a la reunión, Limeres celebró la firma de este Memorandum con las autoridades de la Farmacopea de Estados Unidos y destacó el trabajo articulado y colaborativo que se viene realizando entre el equipo de Farmacopea Argentina de ANMAT y la USP. Por su parte, Piervincenzi destacó la importancia de este acuerdo para acompañar el crecimiento de la cooperación entre ambas instituciones.

Dentro de los principales objetivos de este Memorandum se destacan el intercambio de asistencia técnica y científica, compartir experiencias e información y promover la cooperación en los esfuerzos de establecimiento de estándares en las Farmacopeas para fomentar la calidad de los medicamentos.

En la segunda jornada a desarrollarse el viernes, las autoridades de la USP realizarán una visita a las instalaciones del INAME y avanzarán junto a los equipos en la articulación de un Plan de Trabajo anual que permita asegurar la ejecución de los objetivos planteados en dicho Memorandum.

El Congreso Brasileño cuestiona la independencia de ANVISA

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)

Tags: pandemia covid, Bolsonaro, politización de las decisiones regulatorias, independencia de las agencias reguladoras, ANVISA

Tras la toma de posesión de Luiz Inácio Lula da Silva como presidente de Brasil, a principios de año, varios diputados del Congreso brasileño intentaron limitar los poderes de varios organismos poderosos y muy autónomos, entre ellos la Agencia Nacional de Vigilancia de Medicamentos (ANVISA). El proyecto de ley convierte a ANVISA, una institución reguladora que anteriormente sólo dependía del poder ejecutivo, en un organismo no regulador encargado de aplicar las normas elaboradas por un consejo externo cuyos miembros tendrían que ser aprobados por el poder legislativo.

Esto provocó reacciones entre diferentes grupos. La Alianza Brasileña de la Industria Innovadora en Salud (ABIIS), la Asociación Brasileña de Importadores y Distribuidores de Productos de Salud (ABRAIDI), la Cámara Brasileña de Laboratorios de Diagnóstico (CBDL) y otras 28 entidades representativas de todos los segmentos de la salud publicaron un manifiesto contra la Enmienda nº 54, presentada antes de la Medida Provisoria nº 1154/2023 [1]

El documento destaca que "Anvisa y ANS - Agencia Nacional de Salud Suplementaria - son responsables del marco técnico y regulatorio que garantiza la seguridad y eficacia de los productos y servicios disponibles para la población brasileña. Sus decisiones se toman en base a la evidencia, sin presiones externas, lo que aumenta su credibilidad y genera confianza en la sociedad, y defiende la salud, como se experimentó en la pandemia de covid-19.

Las entidades advierten que "el desmantelamiento del marco regulatorio brasileño genera mucha inseguridad jurídica para el sector de la salud y socava la previsibilidad de las acciones e inversiones en el país. Debilitar la autonomía de Anvisa y ANS es desconocer todo un conjunto de esfuerzos ya realizados por el Estado brasileño para garantizar un control sanitario eficiente y

un mercado sostenible, que ha aportado resultados coherentes con nuestras necesidades".

El manifiesto concluye que "la Enmienda 54, si es aprobada e incorporada a un posible Proyecto de Ley de Conversión, desencadenará una enorme desestabilización en el mercado de salud del país y pondrá en riesgo a la población brasileña. La transferencia de la competencia reguladora de Anvisa a un Consejo representará un retroceso en las políticas de regulación y control sanitario, por lo que las entidades que suscriben esta nota apoyan su rechazo".

El documento completo se encuentra en <https://abiis.org.br/abiis-assina-manifesto-em-defesa-das-agencias-reguladoras/>

Algunos expertos dijeron que durante la pandemia de covid-19, ANVISA sobrevivió a múltiples intentos del presidente de Brasil, Jair Bolsonaro, de inmiscuirse en sus decisiones, mientras el país era testigo de batallas públicas que recuerdan a las que se produjeron entre la Administración Trump y los funcionarios de salud pública, incluido Anthony Fauci, ex director del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas. Los brasileños aprecian que los funcionarios de ANVISA lucharon contra Bolsonaro, se mantuvieron firmes en el caso de las vacunas, por lo que cuentan con el apoyo de la población y de la industria [2, 3]

Referencias

1. Mais de 30 entidades de saúde defendem autonomia da Anvisa e da ANS, ameaçada por emenda proposta na Câmara dos Deputados. Portal Hospitalario, 14 de febrero de 2023. <https://portalhospitalario.com.br/mais-de-30-entidades-de-saude-defendem-autonomia-da-anvisa-e-da-ans-ameacada-por-emenda-proposta-na-camara-dos-deputados/>
2. Regulatory news, 27 de febrero de 2023. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/2/latin-america-roundup-cofepris-hosts-fda-delegatio>
3. Mussolini N Autonomia indispensável. Sindusfarma. <https://sindusfarma.org.br/noticias/destaques-imprensa/exibir/19512-artigo-autonomia-indispensavel>

Colombia y México anuncian la creación de la Agencia Latinoamericana de Medicamentos

José Fernando Hoyos

Criterio, 24 de enero de 2023

<https://diariocriterio.com/agencia-latinoamerica-medicamentos-sera-creada/>

Integrar el sector farmacéutico través de la Agencia Latinoamericana de Medicamentos permitiría la producción biogénicos o bioequivalentes a mejores precios en la región.

La semana pasada, las autoridades de medicamentos y alimentos de México y Colombia firmaron un documento que, en un corto plazo, permita la convergencia regulatoria y el reconocimiento de autorizaciones sanitarias entre los dos países con el fin de garantizar el acceso de medicamentos, insumos y tratamientos a los más de 170 millones de habitantes de las dos naciones, así como fortalecer las industrias nacionales y regionales.

Aunque el acuerdo aún no ha sido comunicado en Colombia, está es la punta de lanza que el Gobierno de Gustavo Petro y su ministra de Salud, **Carolina Corcho**, vienen trabajando para crear la Agencia Latinoamericana de Medicamentos de la cual también harían parte Brasil, Argentina, Chile y Cuba.

Además de que en estas nacionales hay autoridades sanitarias independientes y una importante industria local por primera vez coinciden en el poder mandatarios de centro izquierda que, como Luis Ignacio **Lula**, en Brasil; Andrés Manuel López, en México; o Petro, en Colombia, quieren avanzar en una integración latinoamericana.

Los medicamentos sería uno de los aspectos más importantes, por el impacto que representa para la salud y la vida de cientos de millones de personas.

Tal y como se desprende del documento final, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), en su encuentro con el director del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) —su equivalente en Colombia—, se logró firmar un documento de trabajo, para *“lograr la convergencia regulatoria y el reconocimiento mutuo de las autorizaciones sanitarias, a fin de garantizar el acceso efectivo a insumos para la salud; incentivar y facilitar la investigación y el desarrollo de proyectos innovadores; (y) apoyar la producción local y la integración en cadenas regionales de producción”*.

¿Qué significa esto?

Que tal y como ocurre en Europa, haya una agencia única que autorice, vigile y controle los medicamentos que se fabrican, venden o importan, en ese caso, en la Unión Europea.

Allí, los productores registran a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) sus productos para obtener registros y patentes que son aceptados por todos los miembros, pero también, las empresas lo pueden hacer, primero en sus países, para que después la EMA los homologue para todos.

Tal y como lo consignó un comunicado de la Cofepris, pese a sus semejanzas políticas, sociales y culturales, así como los esfuerzos de crear acuerdos comerciales como la Alianza del Pacífico o Mercosur y estrategias regulatorias encaminadas a lograr la autosuficiencia sanitaria, los países de América Latina y el Caribe se mantienen desarticulados.

Esto, porque la regulación de este sector es diferente en cada país, lo que en muchos casos dificulta la integración de las cadenas productivas y de abasto.

Por ejemplo, dice el documento, la evaluación de buenas prácticas de fabricación o los criterios para determinar que un genérico o biosimilar tiene la misma eficacia que un medicamento de referencia son diferentes entre los países de la región.

Esto *“perpetúa la dependencia de la región al comercio con las grandes potencias, las cuales buscan, principalmente, manufacturas y materias primas a bajo costo y, al mismo tiempo,*

colocar sus productos en países latinoamericanos y caribeños, imponiendo precios que les garantizan cuantiosas ganancias. Esta situación inhibe el desarrollo de un contexto regional integrado que permita la autosuficiencia de insumos estratégicos, como son los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos, que apunte a la prosperidad y bienestar de la población”.

¿Medicamentos regionales?

El acuerdo entre México y Colombia, y la posible creación de la Agencia Latinoamericana de Medicamentos, se enmarca dentro del Plan de Autosuficiencia Sanitaria diseñado por la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (Cepal) y presentado en la Cumbre de 2021.

Incluso, se podría pensar en adoptar medidas frente a algunas patentes de algunas multinacionales con el fin de que las industrias de la región puedan producir medicamentos genéricos o equivalentes a mejor precio.

México y Colombia plantean que, entre dos y cuatro años se debe lograr, primero, la convergencia y reconocimiento mutuo de registros sanitarios únicos, además de incentivar la producción e investigación de medicamentos para todos los habitantes de la región. Esto, con el fin de abonar el terreno para la creación de la Agencia regional.

Dentro de los planes, Invima y Cofepris plantean promover la conformación de grupos de trabajo regionales que promuevan la convergencia regulatoria en:

- Autorización de medicamentos e insumos para la salud, en particular, para uso de emergencia.
- Estándares para comprobar la eficacia medicamentos de alta demanda en salud pública.
- Investigación clínica para desarrollos farmacéuticos regionales.
- Sistemas de Gestión de Calidad para laboratorios.
- Inspección de establecimientos y líneas de producción para la acreditación de Buenas Prácticas de Fabricación.
- Eliminación de barreras técnicas al abasto seguro y la producción regional de Ingredientes Farmacéuticos Activos (APIs).

Así funcionaría la Agencia de Medicamentos de Latinoamérica que está impulsando Colombia

Semana, 17 de marzo de 2023

<https://www.semana.com/salud/articulo/asi-funcionaria-la-agencia-de-medicamentos-de-latinoamerica-que-esta-impulsando-colombia/202351/>

En un comunicado de prensa publicado en este 17 de marzo, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) señaló que ha sostenido reuniones con las autoridades de Cuba y México para referirse a la creación de la Agencia de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Amlac).

Se trata de una entidad sanitaria y multilateral que busca imitar ejercicios de política sanitaria que se han llevado a cabo en otras regiones del mundo como Europa, donde se creó la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) que da recomendaciones sobre fármacos y tratamientos médicos que son ampliamente escuchadas en el viejo continente y en el resto del planeta.

“Esta iniciativa busca fortalecer las capacidades sanitarias y apoyar el proceso de autorización de medicamentos y vacunas en emergencias sanitarias, aportando al plan de autosuficiencia sanitaria de la región”, indicó el Invima en su comunicado.

Así mismo, reveló que recientemente hubo una reunión entre los directivos de esa entidad, el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos de la República de Cuba (Cecmed) y la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) de México.

Además, en conversaciones previas, el ministro de Comercio Exterior de Cuba, Rodrigo Marmierca, durante una visita a Colombia, aseguró que este proyecto va a permitir tener más soberanía en la región.

“Esto nos va a permitir tener más soberanía en la región para estos temas, no tener que necesariamente seguir los patrones de los países desarrollados que muchas veces están presionados por las grandes transnacionales de la industria farmacéutica que dominan los mercados, entonces es un proyecto muy interesante que ya se planteó en la Comunidad de Estados Latinoamericanos y Caribeños en la última cumbre en Buenos Aires y que todos estamos apoyando y esperamos que salga adelante”, dijo.

Asimismo, comentaron que están siguiendo el ejemplo de la Comunidad Económica Europea, pero con especificidades de los países de la región.

En este punto, cabe destacar, que según lo ha dicho la entidad que dirige Francisco Rossi, la agencia reguladora de medicamentos de Cuba, CECMED, de México, Cofepris y de Colombia, Invima, están categorizados como del alto nivel ante las autoridades de salud de la región y del mundo.

“Ante la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud, las tres agencias están en los niveles altos. Esto quiere decir que somos los pioneros o la avanzada, estamos en condiciones de impulsar este gran proyecto”, añadió el ministro de la isla.

Respecto al tema, el director (e) del Invima, Francisco Rossi Buenaventura, manifestó en su momento que dicho proyecto de agencia, es de una magnitud considerable y que tiene respaldo en la región.

“Es una propuesta muy ambiciosa, nos tiene muy apasionados a nosotros, a los mexicanos, a los cubanos. Colombia ha sido quien ha lanzado esta iniciativa y hoy hemos dado un paso muy importante porque ha venido el embajador a manifestarnos el compromiso total del gobierno y de las autoridades sanitarias para impulsar esta iniciativa”, insistió.

Concluyó con esperanza Rossi, que les da mucha satisfacción contar, también, con el interés de las agencias de otros siete países.

“Nos faltan alrededor de tres... estamos contando con todas las agencias de más alto nivel en América Latina para que sean ellas las que potencian esta propuesta. Curiosamente, lo que más nos gusta es que esta propuesta se está moviendo con mucha rapidez. Llevamos muchos años hablando de armonización, de tratar de juntar las legislaciones y los procedimientos sanitarios y no hemos tenido mucho éxito, no ha sido una cosa fácil”, concluyó desde las instalaciones del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.

Colombia. Desabastecimiento de medicamentos es un debate polarizado: director del Invima

Edwin Caicedo

El Tiempo, 24 de marzo de 2023

<https://www.eltiempo.com/salud/desabastecimiento-de-medicamentos-es-un-debate-polarizado-director-invima-750498>

Este miércoles 15 de marzo el director del Invima, Francisco Rossi, fue citado en la Cámara de Representantes a un debate de control político por la responsabilidad de la entidad en la escasez y desabastecimiento de medicamentos que sufre el país desde el año pasado, y que tiene en jaque al sistema de salud, según han denunciado varias organizaciones del sector.

De acuerdo con cifras del propio Invima, hay desabastecimiento -o riesgo del mismo- en más de cincuenta fármacos. Sin embargo, las cifras no concuerdan con las de otros actores. Por ejemplo, Acemi (gremio que agrupa las principales Entidades Promotoras de Salud EPS del país) ha advertido que el problema no solo no se ha resuelto desde que se advirtió el año pasado, sino que podría empeorar y que, según sus cifras, hay novedades en el abastecimiento de 1.242 principios activos en el país.

Otro gremio que también se pronunció fue la Asociación Colombiana de Droguistas Detallistas (Asocoldro), asociación que reúne a más de 10.000 droguerías en el país, al señalar que tras conocer la advertencia de Acemi y la información de Minsalud realizaron un barrido en sus droguerías asociadas para

determinar la real escasez. Según sus cifras, la escasez de medicamentos del canal comercial afecta a 62 principios activos.

Ante ello, Rossi aseguró que el problema de la escasez y el desabastecimiento no es un problema solo de Colombia, sino algo que está sucediendo a nivel global. Según él, el debate se está llevando hacia la polarización política.

“Yo quisiera decirles que mi postura personal y mi postura institucional como funcionario de este Gobierno es que si no sacamos este debate de la polarización política, la ciudadanía es la que va a terminar perdiendo. Yo creo que no sorprende a nadie diciendo que en las últimas dos semanas se generó una polarización al sugerir que los problemas de desabastecimiento y escasez tenían que ver con la discusión de la reforma de la salud”, señaló el director.

Para él es clave destacar que desde 2012 se viene hablando en Colombia de escasez y que organizaciones globales como la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) tienen desde hace varios

años equipos encargados de estudiar y resolver las problemáticas relacionadas a la falta de fármacos.

“No es cierto que exista un desabastecimiento por parte de la reforma y tampoco es cierto que yo haya dicho que el desabastecimiento es culpa de las EPS”, aseguró Rossi.

Según Rossi, el problema que hoy se atraviesa debe ser resuelto por todos los actores del sistema, entre ellos quienes participan en el sistema de regulación como el Invima y los que hacen parte del sistema de salud. Esto porque hay distintos factores que generan falta de medicamentos: problemas de mercado, de distribución, de producción, entre otros. “Y entre todos tenemos que resolver ese problema”, dijo Rossi.

De acuerdo con el directivo seguirá existiendo desabastecimiento y escasez mientras no se resuelvan problemáticas amplias que perjudican al sector, como la visión de que la economía de mercado es más importante que la prestación del servicio de salud.

“Vamos a seguir teniendo escasez de acetaminofén porque hay muchos productores de acetaminofén, pero cada uno tiene su nicho, cada uno tiene su lugar, cada uno tiene su marca. Van a aparecer todas las listas (de desabastecimiento) que ustedes quieran mientras no atacemos el problema de la dispersión y de la lógica de mercado por encima de los intereses de la salud. Y lo repito y lo resalto: ese es el fondo del debate de la reforma de la salud, poner la lógica del mercado al servicio de la salud”, dijo.

Además, añadió que una de las cosas que se tiene que hacer es impulsar un esfuerzo para mejorar la producción nacional de medicamentos. Y que desde el Invima han identificado desde noviembre del año pasado al menos 427 productos para los que había trámites pendientes que estaban generando desabastecimiento y que fueron resueltos.

“Tenemos problemas de desabastecimiento y escasez: sí, lo tenemos hace mucho tiempo. Es un problema global que tiene muchas causas que han sido mencionadas y trabajadas. Se han hecho muchas cosas para irlo resolviendo. Algunas (cosas están) fuera de la capacidad de coordinación que puede hacer el Ministerio, de la capacidad de gestión que pueda tener un Gobierno, o de las empresas productoras y laboratorios farmacéuticos nacionales o internacionales”, señaló Rossi.

Las propuestas para resolver el problema

Al respecto, Leonardo Humberto Huertas, defensor delegado para el derecho de la salud y quien habló en representación del Defensor del Pueblo, Carlos Camargo, aseguró que la entidad dio conocimiento de la problemática de los medicamentos desde el año pasado sobre todo para enfermedades crónicas, graves y psiquiátricas.

“El 2 de septiembre del año pasado habíamos advertido la necesidad de tomar acciones urgentes tendientes a resolver la situación de escasez de medicamentos. Nosotros incluso nos reunimos con el director del Invima para revisar las acciones encaminadas a superar esta situación que es evidente y está poniendo en riesgo el derecho fundamental a la salud”, dijo Huertas.

En ese sentido la entidad se ofreció como mediadora para resolver las problemáticas que hoy tienen los distintos actores que hacen parte del sistema de salud para poder superar la situación, entre ellos el Invima, las farmacéuticas, los hospitales, los médicos, entre otros.

“El mensaje que les traigo del Defensor Carlos Camargo es que la Defensoría del Pueblo está dispuesta a servir como mediadora de todos los actores. (...) Queremos proponerle a esta célula legislativa que podamos conformar una mesa en la que se sienten todos los actores del sistema de salud y cómo cada uno puede tomar unos compromisos, unas acciones, conducentes a la protección del derecho fundamental de la salud”, señaló el funcionario.

Por su parte, el gremio de las EPS también intervino. Paula Acosta, directora de Acemi, aseguró que este es un problema que por supuesto no es nuevo pero lo que ven es que se han venido agudizando.

Según ella lo que se ve es que hay problemas en un número importante de moléculas y medicamentos que son monopolio del Estado. También que hay prioridad en el abastecimiento del canal comercial y no del institucional. “Acá quiero dejar este mensaje muy fuerte y es que no hay una agenda oculta por parte de las EPS. Acá lo que queremos es resolver los problemas de cara a los usuarios y para eso necesitamos trabajar de forma articulada”, resaltó Acosta.

La directiva también ofreció varias propuestas que hacen desde Acemi para resolver el problema, entre ellas: priorizar trámites de renovación o expedición de registros sanitarios; permitir a la industria farmacéutica informar la no comercialización de medicamentos sin que se afecte el registro sanitario; actualizar los precios regulados (por la inflación que ha afectado los costos); priorizar el canal institucional; promover uso racional de medicamentos; sensibilizar y hacer pedagogía en el buen uso de recursos; hacer transparente la información; y la interpretación rápida de alertas tempranas cuando se presente escasez.

La rapidez del Invima

Durante el debate de control político, el representante del Centro Democrático Andrés Forero aseguró que el director del Invima, al estar designado en el cargo en provisionalidad y no en propiedad, no tendría capacidad para desarrollar las acciones y transformaciones que requiere la entidad.

“Lo que yo sí rechazo es que la ministra, sabiendo que este es un cargo tan importante, no ha nombrado a una persona en propiedad en estos siete meses. Los cambios de fondo que se podrían requerir, obviamente una persona que no está en propiedad no podría realizarlos”, aseguró Forero.

El congresista cuestionó también por las vacunas bivalentes contra el covid-19, que según denunció no han podido llegar al país porque no cuentan con autorización del Invima, al igual que la actuación lenta del Invima, según Forero, frenó la capacidad de responder a la emergencia médica en el caso de las vacunas contra la viruela símica. “Lamentablemente ustedes no fueron capaces de actuar de manera oportuna”, enfatizó.

Finalmente, Forero preguntó por qué no se están usando los artículos 27 y 28 del decreto 677 del año 95, que permiten la aprobación mucho más rápida de medicamentos que entran al país. “¿Por qué en general no lo están aplicando en el Invima? Hay una serie de párrafos que facilitan la aprobación de medicamentos”, resaltó.

La polarización del debate

Otro de los que intervino durante el debate de control político fue el representante del Pacto Histórico, Alfredo Mondragón, quien también señaló que el debate está politizado y que los argumentos no responden a la problemática global que enfrenta no solo Colombia sino decenas de países en todo el mundo por la falta de medicamentos.

“Este debate empieza casi que dándonos una gran conclusión: la desfachatez o la intencionalidad política de algunos que quieren ubicar un fenómeno que no es nuevo como una responsabilidad de la actual ministra”, aseguró Mondragón.

Según el parlamentario Colombia necesita desarrollar la capacidad técnica e industrial de producción de fármacos para por fin poder darle solución a este problema.

“Y es que incluso desde la Universidad Nacional -este centro de pensamiento en medicamentos, educación y poder- han venido planteando eso: que mientras Colombia no sea soberana en la

producción pues vamos a estar atados a vaivenes y factores exógenos, que por supuesto nos toca buscar la manera entre todas las instancias de enfrentar. Pero también reconozcamos que esto es una problemática mundial”, señaló el congresista.

Nota de Salud y Fármacos: en un artículo publicado el 26 de abril pasado en el diario El Tiempo, titulado “Invima admite tener más de 3.900 solicitudes de registros sanitarios represadas” se expresa que la entidad “tiene en curso 3.906 solicitudes de trámites de registros sanitarios nuevos y tienen identificadas 17.769 solicitudes de trámites asociados a los registros sanitarios” y que la Procuraduría General de la Nación estudiará si inicia una investigación formal a los funcionarios tanto, del INVIMA como del Ministerio de Salud, y Protección Social por la responsabilidad que podrían tener en la escasez de medicamentos. Este artículo está disponible en este enlace: <https://www.eltiempo.com/salud/invima-admite-tener-3-906-solicitudes-de-registros-sanitarios-represadas-762667>

Como se puede ver en varias de las noticias que aparecen en este mismo Boletín el problema de desabastecimiento de medicamentos es un problema que se enfrentan muchos otros países. México es un ejemplo de desabastecimiento a pesar de que entre las diferentes alternativas que ha probado incluyen la asistencia de la UNOPS. EE UU y muchos países de la Unión Europea también tienen problemas de abastecimiento.

México. Cofepris erradica red interna de corrupción; destituye 11 funcionarios

Comunicado conjunto, 15 de febrero 2023

<https://www.gob.mx/cofepris/articulos/cofepris-erradica-red-interna-de-corrupcion-destituye-11-funcionarios?idiom=es>

Gracias al trabajo permanente del Centro de Inteligencia Marina-Cofepris, se desmantelan estructuras de corrupción que operaban hace más de 10 años

Ante evidencias, se presume que los exservidores públicos estaban coludidos con el sector regulado

Esta agencia sanitaria implementa la nueva estrategia de vinculación con la industria regulada basada en transparencia y honestidad

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), en trabajo conjunto con la Secretaría de Marina, ejecutan una acción más en el combate a la corrupción al separar del cargo a 11 servidores públicos en total, por su presunta colusión con el sector regulado.

Las personas involucradas eran responsables de analizar posibles riesgos sanitarios en el proceso de elaboración de Normas Oficiales Mexicanas y en sustancias y productos de suma importancia, como plaguicidas.

Como resultado de los trabajos permanentes de inteligencia se encontró evidencia de destrucción de información (discos duros), filtración de proyectos de modificación a normas, e intercambio de correos electrónicos donde se reportaba de manera periódica a una exfuncionaria de alto nivel sobre acciones operativas y e información relacionada a autorizaciones de Cofepris.

Cabe destacar que la exfuncionaria de quien se hace mención y fuera directora ejecutiva de Evidencia de Riesgos en Cofepris, actualmente funge como titular de una empresa gestora de trámites de asuntos relacionados con la salud.

Con la separación del cargo de las personas presuntamente implicadas, también se realizaron las denuncias pertinentes ante el Órgano Interno de Control (OIC) para las investigaciones correspondientes por presuntas responsabilidades administrativas.

Será la autoridad jurisdiccional quien determine la acción penal correspondiente con base en evidencias sólidas recabadas por esta autoridad, en colaboración con la Secretaría de Marina.

El trabajo del Centro de Inteligencia que empezó a operar el 3 de agosto de 2022 tiene como uno de sus objetivos desmantelar los mecanismos de corrupción que permearon durante más de 20 años y consolidar el orden operativo en la institución.

Como parte de las acciones que ejecuta están la investigación y denuncia de antiguas prácticas en donde predominaban intereses particulares, mal manejo administrativo, discrecionalidad en procesos, y la operación de gestores o coyotes, quienes impactaban en el ingreso, la asignación y la evaluación de trámites.

Para impedir la corrupción en Cofepris, a la par, se implementan nuevas acciones como la comunicación directa y transparente

con la industria y sectores productivos a través de la Nueva Estrategia de Vinculación con la Industria Regulada, y la Estrategia Nacional de Buen Gobierno; esta última, en conjunto con la Secretaría de la Función Pública.

Cofepris también avanza en la digitalización y la simplificación administrativa, procedimientos innovadores y modernos indispensables para trazar la ruta de transparencia y honestidad en la atención a la industria regulada, con estricta vigilancia y apego al marco normativo en materia de salud.

Al ser una institución de Seguridad Nacional, Cofepris ha ejecutado las acciones en el combate a la corrupción en total

coordinación con la Secretaría de Marina y Secretaría de Salud del Gobierno de México y con la Secretaría de Seguridad Ciudadana del Gobierno de la Ciudad de México.

Cofepris sigue en la tarea de erradicar actos de corrupción y, por tanto, continuará presentando las denuncias correspondientes ante las autoridades competentes.

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios se consolida como una institución formada por un equipo de expertas y expertos de primer nivel que, con compromiso y honestidad, trabajan para la salud del pueblo de México.

Cofepris y FDA acuerdan visión hacia el futuro con plan de ejecución 2023

Comunicado de prensa No. 15/2023

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 13 de febrero de 2023

<https://www.gob.mx/cofepris/articulos/cofepris-y-fda-acuerdan-vision-hacia-el-futuro-con-plan-de-ejecucion-2023?idiom=es>

Con esta estrategia se garantiza seguridad, calidad y eficacia de medicamentos en México y EE UU

Ambas autoridades trabajan en la inocuidad de alimentos en beneficio de la salud de las poblaciones

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) y la FDA celebran la primera reunión de alto nivel de 2023, en la que acuerdan el plan de ejecución para este año que garantiza la seguridad, calidad y eficacia de medicamentos, así como inocuidad de alimentos en beneficio de la salud de las poblaciones de ambas naciones.

El titular de Cofepris, Alejandro Svarch Pérez, expuso ante la delegación estadounidense, liderada por la directora de la Oficina de América Latina de la FDA, Katherine Serrano, los avances de esta comisión durante 2022 en diferentes rubros; por ejemplo, en materia de vigilancia sanitaria, la agencia reguladora mexicana clausuró por primera vez 79 clínicas quirúrgicas irregulares e impuso un total de 23 millones de pesos en multas.

Además, Svarch Pérez dio a conocer los avances y beneficios sobre la digitalización que ha implementado la autoridad sanitaria, a través de la plataforma DIGIPRiS, en la cual se han atendido 44.000 trámites, entre los que se encuentran tres tipos de avisos. Estos trámites, denominados autogestivos, reciben respuesta de forma automática y pueden realizarse los 365 días del año, las 24 horas del día desde cualquier lugar.

En cuanto a la Nueva Estrategia de Vinculación con la Industria Regulada, establecida por el comisionado federal de Cofepris, y que consiste en un trato más directo con representantes de los diferentes sectores, se obtuvo como resultado la implementación de EducaPris, el cual registra más de 70 sesiones transmitidas en vivo.

Con relación a los logros alcanzados durante 2022, Alejandro Svarch destacó que Cofepris logró abatir el rezago en materia de ensayos clínicos, pasando de 20 a 80 nuevos registros al mes, lo que significa acercar a pacientes a futuras opciones terapéuticas.

Asimismo, en la reunión se compartieron las tres prioridades de la agencia sanitaria mexicana para 2023, las cuales son en materia de alimentos, productos farmacéuticos y dispositivos médicos.

Katherine Serrano reconoció los avances presentados por la autoridad mexicana y precisó aquellos temas en los cuales existe interés en continuar trabajando de manera conjunta en beneficio de la salud de las poblaciones de Estados Unidos y México.

Las áreas donde se profundizará la colaboración son: dispositivos médicos, donde se pretende alinear los marcos regulatorios y participar en el Foro Internacional de Reguladores de Dispositivos Médicos (IMDRF, por sus siglas en inglés); y el Programa de Auditoría de Dispositivos Médicos (MDSAP, por sus siglas en inglés).

En materia de medicamentos continuará el apoyo para la implementación de las guías del Consejo Internacional para la Armonización de Requerimientos Técnicos para Productos Farmacéuticos de uso Humano (ICH, por sus siglas en inglés).

Estas actividades impulsarán la implementación de mecanismos de reconocimiento que incrementen el acceso a productos médicos, seguros y de calidad, y el fortalecimiento de su cadena de suministro en beneficio de miles de pacientes.

De forma adicional, se potenciará el análisis de secuencias genómicas de patógenos aislados de alimentos; capacitaciones en trazabilidad en casos de brotes para fortalecer la colaboración en la atención de aquellos que se relacionen con productos prioritarios; así como la capacitación en inocuidad de productos agroalimentarios.

Con estas alianzas estratégicas, Cofepris fortalece la regulación en el ámbito internacional expandiendo los beneficios para garantizar una institución en ágil, justa y transparente.

México presenta Plan de Certidumbre Regulatoria sector farmacéutico 2022-2030*EnFarma*, 17 de enero de 2023<https://enfarma.lat/index.php/noticias/6725-mexico-presenta-plan-de-certidumbre-regulatoria-sector-farmacaceutico-2022-2030>

Comunicado. México, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), presentó durante la XXXIV Reunión de Embajadores y Cónsules, el Plan de Certidumbre Regulatoria 2022-2030 que ya se ejecuta y busca que el país sea atractivo para la inversión en el sector salud.

Alejandro Svarch Pérez, titular de la Cofepris, detalló que con el plan se ofrece certidumbre regulatoria a empresas del sector farmacéutico para brindar innovaciones médicas y desarrollo productivo al mercado mexicano, a través de una agenda de trabajo 2022-2030. Además, promueve un mecanismo de integración regional, que está inspirada en el Plan de Autosuficiencia Sanitaria de la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (Cepal).

Por ello, México, a través de la Cofepris busca promover la investigación clínica de la región; armonización regulatoria; creación de un modelo único de inspección de establecimientos; promover el suministro intrarregional de materias primas; y la creación una ruta unificada de autorización de medicamentos a través de mecanismos flexibles ante emergencias sanitarias.

Svarch expuso que, si bien la pandemia por Covid-19 profundizó las brechas en el continente con la restricción de oferta frente el acaparamiento de vacunas, México, al igual que otros países de la región, demostró amplia capacidad técnica y de infraestructura para desarrollar y fabricar insumos para la salud.

Muestra de lo anterior es que la colaboración entre México y Argentina beneficiaron la salud de millones de personas al ofrecer pronta respuesta durante la pandemia al envasar y liberar 114 millones de dosis de biológicos de AstraZeneca. Sin embargo, existen situaciones complejas, problemáticas, como la alta dependencia a la innovación farmacéutica de países como Estados Unidos, Japón o regiones como Europa. A estos hechos, la Cepal los denomina oligopolio, pues la investigación y el desarrollo tecnológico se concentran en grandes empresas transnacionales.

Estrategia de certidumbre regulatoria para el sector farmacéutico.

La COFEPRIS tiene un papel fundamental para garantizar el acceso a nuevos tratamientos y potenciar el desarrollo de la innovación médica en el país.

La Estrategia de Certidumbre Regulatoria para el Sector Farmacéutico 2022-2030 busca subsanar diversos impedimentos regulatorios y operativos que afectan negativamente el acceso tratamientos médicos, en detrimento de la salud a las y los pacientes en nuestro territorio nacional. La Cofepris, como referente regional e internacional para la protección contra riesgos sanitarios, propone iniciativas de integración y orientación solidaria con otras autoridades regulatorias porque acepta que dar certidumbre regulatoria va más allá de un término legal.

La certidumbre regulatoria es trabajar por que exista la máxima claridad entre regulador y regulado a fin de evitar espacios

propicios para la corrupción. Es cumplir con metas y compromisos que permitan reconstruir un sistema de salud con la rectoría del Estado y no en la protección de intereses particulares.

La certidumbre regulatoria es la simplificación sin desregulación, para evitar burocracia innecesaria y situaciones proclives a la corrupción. Busca garantizar el abasto de medicamentos en el país.

Estamos convencidos que tras la implementación de los siete compromisos que se desarrollan en este documento, la Cofepris cumple con las necesidades y exigencias de un país complejo, en el cual converge la necesidad de desarrollar un sector farmacéutico competitivo, honesto y responsable, a la par de garantizar que todas y todos los mexicanos cuenten con medicamentos seguros, eficaces y de calidad.

Jorge Carlos Alcocer Varela Secretario de Salud Federal

I. Objetivo

Dar certidumbre regulatoria a las empresas del sector farmacéutico para brindar innovaciones médicas y desarrollo productivo al mercado mexicano.

II. Estrategia

Diseñar una agenda de trabajo 2022-2030 desde el ámbito de competencia de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) que permita fomentar la competitividad, el crecimiento y desarrollo industrial y comercial, así como garantizar el acceso a insumos para la salud seguros y de calidad.

III. Contexto

- Debido a su ubicación estratégica, la mano de obra calificada, y el acceso al mercado regional e interno, México tiene el potencial de transformarse en un espacio propicio para la innovación científica en materia de salud.

- Sin embargo, el marco regulatorio mexicano en materia de fármacos y medicamentos no genera las condiciones idóneas para permitir el ingreso eficaz (desde la fase clínica hasta la obtención de autorizaciones de comercialización) de nuevos tratamientos innovadores, biosimilares o genéricos intercambiables. Esto tiene tres consecuencias inmediatas:

- (i) Inhibe la investigación clínica, la inversión y la innovación.
- (ii) Encarece el precio de los medicamentos debido a la falta de competencia en el mercado, con un impacto directo en el presupuesto público destinado a la adquisición de tratamientos.
- (iii) Condiciona el acceso a tratamientos más eficaces que ya se comercializan en otros países.

- Asimismo, la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) asevera que la inversión en producción e

innovación farmacéutica debe considerar un horizonte de largo plazo.

- Para ello, debe existir certidumbre regulatoria a partir de ecosistemas normativos estables y predecibles a fin de planear el desarrollo de las capacidades productivas.
- Cualquier cambio en el ecosistema normativo debe de ser acompañado de mecanismos de gobernanza que permitan implementar agendas de trabajo robustas y canales de interacción entre regulador y regulado, con el propósito de coordinar acciones conjuntas para lograrlo.
- Por lo anterior, la COFEPRIS propone desarrollar e implementar modificaciones regulatorias basadas en evidencia sanitaria, que reduzcan las barreras de entrada al mercado mexicano y eliminen las obstrucciones técnicas al comercio que ha generado la regulación de nuestro país.

IV. Definición de certidumbre regulatoria

La Cofepris define a la certidumbre regulatoria como:

- El cabal cumplimiento del marco normativo para la protección contra riesgos sanitarios.
 - Brindar la claridad al usuario en:
 - i) los requisitos de autorización y su definición,
 - ii) el proceso interno de evaluación, y
 - iii) el tiempo asociado a cada una de las etapas de dictaminación.
 - Asegurar una evaluación estandarizada y basada en criterios técnico-científicos. o El reconocimiento efectivo de las decisiones de autoridades regulatorias de otras jurisdicciones.
 - Garantizar la armonización normativa con estándares válidos internacionalmente a fin de favorecer el desarrollo industrial, el acceso a nuevos tratamientos médicos y la competitividad.
- La garantía de instancias de interacción regulador-regulado libres de corrupción y conflictos de interés, favoreciendo la gobernanza.
- El compromiso de que, los cambios normativos a implementar tengan una visión de mejoramiento, armonización e innovación regulatoria que garantice un ecosistema normativo estable, con mecanismos de gobernanza, tiempos de implementación adecuados y visión de largo plazo.

V. Principios rectores

• Las decisiones regulatorias de la Cofepris deben contribuir al cumplimiento del Plan Nacional de Desarrollo 2019-2024 y del Programa Sectorial de Salud 2020-2024 para dar consistencia programática y continuidad a los cambios emprendidos desde la llegada del Presidente de la República, el Licenciado Andrés Manuel López Obrador, tales como:

- (i) Simplificación administrativa y mejora regulatoria sin desregulación para evitar burocracia innecesaria y situaciones proclives a la corrupción;
 - (ii) Garantizar el abasto de medicamentos en el país, y
 - (iii) El mercado no sustituye al Estado.
- Su construcción considerará:
- (i) Los compromisos adquiridos a través de Tratados Internacionales de los que México es parte;
 - (ii) Las membresías dirigidas a la armonización de la regulación para productos de uso humano;
 - (iii) Las Good Regulatory Practices (GRPs) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y
 - (iv) Los criterios de la OMS determinados en la Global Benchmarking Tool for Evaluation of National Regulatory Systems of Medicines And Vaccines (GBT).
- Constituye el aporte de México al cumplimiento del Plan de Autosuficiencia Sanitaria, desarrollado por la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL), desarrollado a partir de la petición explícita de nuestro país en ejercicio de la presidencia pro-tempore de la Comunidad de Estados Latinoamericanos y Caribeños (CELAC) y presentado durante la VI Cumbre de Jefes de Estado, celebrada en 2021.

Puede leer el documento completo en este enlace https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/792035/Regulatory_Certainty_Strategy_for_the_Pharmaceutical_Sector_jan_2023.pdf

COFEPRIS y la seguridad de los medicamentos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)

Tags: farmacovigilancia, deficiencias de COFEPRIS, falta de recursos de COFEPRIS, seguridad de los medicamentos en México, Notireporta, Propharma Research Organization, reacciones adversas a medicamentos, investigar las reacciones adversas a medicamentos, agencias reguladoras

La revista Proceso (México) acaba de publicar un artículo criticando la debilidad de los programas de farmacovigilancia de COFEPRIS durante la última década, lo resumimos a continuación, así como la correspondencia que se ha generado [1]. La autora atribuye el fracaso en detectar los avisos de

reacciones adversas a la opacidad (inexistencia o insuficiencia de datos), falta de notificación, mal registro y conflictos de interés entre prescriptores, dispensadores e industria de los medicamentos. Por si fuera poco, se detectó que personal ajeno al órgano regulador sesgó los datos de la plataforma de farmacovigilancia de la comisión.

El artículo afirma que las alertas sanitarias y la cancelación de fármacos suceden a solicitud de iniciativas privadas y no por acciones de la farmacovigilancia gubernamental.

Alteración de los datos de Notireporta

Notireporta, es un sistema de cómputo que provee Propharma Research Organization que se utilizó para captar los avisos de sospecha de reacciones adversas a los medicamentos (RAM) que la población, personal médico y farmacéuticas enviaron a la Cofepris. Los únicos que deben tener acceso al sistema son los funcionarios de farmacovigilancia de la Cofepris, pero eso no fue así, y usuarios ajenos al órgano regulador pudieron acceder y sesgar la información captada de cerca de 100.000 notificaciones, 18.7% de los registros. Las tres plataformas Access, Notireporta y Vigiflow incluyen 533.135 notificaciones para el periodo 2001 a 2021. Además, Propharma Research Organization habría vendido la información recabada en el sistema a farmacéuticas privadas. Y el primer laboratorio que los adquirió fue Pisa.

La Dirección Ejecutiva de Farmacopea y Farmacovigilancia (DEFFV) de la Cofepris -responsable de la implementación y operación de Notireporta- informa que desconoce el número de usuarios con acceso al sistema y su identidad. No puede explicar el funcionamiento ni el formato de la información captada y emitida. No explica las incidencias, la síntesis de análisis realizados, los objetivos, las canalizaciones, los programas alcanzados ni el monto económico invertido en su adquisición. La dirección de recursos financieros y la coordinación jurídica de Cofepris no pudieron dar información sobre los acuerdos establecidos al instalar Notifarma.

Al no poder validar los registros de reacciones adversas a medicamentos (RAM) almacenado en Notireporta porque incumplen la NOM-220-SSA1-2016, Cofepris no pueda realizar una correcta evaluación de los riesgos en el consumo de los medicamentos disponibles en el mercado.

El artículo relata el caso de tres jóvenes de Puebla con leucemia linfoblástica aguda que presentaron reacciones adversas al metotrexato, y una de ellas murió. Las autoridades estatales lo reportaron, pero Cofepris no dio respuesta, y los tres informes de reacciones adversas que se presentaron a Cofepris y a los Laboratorios Pisa, SA siguen sin ser evaluados por el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) y en la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos (CEMAR) de la Cofepris. Es más, la Cofepris niega la existencia de correos electrónicos y otros documentos sobre el evento, y no se pueden verificar en Notireporta. Sin embargo, estos documentos si figuran en la Secretaría de Salud de Puebla.

En 2020 Hugo López-Gatell, subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud, expuso que Laboratorios Pisa, causó el desabasto de oncológicos en el país; y la Comisión de Operación Sanitaria de la Cofepris informa que, entre 2019 y 2021, a la farmacéutica se le abrieron 18 procedimientos por irregularidades en los procesos de fabricación de sus productos (tres de ellos relacionados con los sucedido en Puebla), seis de los cuales concluyeron y 12 continúan abiertos, también se le aplicaron 11 multas. Estos documentos son confidenciales durante un periodo de cinco años “por considerarse asuntos de seguridad nacional” -dijo la Cofepris.

De los dos lotes de Metotrexato reportados como sospechosos, L18T055 y L18T056, Laboratorios Pisa desconoce el primero porque no corresponde a un lote de su fabricación, según consta en el oficio COS/DEPE/138/2019, obtenido de la Cofepris.

Opacidad

Se desconoce si hay otros asuntos de seguridad y de vigilancia de la producción farmacéutica que en la última década no han sido gestionados adecuadamente por los procedimientos de farmacovigilancia. Los especialistas advierten sobre la relevancia de estos procedimientos y la necesidad de trazabilidad de los fármacos para evitar riesgos relacionados con el uso de medicamentos y vacunas.

José Gotés Palazuelos, especialista en farmacología clínica y farmacovigilancia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), dijo que después de la notificación de los problemas de seguridad debe haber un proceso de retroalimentación, y a partir de señales de inseguridad de los fármacos, la Cofepris debe suspender o retirar los medicamentos del mercado.

La Cofepris dijo que de 2015 a 2022 se cancelaron 550 medicamentos, pero omite los motivos. De 2021 y 2022, apunta que hubo 109 medicamentos cancelados “a solicitud del titular”, es decir, las farmacéuticas.

Medicinas no seguras

Hasta enero de 2023, en el mercado nacional había 1.790 los medicamentos genéricos, y 17 farmacéuticas mexicanas concentraban la producción de los genéricos.

Rogelio Fernández Arguelles, presidente de Drug Utilization Research Group, Latin America (DURG-LA, por sus siglas en inglés) y docente en la Universidad Autónoma de Nayarit (UAN), considera imposible responder sobre la seguridad y calidad de los medicamentos porque el sistema de farmacovigilancia es tardado e ineficiente: “La farmacovigilancia debe garantizar el análisis del riesgo-beneficio, la seguridad del medicamento que empieza y termina con el paciente”.

A su vez Luis Adrián Quiroz, coordinador general de la asociación civil Derechohabientes Viviendo con VIH del IMSS (DVVIMSS), opina “que hay mala manufactura en la calidad; algunas pastillas te las llevas a la boca y literalmente se hacen polvo; si eso es manufactura, entonces algo está fallando”. Lamenta que Cofepris no provea información sobre los datos de farmacovigilancia que recibe.

Alertas desde la industria

De 2013 a 2022 se acumularon 129 alertas sanitarias emitidas por la Cofepris (48 en el último año), en su mayoría a solicitud de las farmacéuticas y por problemas de envasado, fármacos robados o falsificados, pero no informan sobre la inseguridad o la ineficacia de los tratamientos o la mala calidad de su manufactura, ni si los procedimientos de farmacovigilancia derivaron en cancelaciones de registros o retiros de productos del mercado.

Rafael Gual Cosío, director general de la Cámara Nacional de la Industria farmacéutica (Canifarma) asegura que la industria farmacéutica tiene “los más altos estándares de fabricación, calidad y vigilancia”, y que la industria es la principal proveedora de información para la farmacovigilancia del país. “Es mucho más estricta la autorregulación de la industria que la propia Cofepris”. dice.

Sobre la retroalimentación de información sobre las notificaciones de reacciones adversas, el investigador Fernández Arguelles concluye que la farmacovigilancia de México se sustenta en cerca de 70% en los reportes de la propia industria, y “la industria está sesgada, sesgada porque ellos producen, quieren vender y es legal. Es legal que quieran vender, pero no es legítimo que estén sesgados”.

Cofepris respondió a esta crítica, el 7 de mayo de 2023 con los siguientes puntos:

La farmacovigilancia son las acciones relacionadas con la detección, evaluación y prevención de los efectos adversos por el uso de medicamentos. Su base es el sistema de notificaciones (es decir, dar aviso cuando un medicamento ocasiona una reacción no esperada). Estas notificaciones son analizadas por médicos, químicos y científicos. Hoy, esta tarea es una actividad prioritaria en salud pública de México y está a cargo de Cofepris.

Cofepris cuenta con información estadística robusta de los reportes de farmacovigilancia proveniente de las diversas bases de datos que se han utilizado. Esta información es integrada por los reportes de los profesionales de la salud, los pacientes o los consumidores, así como la misma industria farmacéutica. El personal técnico de Cofepris da cumplimiento hasta el último paso en la farmacovigilancia, al analizar esta información y con base en ella determina el balance riesgo beneficio de los medicamentos.

Aunque pudiera haber faltas en la información, estas son propias del llenado de los reportes por parte de los pacientes, profesionales de la salud y otros que no siempre llenan la totalidad de los datos. Sin embargo, es por ello que se hacen campañas para incentivar el reporte de reacciones adversas y continuamente se está capacitando a dichos profesionales para mejorar la calidad en los reportes.

Es preciso recordar que desde 2019 se dio a conocer que se identificaron una serie de irregularidades en la adquisición y operación de la plataforma Notireporta. Es por esto que se tomaron acciones puntuales para hacer frente a esta situación. Empezando por los entonces funcionarios públicos responsables, los cuales ya no forman parte de esta autoridad sanitaria, además del cese de la operación del sistema Notireporta el 25 de septiembre de 2019 y la recuperación de la información. Por esa razón se decidió utilizar la plataforma diseñada por la OMS, llamada Vigiflow. A partir de esta acción se ha ganado un fortalecimiento de la farmacovigilancia que ha buscado incrementar año con año la participación de los Centros Estatales, Centros Institucionales, Centros Institucionales Coordinadores y las Unidades de Farmacovigilancia Hospitalaria.

A partir del cambio de plataforma mencionado se cuenta con información de mayor nivel, y con ello se ha mejorado el análisis del beneficio riesgo de los medicamentos en el país.

Es importante resaltar que también se cuenta con un sistema de reporte para pacientes, que busca el reporte proactivo; y por último se sigue contando con un sistema para que la industria reporte las reacciones que ellos identifican, siendo que esto está

alineado a las mejorar prácticas de farmacovigilancia en el mundo.

En referencia a los casos de Puebla, cabe resaltar que la información de los reportes individuales es de carácter confidencial por contener datos sensibles del estado de salud de un paciente, motivo por el cual el Centro Nacional de Farmacovigilancia en todo momento debe de conservar esta confidencialidad para no vulnerar los derechos de los pacientes y sus familiares, por esta razón únicamente puede ser compartida con el paciente, su tutor, o en su defecto mediante instrucción de un juez. El mismo sistema de reporte está cifrado para no contar con los nombres de los pacientes; lo que da cumplimiento a los estándares internacionales de gestión de Farmacovigilancia.

Sobre la supuesta vulnerabilidad a la plataforma anterior, y sobre la cual ya se mencionaron las irregularidades en su adquisición, ya fueron tomadas las acciones correctivas.

El actual sistema de notificaciones fue diseñado por el centro colaborador de la OMS en el tema y por acuerdos internacionales, es quien debe de resguardar y proteger la información que mundialmente se identifica y se registra. En la plataforma actual el personal técnico de Cofepris tiene acceso a la información tanto de nuestro país como de otros países, siempre conservando la confidencialidad de la información de los pacientes.

7.- Sobre los dos investigadores referenciados en la nota, uno de ellos del Cinvestav-IPN y otro del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de Nutrición Salvador Zubirán.

Hoy en día, Cofepris y la Secretaría de Salud del Gobierno de México garantizan a la población que el retiro de un medicamento del mercado, sólo se origina por cuestiones de seguridad, no obedece a intereses de competencia industrial, sino al resultado de una evaluación íntegra de la información que tiene a disposición el Comité Nacional de farmacovigilancia. Cofepris ha mantenido una línea de actuación ética, sin conflicto de interés, y en cuestión de farmacovigilancia no es la excepción.

Los canales de comunicación con el sector regulado están claramente definidos por la Cofepris, mediante instrumentos que permiten un diálogo claro, sin presiones mediáticas.

Cofepris continuará llevando a cabo una estricta farmacovigilancia en todo el territorio nacional, la cual se realiza, y seguirá siendo, libre de conflicto de intereses, puesto que es la misión de esta comisión proteger la salud de la población.

Respuesta de la reportera a la nota de Cofepris.

Recibo con gusto la misiva que, a juzgar de su lectura, confirma y fortalece los argumentos y hallazgos expuestos en la investigación publicada, cuyo contenido está garantizado por su rigor periodístico y compromiso ético.

La autoridad sanitaria también confirma estas fallas al detectar los avisos de las reacciones adversas de medicamentos, pero pretende minimizarlas. En el contenido de la investigación se precisan datos sobre la información estadística de 2001 a 2021, con la cual la Cofepris cuenta. Pero, el organismo omite aclarar

que la información histórica de cerca de 100.000 notificaciones no ha podido ser validada.

Además, de acuerdo con la propia información oficial, en 18.7% de su estadística no es posible identificar las señales de la seguridad de los medicamentos. Situación que no se resolvió únicamente reemplazando el sistema Notireporta.

La Cofepris únicamente responsabiliza de esta inexistencia o insuficiencia de datos a los pacientes, profesionales de la salud y a otros, pero no a quienes reciben y registran los datos en los sistemas de captación de las notificaciones. De la responsabilidad del personal de la Cofepris, ésta también resulta inexistente e insuficiente.

Cofepris inaugura primer módulo de orientación regulatoria

Comunicado de prensa No. 49/2023, 18 de mayo de 2023

<https://www.gob.mx/cofepris/articulos/cofepris-inaugura-primer-modulo-de-orientacion-regulatoria?idiom=es>

- Permite brindar servicios más ágiles, transparentes y erradicar la figura de gestores
- “Dejamos atrás los días donde Cofepris representaba una institución indescifrable, compleja y oscura” (Comisionado Federal Alejandro Svarch).

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) inauguró el primer Módulo de Orientación Regulatoria, atendiendo la recomendación del Órgano Interno de Control (OIC) de ampliar la oferta de servicios y hacer más eficientes los procesos en beneficio de los usuarios.

El evento estuvo encabezado por el secretario de la Función Pública, Roberto Salcedo Aquino, y el comisionado federal de Cofepris, Alejandro Svarch Pérez, quienes destacaron los esfuerzos de esta agencia sanitaria por impulsar acciones de mejora regulatoria y por erradicar la figura de gestores en la realización de trámites.

Durante su intervención, el titular de esta agencia sanitaria resaltó los avances institucionales en materia de transparencia y combate a la corrupción, así como en la optimización de procesos.

“Dejamos atrás los días donde Cofepris representaba una institución indescifrable, compleja y oscura, donde muchos sabemos que lograr hacer un trámite representaba horas de asesoría y miles de pesos. Hoy, Cofepris tiene en su Centro Integral de Servicios (CIS), expertas y expertos en regulación que brindan orientación gratuita y confiable”, expresó.

Asimismo, Alejandro Svarch presentó el modelo Servicio Óptimo, Modernizado, Organizado y Satisfactorio (Somos), una nueva mística de trabajo en el CIS, enfocada en implementar

Las irregularidades del sistema Notireporta están expuestas a detalle. La Cofepris agrega que hubo funcionarios públicos irresponsables que ya no forman parte del organismo, aunque no precisa los cargos ni las funciones que ocupaban. Estaría bien conocer esa información.

En su redacción ambigua, la Cofepris también reconoce que hubo de notificación, mal registro y conflicto de interés entre prescriptores, dispensadores, e industria de los medicamentos.

Referencia

1. Martínez, Alba. Medicamentos inseguros: falla la vigilancia de Cofepris (Video) *Proceso*, 30 de abril de 2023 <https://www.proceso.com.mx/reportajes/2023/4/30/medicamentos-inseguros-falla-la-vigilancia-de-cofepris-video-306234.html>

procesos más ágiles y eficientes para mejorar la experiencia de los usuarios, y que consolida la transformación de esta agencia en una autoridad ágil, justa y, sobre todo, transparente.

El secretario de la Función Pública, Roberto Salcedo Aquino, agradeció la invitación a inaugurar el nuevo Módulo de Orientación Regulatoria de Cofepris y destacó la importancia de brindar trato digno y eficiente a los usuarios.

“Me da mucho gusto que este módulo se inaugure hoy, esto representa tratar a las personas como personas. Los usuarios vienen a hacer un trámite y les decimos: ‘se aprueba, siempre y cuando cumpla estos requisitos’. No se necesitan gestores, porque eso representa un costo adicional que estamos transmitiendo a los ciudadanos. Si yo explico, quito toda la corrupción”.

Al concluir el evento, el titular de esta autoridad sanitaria dio la bienvenida oficial a la segunda generación del programa Jóvenes Talento de Cofepris, basado en programas como el de la Agencia Europea de Medicamentos y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés).

En su primera generación, este programa formó talentos que hoy son directores de comunicación de riesgo, especialistas en digitalización y expertos en evidencia y manejo de riesgo.

El evento contó con la participación de la directora del CIS, Angélica Martínez Heredia; el director de la Facultad de Estudios Superiores (FES) Zaragoza de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Vicente Jesús Hernández Abad; el director académico de las licenciaturas de Administración Estratégica y Contaduría, Jorge Arturo Amaya; y el jefe del Centro Nacional de Apoyo a la Pequeña y Mediana Empresa (Cenapyme) de la UNAM, Francisco Martínez García.

El Combate a la corrupción salva vidas: Cofepris cancela registro sanitario a Reotex y Redotex NF

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 18 de mayo de 2023

<https://www.gob.mx/cofepris/articulos/el-combate-a-la-corrupcion-salva-vidas-cofepris-cancela-registro-sanitario-a-redotex-y-redotex-nf?idiom=es>

- Las sustancias contenidas pueden causar disfunción de tiroides, derrame cerebral, arritmia cardiaca, convulsiones y debilidad muscular, entre otros
- 24 años en el mercado sólo se explican por omisiones de anteriores autoridades e influyentismo que serán investigados
- Su producción, distribución y venta es un delito a partir de hoy

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) informa que ha revocado los registros sanitarios a Redotex y Redotex NF, después de que el equipo de científicos de esta autoridad sanitaria determinó que su consumo representa un alto riesgo a la salud, derivado de la cantidad de reacciones adversas registradas y las sustancias dañinas que contienen.

Se informa que, a partir de hoy, queda suspendida en todo México, la producción, distribución y venta de los productos Redotex y Redotex NF, cuyo titular de los registros sanitarios es la empresa Productos Medix S.A. de C.V., por lo que dichas acciones representan un delito.

Ambos productos eran utilizados como tratamiento contra la obesidad, puesto que suprimían el apetito. Sin embargo, esta autoridad sanitaria efectuó una revisión y análisis técnico, identificando diversas reacciones adversas que pueden ser letales, como taquicardia, afectación de las válvulas cardiacas e hipertensión pulmonar, alteraciones del ritmo cardiaco, así como ansiedad, nerviosismo e insomnio, entre otros.

Ambos productos contienen D-norpseudoefedrina, sustancia diseñada por el fabricante para enmascarar la pseudoefedrina, prohibida en México desde 2008. Cabe señalar que el uso prolongado de D-norpseudoefedrina aumenta el riesgo de sangrado cerebral, daño cardiaco, alteraciones psiquiátricas posparto, exacerbación del glaucoma, retención urinaria, insomnio, mareo y nerviosismo.

Otras sustancias contenidas en la formulación, como triyodotironina, diazepam, atropina y aloína, al combinarse pueden causar disfunción de tiroides, arritmias cardiacas,

derrames cerebrales, fiebre, alucinaciones y delirio, por citar algunas.

Gracias a la adecuada farmacovigilancia, se detectaron 837 reportes por reacciones adversas causados por el consumo de Redotex y Redotex NF. Además, se tiene conocimiento de que las agencias reguladoras de la Unión Europea (1997), Rusia (1998), Estados Unidos (2011), Argentina (2013), El Salvador (2013) y la Agencia Mundial Antidopaje cancelaron los registros sanitarios de Redotex y/o D-norpseudoefedrina.

La permanencia de estos productos en el mercado mexicano por más de 24 años, solo puede explicarse a partir de la existencia de una red que muy probablemente involucra a exfuncionarios públicos de sexenios anteriores, por lo que parte de la estrategia que seguirá Cofepris será investigar más a fondo dicha red de colusión.

Por lo aquí descrito, esta comisión federal recomienda a la población no adquirir ni consumir Redotex y Redotex NF. Asimismo, exhorta a acudir con profesionales de la salud para valoración médica y determinar las alternativas de tratamiento y control de la obesidad.

En caso de haber consumido alguno de los productos citados o de presentar cualquier reacción adversa o malestar, es necesario reportarlo en el siguiente enlace ([en línea](#)) o al correo electrónico: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx Cofepris recomienda a profesionales de la salud evitar la prescripción de ambos fármacos y de cualquier otro producto que contenga D-norpseudoefedrina, así como considerar otras alternativas terapéuticas. En cuanto a distribuidores y farmacias, se hace un llamado para detener la comercialización de inmediato.

Esta autoridad sanitaria reitera su compromiso de proteger la salud al cancelar el registro de pseudomedicamentos que han permanecido por más de dos décadas en el mercado nacional. Asimismo, mantendrá contundentes acciones de vigilancia sanitaria con el fin de evitar que otros productos, empresas o establecimientos incumplan la legislación sanitaria vigente y representen un riesgo a la salud de las personas.

Europa

Cambios inminentes a la regulación farmacéutica europea

Rev Prescrire 2023; 32 (244): 23-25Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2023; 26 (2)

Tags: promover la I+D farmacéutica, desarrollar la capacidad de investigación farmacéutica en el sector público, reforma a la legislación farmacéutica, prioridades de I+D deben reflejar necesidades de salud pública, secretismo de las farmacéuticas, subsidios públicos al sector privado, asimetría de información, distribución equitativa de medicamentos, acceso a medicamentos, asequibilidad de los medicamentos

Parte II. El Servicio de Estudios del Parlamento Europeo, a favor de una Infraestructura Europea de Medicamentos

En 2020, la Comisión Europea anunció su nueva “Estrategia Farmacéutica para Europa” para los próximos años [1]. Un aspecto de esta estrategia incluye una revisión considerable de la legislación farmacéutica general de la Unión Europea (UE) y de

la legislación específica para las enfermedades raras y los medicamentos pediátricos [2].

Para preparar estos documentos e iniciativas, la Comisión organizó varias consultas públicas: una consulta sobre su plan para la Estrategia Farmacéutica, seguida de una consulta sobre la estrategia en sí, y una consulta sobre el plan para la revisión de la legislación, seguida de una consulta sobre la revisión de la legislación en sí [1-8].

La publicación de las nuevas propuestas legislativas está prevista para 2023. Se presentarán al Parlamento y al Consejo Europeo para su aprobación [2].

En la Parte 1, publicamos fragmentos de las opciones de políticas propuestas por la Comisión y fragmentos de las contribuciones que *Prescribe* y una alianza de organizaciones de la sociedad civil —en la que participó *Prescribe*— enviaron a la Comisión en respuesta a las consultas públicas [9].

En este artículo se reproducen fragmentos de un informe relacionado con estas consultas que publicó el Servicio de Estudios del Parlamento Europeo: en él se aboga por la creación de una “Infraestructura Europea de Medicamentos” [10]. El informe fue encargado por el Panel para el Futuro de la Ciencia y la Tecnología (STOA), un grupo de Miembros del Parlamento Europeo que se encarga de proveer información al Parlamento para la evaluación de políticas sobre la ciencia y la tecnología [11]. El informe fue elaborado por académicos italianos y checos [10].

Análisis de las limitaciones del modelo de investigación vigente y propuesta para una infraestructura pública

El informe analiza las fortalezas y debilidades del modelo de investigación y desarrollo (I + D) vigente en Europa. Después propone un nuevo acercamiento a las políticas farmacéuticas, incluyendo la creación de una infraestructura pública de I + D para toda Europa.

“En un contexto en el que se reevalúa la estrategia europea relacionada con las políticas farmacéuticas, el Panel STOA del Parlamento Europeo ha iniciado este estudio para analizar el modelo vigente del sistema de investigación e innovación farmacéutica. El estudio analiza si es deseable y práctico establecer una infraestructura pública europea a gran escala para, a largo plazo, abordar los fracasos de mercado y de las políticas en el sector farmacéutico durante todo el ciclo de vida de un medicamento (investigación, desarrollo, producción y distribución)” [10].

Seis fallas en el funcionamiento y la regulación del mercado farmacéutico

“El estudio identifica seis fallas que afectan el funcionamiento y la regulación del mercado farmacéutico, y que hacen que las políticas públicas y los recursos regulatorios vigentes sean inadecuados, a saber:

Desconexión entre lo que las corporaciones eligen para la I + D y las prioridades de la salud pública. Mientras que la industria ha tenido —y aún tiene— un historial impecable de innovaciones, la evidencia demuestra que la productividad de su I + D ha retrocedido en términos de medicamentos nuevos y su

costo, sobre todo en áreas específicas. Desde el punto de vista de la salud pública, esto provoca que surja preocupación por la desconexión entre las prioridades del I + D de las corporaciones y las necesidades más urgentes de las personas. Para reducir esta desconexión, con frecuencia los gobiernos han considerado otorgar subsidios para la I + D. Varios gobiernos implementan esta política en la actualidad a través de varios tipos de subvenciones: un ejemplo notable son los subsidios para la industria de las vacunas contra la covid-19 en EE UU.

Sin embargo, más allá de la emergencia actual, durante la cual los gobiernos transfirieron una cantidad sin precedentes de dinero a la industria, existe evidencia de que esta política no es ni eficaz ni efectiva a largo plazo.

Desigualdad entre la ciencia abierta en el sector público y las patentes que protegen a los inversores.

El modelo comercial vigente de la industria farmacéutica se apoya enormemente en el “monopolio legal” que obtienen al registrar una patente o familia de patentes. El objetivo tradicional de la legislación de patentes es contrarrestar los incentivos privados del monopolio legal con la obligación de publicar la información sobre las invenciones en los documentos de las patentes. Esto permitiría, en principio, ofrecer una externalidad positiva, ya que el valor social de una patente sería mayor que su valor privado, porque terceros interesados se beneficiarían de dicha información pública. Sin embargo, este mecanismo de publicación tiene un alcance limitado porque, en la práctica, los secretos comerciales permanecen secretos, al igual que la información económica sobre los costos reales de I + D y de producción. La protección que otorgan las patentes es aún más desproporcionada en el contexto actual de creciente difusión de las prácticas de ciencia abierta en la investigación básica, financiada en buena medida con fondos públicos, que permite que las empresas privadas accedan libremente a una gran cantidad de resultados científicos. No hay evidencia, ni en la legislación ni en la práctica real, de que existan parámetros de políticas sistemáticas para abordar la protección del interés público en presencia de una combinación de ciencia abierta, subsidios gubernamentales para I + D, patentes y permisos de comercialización que aportan resultados desfavorables (como precios exorbitantes, escasez de medicamentos en algunas áreas, estrategias corporativas no competitivas).

Rentas para inversores financieros en la industria farmacéutica que surgen de los subsidios gubernamentales para la I + D.

El costo de la I + D de cada nuevo medicamento que se autoriza, suele estar financiado directa o indirectamente a través de una combinación de subsidios para la investigación biomédica provenientes del sector público, ya sea a la investigación básica o directamente a las empresas. Desafortunadamente, no existe un escrutinio público sistemático del costo y el beneficio social de este mecanismo de subsidios, cuando claramente implica rentas que finalmente resultan en un valor anormal para los accionistas de las empresas farmacéuticas, como demuestra la evidencia internacional. (...) Varios gobiernos tratan de reducir las ganancias excesivas de la industria farmacéutica implementando algunos controles de precios. Sin embargo, dado que los reguladores no disponen de información confiable sobre los costos, este instrumento parece ser muy poco eficaz para contener los precios cada vez más altos de los nuevos medicamentos.

Mercado oligopolístico en la cadena de suministros y problemas en el acceso y la asequibilidad de los medicamentos. La estructura del sector farmacéutico tiene una distribución muy desequilibrada: un centro oligopolístico rodeado de un conjunto de empresas que actúan en diferentes submercados o áreas terapéuticas. En la práctica, funciona como un conjunto de monopolios legales o monopolios de hecho sobre la mayoría de los medicamentos, con las consecuencias inevitables del poder de mercado: los precios, sobre todo de los nuevos medicamentos, se asocian a amplios márgenes sobre costos opacos; las frecuentes fusiones y adquisiciones producen una mayor concentración del mercado; las opciones de producción y la cadena de valor se optimizan para extraer rentas para las empresas multinacionales más importantes.

Esta estructura de mercado contribuye a un aumento de los precios de los medicamentos, lo que crea problemas de asequibilidad para los pacientes y de sostenibilidad para los sistemas de salud. (...)

Estudios poscomercialización inadecuados para la optimización de medicamentos. Mientras que las empresas tienen todos los incentivos para invertir recursos en la preparación de ensayos clínicos y otros estudios para justificar su solicitud del permiso de comercialización, no tienen incentivos para ejecutar ensayos clínicos comparativos y estudios de la práctica clínica (“real life”) después de que el medicamento ha sido autorizado, sobre todo si abarcan comparaciones poscomercialización entre medicamentos, incluyendo los de la competencia. Los reguladores pueden tratar de convencer a las empresas para que hagan estudios a largo plazo o pueden encomendar esos estudios a un tercero. La primera opción puede no tener éxito por la falta de incentivos. La segunda hasta ahora solo se ha implementado de manera no sistemática y a menudo voluntaria, con entidades no comerciales.

Asimetría de información en las compras públicas de medicamentos. Mientras que una parte considerable del mercado de los nuevos medicamentos, especialmente en Europa, involucra a un comprador gubernamental (hospitales, autoridades de salud pública, etc.), las farmacéuticas no tienen ningún interés en compartir la información sobre la estructura del costo de I + D o sobre los costos de la producción y distribución de los medicamentos. Por lo tanto, la mayoría de las autoridades públicas poseen datos limitados para evaluar si sus contratos de compra pública —incluyendo la resiliencia de la capacidad de producción de un país a largo plazo— son eficientes” [10].

Una infraestructura pública para superar los fracasos de mercado

“Tales fracasos de mercado y de las políticas sugieren que se debe explorar una política basada en una intervención pública más directa (como se ha experimentado con éxito con las políticas espaciales y otros sectores científicos): la creación de una infraestructura paneuropea de I + D y la organización del suministro de medicamentos para ciertas áreas críticas. Se debería basar en las ciencias biomédicas de avanzada, con una misión centrada en la salud pública y una visión y financiación a largo plazo. Más específicamente, tal Infraestructura Europea de Medicamentos debería:

Tener la única misión de satisfacer los intereses de los ciudadanos europeos para que, cualquiera que sea la circunstancia, siempre se les ofrezcan medicamentos seguros, eficaces, innovadores y asequibles en las áreas de I + D afectadas por los fracasos de mercado y otros asuntos de interés.

Tener una estrategia comprehensiva, con la mirada al futuro, de largo plazo y un liderazgo y sistema de gobernanza que se apoyen en el consenso de las comunidades científicas y las autoridades de salud.

Ser dueños de los resultados de los proyectos de I + D que emprenda, ya sea completamente o en casos específicos cuando existan asociaciones público-privadas, y gestionar sus derechos de propiedad intelectual y cualquier otro derecho de autoría sobre las innovaciones, únicamente en defensa del interés público.

Estar abiertos a las colaboraciones, en asociación con centros de investigación externos a nivel nacional o europeo y con empresas farmacéuticas, incluso fuera de la UE cuando sea necesario, basándose en acuerdos claros y transparentes”.

Misiones principales de la infraestructura pública de medicamentos. “Las misiones principales de la Infraestructura Europea de Medicamentos pueden incluir:

Construir una cartera de proyectos de I + D farmacéutica innovadora en áreas farmacéuticas seleccionadas y en las áreas biomédicas relacionadas durante un período de 30 años (2050), con el objetivo de abordar las necesidades de la próxima generación de ciudadanos europeos. La opción más ambiciosa plantea usar tales proyectos para abordar áreas terapéuticas: (i) que no reciben suficiente atención del sector privado; (ii) en las que el sector privado fija precios exorbitantes; o (iii) en las que hay escasez o el suministro no está garantizado.

Ejecutar ensayos clínicos con medicamentos que ya han sido autorizados, como: (i) ensayos clínicos comparativos de seguridad y eficacia con los medicamentos existentes; (ii) estudios de seguridad a largo plazo; y (iii) estudios sobre nuevos usos de los medicamentos.

Monitorear el suministro de materias primas o componentes de los medicamentos, que a menudo se importan desde fuera de la UE. Basándose en los resultados del monitoreo, también se deberían tomar acciones, cuando sea necesario, para solucionar los atascos en el suministro y promover proyectos para mejorar la seguridad del suministro en Europa, en colaboración con otras instituciones de la UE”.

Cuatro opciones de políticas para la infraestructura pública de medicamentos. “El estudio sugiere cuatro opciones de políticas (...):

Opción 1. Además de estos aspectos básicos, la primera opción, que es la más conservadora, incluye la creación de una Infraestructura Europea de Medicamentos para la I + D farmacéutica de interés público, que se base en una agenda propia, sobre todo en las áreas de mayor prioridad, como la I + D de vacunas y medicamentos para tratar enfermedades infecciosas/transmisibles y los mecanismos de administración. La nueva organización tendrá su propio gobierno (con destrezas

administrativas y científicas de alto nivel), su propio presupuesto, y trabajaría principalmente a través de contratos de I + D con entidades seleccionadas. Esos contratos no se deben ver como subsidios para dichas entidades, sino como contratos de compras públicas: los derechos de propiedad intelectual de cualquier descubrimiento y de los mecanismos de administración de los nuevos medicamentos serán propiedad de la nueva Infraestructura Europea de Medicamentos. Para algunas tareas, será necesario tener algunos recursos permanentes propios (personal y laboratorios) pero serán relativamente limitados.

Opción 2. La segunda opción es similar a la anterior, pero con una misión más amplia. Bajo esta opción, la infraestructura incluiría otras áreas en las que tanto el sector público como el privado están haciendo poca inversión, como las vacunas y los medicamentos para enfermedades infecciosas, pero también, por ejemplo, medicamentos relacionados con enfermedades neurodegenerativas, algunos tipos de cáncer y enfermedades genéticas. (...) Al igual que en la opción anterior, la nueva organización tendrá su propio gobierno (con destrezas científicas y administrativas), presupuesto, contratos con socios y proveedores externos, y algunos recursos propios permanentes, relativamente limitados, de personal y laboratorio. Funcionaría principalmente a través de un conjunto de contratos de compra con terceros, que estarían relacionados con las misiones horizontales.

Opción 3. La tercera opción incluye la creación de una Infraestructura Europea de Medicamentos a gran escala y enfocada en su misión, con un enfoque exclusivo en las enfermedades infecciosas, pero —a diferencia de las dos opciones anteriores— dicha organización también trabajaría con contratos con terceros, pero tendría su propio personal científico contratado y laboratorios de primer nivel para gestionar la mayor parte de su investigación internamente. Cubriría la mayor parte del ciclo, desde la investigación básica hasta la administración de nuevos medicamentos, con contratos apropiados con terceros como en las opciones anteriores, pero tendría una autonomía de I + D mayor y sus propios mecanismos de administración.

Opción 4. La cuarta opción es la más ambiciosa en cuanto a su alcance y sus mecanismos de administración. Es similar a la anterior, ya que incluye la creación de una Infraestructura Europea de Medicamentos a gran escala y enfocada en su misión. Sin embargo, tendría (como en la opción 2) una agenda de I + D más amplia, es decir, no se enfocaría solo en enfermedades infecciosas como la opción anterior. Esta opción gestionaría su

propio personal científico y laboratorios, y crearía la infraestructura de I + D más importante del mundo, a una escala comparable con el programa de investigación interno del gobierno federal de EE UU financiado por el Instituto Nacional de Salud, e iría más allá en términos de propiedad y mecanismos de administración de medicamentos innovadores y tecnologías relacionadas. Pondría a Europa en el primer lugar entre los participantes en el campo de I + D a nivel mundial: un beneficio directo para los pacientes y los sistemas de salud pública, los investigadores noveles, y posiblemente también para la industria farmacéutica europea, si colaboraran en proyectos específicos” [10].

En próximos artículos se abordarán las revisiones anunciadas a la legislación general farmacéutica de la UE y la legislación sobre las enfermedades raras y los medicamentos pediátricos.

Selected references from Prescrire’s literature search

1. European Commission “Pharmaceuticals - safe and affordable medicines (new EU strategy)”. ec.europa.eu accessed 2 February 2022: 2 pages.
2. European Commission “Pharmaceutical strategy for Europe”. ec.europa. eu accessed 2 February 2022: 4 pages.
3. Prescrire “Prescrire’s response to the pharmaceutical strategy roadmap” 7 July 2020: 4 pages.
4. European Alliance for Responsible R&D and Affordable Medicines “Getting incentives right in the new EU pharmaceutical strategy” 21 December 2021: 14 pages.
5. Prescrire “Prescrire’s response to European Commission public consultation on the roadmap/inception impact assessment on the evaluation and revision of the general pharmaceutical legislation” 27 April 2021: 5 pages.
6. European Commission “Towards a reform of EU’s pharmaceutical legislation” Brussels 28 September 2021: 2 pages.
7. Prescrire “Prescrire’s response to the open public consultation on the revision of the general pharmaceutical legislation” 15 December 2021: 14 pages.
8. Prescrire “Final response - Open Public Consultation on the revision of EU rules on medicines for children and rare diseases” 12 July 2021: 14 pages.
9. Prescrire Editorial Staff “Impending changes to European pharmaceutical regulations: part I: civil society’s analysis of the Commission’s proposals” *Prescrire Int* 2022; 31 (243): 302-304.
10. European Parliamentary Research Service “European pharmaceutical research and development. Could public infrastructure overcome market failure?” December 2021: 129 pages.
11. “European Parliament. Panel for the Future of Science and Technology (STOA). History and mission”. www.europarl.europa.eu accessed 15 March 2022: 2 pages.

La EMA y los estudios descentralizados

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)

Tags: regulación de la investigación clínica, Agencia Europea de Medicamentos, ensayos clínicos descentralizados, precauciones al hacer ensayos clínicos descentralizados, validez científica de la investigación, derechos de los participantes en la investigación

Moe Alsumidaie ha publicado un artículo donde presenta las recomendaciones de la EMA con respecto a los ensayos clínicos descentralizados [1]. Según el autor, la EMA hace mucho

hincapié en los pacientes, a continuación, resumimos los puntos principales.

El documento de la EMA se centra en tres puntos principales: la seguridad de los pacientes, la inclusión de los pacientes e investigadores, y la evaluación de los riesgos y beneficios de los estudios descentralizados. Lo más importante es que los ensayos descentralizados respeten los derechos, la seguridad, la dignidad y el bienestar de los participantes en los ensayos, y lo hagan al

mismo nivel que lo hacen los ensayos que se hacen en los centros de investigación.

El documento de la EMA afirma que la participación temprana de los participantes y los investigadores en el diseño de los ensayos clínicos aumenta su valor científico e impulsa la confianza, el reclutamiento y la adherencia al ensayo. Las perspectivas de los pacientes sobre la vida con una enfermedad pueden influir en la selección de elementos descentralizados, como la viabilidad de las citas por videoconferencia, el uso de herramientas digitales, y la selección de los criterios de valoración y de la población adecuada.

La revisión de estos ensayos debe tener en cuenta cómo los elementos descentralizados pueden afectar la validez científica, la integridad de los datos, la relación beneficio-riesgo o los derechos de los participantes. Los investigadores responsables que conocen a sus pacientes deben evaluar el perfil de riesgo que tiene el ensayo para cada uno de ellos.

La supervisión del estudio incluye delegar tareas del estudio, acuerdos de calidad con proveedores y el establecimiento de líneas de comunicación eficaces. Cuando partes del ensayo clínico se realizan fuera de las instalaciones y participan proveedores de servicios adicionales, como enfermeras a domicilio o proveedores de tecnología, se tienen que definir muy claramente las funciones y responsabilidades de cada una de las partes interesadas antes de comenzar el ensayo. Los patrocinadores se deben asegurar de que todos los contratados tengan las calificaciones y la experiencia necesaria para realizar las tareas encomendadas; y si el investigador no ha participado en la selección de los subcontratistas, puede exigir información adicional y cambios en el acuerdo, y debe tener derecho a rechazar las tareas de atención médica relacionadas con el ensayo de algunos proveedores de servicios.

Es importante establecer, documentar y compartir líneas de comunicación eficaces con todas las partes involucradas (participantes, investigadores, patrocinadores y proveedores de servicios). Todas las partes deben tener acceso a la información del ensayo clínico, y debe haber un plan de comunicación de emergencia. Los participantes deben recibir información de contacto para casos agudos, fallos de los dispositivos, preguntas sobre las visitas domiciliarias y más.

Se deben tomar medidas para evitar que haya informes duplicados de eventos adversos.

El investigador es el responsable último del participante, y se debe asegurar de que los proveedores de los medicamentos sepan manejarlos adecuadamente; y el participante debe tener instrucciones claras sobre su almacenamiento y administración. Conviene establecer mecanismos para verificar que el paciente toma sus medicamentos adecuadamente.

El investigador debe determinar si el domicilio del participante en el ensayo es adecuado para que se puedan implementar los procedimientos relacionados con el ensayo, y debe evaluar las circunstancias personales/sociales que puedan impedir las visitas domiciliarias. Los criterios de inclusión/exclusión deben incluir la adecuación del domicilio para los procedimientos críticos del ensayo; y el consentimiento informado debe explicar los procedimientos del ensayo en el domicilio. Sólo personas calificadas y formadas deben realizar procedimientos relacionados con el ensayo en el domicilio.

Los participantes en el ensayo deben poder visitar al investigador en persona y tener una línea directa de comunicación si necesitan ayuda con una tarea relacionada con el ensayo o con la recogida de datos. Durante las visitas domiciliarias, el participante en el ensayo o cualquier persona delegada debe notificar y gestionar los acontecimientos adversos, y si un participante en el ensayo no puede o no quiere utilizar su dispositivo móvil, el promotor debe ofrecer alternativas.

Consentimiento informado a distancia. El documento de la EMA profundiza en la importancia de la obtención del consentimiento informado cuando se realiza a distancia. La comunicación cara a cara entre el posible participante en el ensayo, el investigador o una persona calificada es esencial para el consentimiento informado, y si esta conversación se realiza en una reunión digital/virtual, se recomienda que tenga lugar en tiempo real, para que las partes puedan verse y comunicarse entre sí mediante audio y vídeo. El contacto cara a cara a distancia debe permitir hacer preguntas, y el investigador si no conoce al participante debe hacer todo lo posible por verificar la identidad.

Si los participantes en el ensayo y los investigadores prefieren que el consentimiento informado se obtenga in situ, el patrocinador debe permitir que haya un encuentro en persona. El investigador debe evaluar los factores relacionados con los participantes que afectan a los elementos descentralizados del ensayo clínico durante la entrevista de consentimiento informado (como la capacidad del paciente para utilizar la tecnología), y el método debe ser fiable y confidencial. Las entrevistas de consentimiento informado deben utilizar canales de comunicación cifrados para proteger la información confidencial. Aunque proporcionar información al paciente a través de folletos y prospectos es útil, el promotor también debe tener en cuenta que los métodos electrónicos pueden discriminar a los participantes que no pueden o prefieren no utilizarlos, por lo que deben existir alternativas, como el papel o los soportes físicos, y los participantes en el ensayo deben poder almacenar y recuperar la información que se les proporciona fácilmente y en cualquier momento.

Fuente Original

1. Alsumidaie M. Summary of EMA's Recommendation Paper on Decentralized Clinical Trial Elements. Applied Clinical Trials, 19 de enero de 2023. <https://www.appliedclinicaltrials.com/view/summary-of-ema-s-recommendation-paper-on-decentralized-clinical-trial-elements>

Comunicación de los beneficios e incertidumbres de los medicamentos contra el cáncer a pacientes y clínicos: análisis documental de la información que ofrecen los reguladores europeos sobre los medicamentos de venta con receta
(*Communication of anticancer drug benefits and related uncertainties to patients and clinicians: document analysis of regulated information on prescription drugs in Europe*)

Davis C, Wagner A K, Salcher-Konrad M, Scowcroft H, Mintzes B, Pokorny A M J et al.
BMJ 2023; 380 :e073711 doi:10.1136/bmj-2022-073711

<https://www.bmj.com/content/380/bmj-2022-073711> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (2)

Tags: informar sobre medicamentos, etiquetas de medicamentos, fichas técnicas, etiquetado de medicamentos, productos oncológicos

Resumen

Objetivo. Evaluar la frecuencia con la que se comunica información relevante y precisa sobre los beneficios e incertidumbres de los fármacos contra el cáncer a pacientes y clínicos en la información que divulgan las agencias reguladoras europeas.

Diseño. Análisis de contenido documental.

Contexto. Agencia Europea de Medicamentos.

Participantes. Medicamentos contra el cáncer a los que la Agencia Europea de Medicamentos concedió una primera autorización de comercialización, 2017-19.

Medidas principales de resultado. Si la información escrita sobre un producto abordó las preguntas más frecuentes de los pacientes sobre: quién y para qué se usa el medicamento; cómo se estudió el medicamento; tipos de beneficios esperados del medicamento; y la calidad de la evidencia débil, incierta o faltante de los beneficios del medicamento. Se comparó la información sobre los beneficios del fármaco contenida en fuentes escritas destinadas a los médicos (resúmenes de las características del producto), los pacientes (prospectos de información para el paciente) y al público (resúmenes públicos) con la información recogida en los documentos de evaluación regulatoria (informes públicos europeos de evaluación).

Resultados. Se incluyeron 29 medicamentos contra el cáncer que recibieron el primer permiso de comercialización para 32 indicaciones oncológicas distintas en 2017-19. La información

general sobre el medicamento (incluida la información sobre las indicaciones aprobadas y cómo funciona el medicamento) se comunicó con frecuencia a través de la información que los reguladores dirigen a médicos y a pacientes. Casi todos los resúmenes de las características del producto incluyeron información completa para los clínicos sobre el número y el diseño de los estudios principales, el brazo de control (si lo había), el tamaño de la muestra del estudio y las medidas primarias relacionadas con el beneficio del medicamento. Ninguno de los prospectos informaba a los pacientes sobre cómo se habían estudiado los fármacos. 31 (97%) resúmenes de las características del producto y 25 (78%) resúmenes públicos contenían información sobre los beneficios del fármaco que era precisa y coherente con la información de los documentos relacionados con la evaluación regulatoria.

La presencia o ausencia de evidencia de que un fármaco prolongaba la supervivencia se comunicó en 23 (72%) resúmenes de las características del producto y en cuatro (13%) resúmenes públicos. Ninguno de los prospectos de información al paciente incluía información sobre los beneficios que los pacientes podrían esperar del fármaco en base a los resultados de los estudios. Las preocupaciones científicas acerca de la fiabilidad de la evidencia sobre los beneficios de los fármacos que plantearon los reguladores europeos responsables de la evaluación para casi todos los fármacos incluidos en la muestra del estudio, rara vez se comunicaron a los médicos, los pacientes o el público.

Conclusiones. Los resultados de este estudio ponen de relieve la necesidad de mejorar la comunicación de los beneficios y las incertidumbres relacionadas con los fármacos oncológicos en la información de las agencias regulatorias europeas para apoyar la toma de decisiones informadas por la evidencia por parte de los pacientes y sus médicos.

Puerta giratoria entre el sector público y el privado: conflicto de interés

Rev Prescrire 2023; 32 (244): 3

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2023; 26 (2)

Tags: puertas giratorias en agencias reguladoras, conflictos de interés en las agencias reguladoras

En Europa, al igual que en EE UU, algunos funcionarios públicos en ocasiones pasan a ocupar puestos en el sector privado (con fines de lucro), y viceversa. Esta situación hace que se desdibujen las responsabilidades y se generen conflictos de interés que perjudican el interés público. Existen muchos ejemplos de esto en el sector de la salud.

Durante el mes posterior al abandono del cargo que ocupó entre 2001 y 2010, el exdirector de la EMA se unió a la junta directiva

de una empresa que cabildea a favor de las farmacéuticas [1]. A mediados de 2022, presentaba esta situación como algo completamente normal en su perfil de LinkedIn: “Basándome en mi vasta experiencia y conocimiento sobre la regulación de medicamentos y dispositivos médicos, su aprobación, acceso al mercado, gestión, estrategia y liderazgo, actualmente asesoro a las empresas farmacéuticas en el desarrollo de medicamentos especialmente en la regulación y el acceso al mercado” [1].

Durante la primavera de 2022, la Defensora del Pueblo europea publicó sus conclusiones tras investigar 100 casos de miembros de instituciones europeas que se habían pasado al sector privado

entre 2019 y 2021 [2]. Ella considera que la Comisión Europea ha tratado estas situaciones de manera muy laxa: “*El flujo de reguladores a los sectores que solían regular se ha convertido en un problema en Bruselas, aunque no se refleja completamente en el tratamiento que la administración de la UE le da a este problema. (...) Existe una tendencia a subestimar los efectos corrosivos que tiene el que los funcionarios lleven su conocimiento y sus contactos a áreas afines en el sector privado*” [2]. La Defensora ha propuesto varias estrategias para mejorar esta situación, tales como prohibir temporalmente que los antiguos miembros de estas instituciones acepten esos puestos cuando las restricciones no alcancen para prevenir que se desdibujen las responsabilidades y que se eviten los conflictos de interés [2].

Este problema alcanzó niveles sin precedentes cuando la consultora McKinsey, que prestaba asesoría a la FDA de EE UU, asesoraba al mismo tiempo a los fabricantes de opioides para eludir... ¡las regulaciones de la FDA! [3]. La consultora se jactaba con sus clientes de tener un conocimiento íntimo de los planes y de los funcionarios de la FDA, y de haber influido en el

discurso del entonces comisionado de la agencia [3]. En retrospectiva, una vez que se conoció el escándalo sobre la promoción de opioides en EE UU, McKinsey reconoció que su trabajo con los fabricantes de opioides, “*si bien era legal, no estuvo a la altura de nuestros altos estándares*” [3]. Entre 1999 y 2019, la crisis de prescripción de opioides ocasionó 250.000 muertes por sobredosis en EE UU [4].

En la práctica, quienes se benefician de esta puerta giratoria u ofrecen consultorías a todo el mundo parecen no poder entender que estas prácticas se consideren reprobables. No son solo los papeles los que están confundidos: parece que las mentes también.

Referencias

1. “Thomas Lönngren” LinkedIn accessed 23 June 2022: 2 pages.
2. European Union “Ombudsman: EU administration at critical point in treatment of “revolving doors””. Press release 18 May 2022: 2 pages.
3. Dyer O “Top consulting firm hid opioid conflicts of interest from the FDA, says congressional report” *BMJ* 2022; 377: o1024: 2 pages.
4. Prescrire Editorial Staff “Consultants on anything and everything” *Prescrire Int* 2021; 30 (231): 277.

Explicación: El Servicio Nacional de Salud (NHS) aprueba el nuevo "inyectable para adelgazar", pero ¿funciona y se puede comprar? (Explainer: New ‘skinny jab’ has been approved by the NHS - but does it work and can you buy it?)

Jon Ungood-Thomas, Shanti Das
The Guardian, 12 de marzo de 2023

<https://www.theguardian.com/society/2023/mar/12/explainer-new-skinny-jab-has-been-approved-by-the-nhs-but-does-it-work-and-can-you-buy-it>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2023; 26 (2)

Tags: semaglutida, Novo Nordisk, pérdida de peso, Wegovy, péptido similar al glucagón tipo 1, promoción de medicamentos inseguros

Los sitios web parecen estar desafiando la prohibición del Reino Unido de anunciar medicamentos de venta con receta, pues están incitando a los clientes a que manifiesten su interés por acceder a la nueva inyección para bajar de peso.

Mientras se propagaba la polémica en torno al nuevo fármaco para adelgazar —aprobado para su uso en el Servicio Nacional de Salud—, la cadena minorista Superdrug incitaba la semana pasada a sus clientes a manifestar interés por el inyectable.

Aunque, en teoría, la publicidad de medicamentos de venta con receta está prohibida, el anuncio en línea reflejaba el entusiasmo generalizado por lo que popularmente se conoce como un "medicamento milagroso". Algunos expertos advirtieron sobre una posible decepción y desaconsejaron a los ministros de "que se subieran al carro".

La semaglutida, fabricada por la empresa danesa Novo Nordisk y comercializada en el Reino Unido como Wegovy, se inyecta semanalmente y la tiene que recetar un especialista. Ya existe un medicamento similar, la liraglutida, comercializada como Saxenda y fabricada por la misma empresa, pero se tiene que inyectar a diario.

Sus defensores afirman que estos medicamentos para bajar de peso de nueva generación constituyen una importante herramienta en la batalla contra la obesidad. Una versión llamada

tirzepatida, fabricada por Eli Lilly, también ha logrado reducir significativamente el peso corporal en los ensayos clínicos.

Estos medicamentos imitan los efectos de una hormona llamada péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), que regula el apetito y la ingesta de alimentos. El fármaco se basa en un agente químico que se encuentra en el veneno del monstruo de Gila, un lagarto originario de algunas zonas de EE UU y México.

El pasado miércoles, el Instituto Nacional para la Calidad y la Excelencia de los Servicios (National Institute for Health and Care Excellence o NICE) recomendó el uso del fármaco en los servicios de control de peso del Servicio Nacional de Salud (NHS), afirmando que podía ayudar a los pacientes a perder más de un 10% de su peso. Las prescripciones se limitarán a dos años porque aún no se dispone de datos sobre los efectos del medicamento a largo plazo. Los efectos secundarios son fatiga, mareos, náuseas y vómitos.

Los expertos afirman que el llamado "inyectable para adelgazar" no es una "solución instantánea", pero puede ayudar en la lucha contra la obesidad. Sin embargo, algunos opinan que los miles de millones de libras que se gastan en dar a conocer estos fármacos estarían mejor invertidos en la prevención de la obesidad.

El profesor Neal Barnard, de la Facultad de Medicina de la Universidad George Washington, en Washington DC, quien también es presidente del Comité de Médicos por una Medicina Responsable (Physicians Committee for Responsible Medicine), afirmó que las investigaciones sugieren que una buena alimentación puede estimular la secreción de GLP-1 y ayudar a

controlar el apetito, sin los efectos secundarios ni el coste de los medicamentos. "La investigación ha demostrado que si los alimentos se eligen correctamente, se estimulará el GLP-1 de forma natural sin necesidad de inyectarse", dijo el profesor.

A pesar del debate en curso, el Wegovy se está promocionando en línea en el Reino Unido para la compra privada cuando esté disponible. También se está promocionando la dosis diaria de Saxenda.

El reglamento de 2012 sobre medicamentos de uso humano establece que "una persona no podrá publicar un anuncio que

pueda inducir el uso de un medicamento sujeto únicamente a prescripción médica". El protocolo del *Committee of Advertising Practice* (Comité de Prácticas Publicitarias) también prohíbe este tipo de anuncios.

Superdrug dijo que el anuncio del Wegovy había sido publicado por error y que sería eliminado. "Revisaremos los protocolos con nuestra agencia externa cuanto antes para asegurarnos de que no se vuelve a producir un error de este tipo", dijo un portavoz de Superdrug.

España. Uso medicinal del cannabis: ¿por qué la Aemps cumple con los plazos, pero Sanidad no valida su informe?

Carmen Torrente

Diario Médico, 30 de marzo de 2023

<https://www.diariomedico.com/farmacia/politica/uso-medicinal-del-cannabis-por-que-la-aemps-cumple-con-los-plazos-pero-sanidad-no-valida-su-informe.html>

"¿Cuándo va a cumplir el Gobierno el mandato del Congreso de aprobar el uso médico del cannabis?". La pregunta de Josune Gorospe, diputada del Grupo Parlamentario Vasco (EAJ-PNV) en el Congreso de los Diputados, dirigida al nuevo ministro de Sanidad, José Manuel Miñones, en la sesión de control al Gobierno, donde se estrenó, no podía ser más clara y directa. Este, papel en mano, respondió ayer miércoles en dos intervenciones: la primera, de 1 minuto y 12 segundos, que causó perplejidad a la diputada al referirse a que "no se puede recomendar su uso porque debemos ir de la mano de la evidencia científica"; y la segunda, tras no convencer con su primera, de 1 minuto y 44 segundos, donde echó balones fuera y dijo que "la Aemps trabaja en ese informe, que nos permite establecer cuál es el encaje normativo más adecuado, con dos objetivos: la seguridad y la eficacia".

El informe al que se refirió el ministro debía estar en enero (la Subcomisión de Sanidad del Congreso de los Diputados le dio en junio un plazo de seis meses a la Agencia), pero la Aemps ha aclarado a este medio que en enero ya estaba redactado un borrador, con datos de evidencia científica. Es decir, la Aemps ha cumplido los plazos. ¿Dónde está entonces el problema? "El borrador está en revisión por otras áreas del Ministerio", añade la Agencia, sin aportar más detalles.

El Ministerio de Sanidad, por su parte, en respuesta a este periódico, se limita a señalar que "como dijo el ministro en su comparecencia, se está trabajando para, de acuerdo al mandato de la Subcomisión, establecer el marco normativo más adecuado para asegurar la seguridad y la fiabilidad".

En su segunda intervención el ministro explicó que "ya existen algunos medicamentos que contienen preparados de cannabis, debidamente autorizados y accesibles para los pacientes, como los utilizados en el alivio de la espasticidad en esclerosis múltiple o para numerosos tipos de epilepsia". Se refería a Sativex (asociación de THC y CBD) y Epidyolex (CBD), de dispensación hospitalaria, indicados para algunas enfermedades como la espasticidad moderada o grave por esclerosis múltiple y para las convulsiones asociadas al síndrome de Lennox Gastaut, Dravet o al complejo esclerosis tuberosa.

Y añadió: "En este sentido, y por desgracia para muchas otras enfermedades, la información es insuficiente. No podemos recomendar su uso y, por tanto, debemos ir de la mano de la evidencia científica. Con esta podremos asegurar el balance de beneficio-riesgo".

Evidencia científica y normativa de otros países

Miñones añadió que "la Agencia sigue trabajando y se está basando en el análisis de la información de la documentación científica existente en la literatura científica, pero también de la normativa existente en otros países para poder establecer la modalidad que mejor se adapte a las necesidades de los pacientes y también al sistema regulatorio español".

Aludió también a cómo está regulado el cannabis a escala internacional: "El marco normativo establece que la fabricación, la exportación, la importación, así como la distribución, el comercio, el uso y, precisamente, la posesión de estupefacientes de esta Lista 1 debe limitarse a ese fin médico, y sobre todo también científico, que todos buscamos. Hablamos de un tratado internacional, la Convención de 1961, que forma parte de nuestro ordenamiento jurídico interno y, además, de obligado cumplimiento".

Decepción, no solo de la diputada

Tras la intervención del ministro, la diputada del Grupo Vasco en el Congreso se mostró "decepcionada" por la "regresiva" posición del nuevo ministro de Sanidad con respecto al uso médico del cannabis; por ello solicitó su comparecencia en Comisión para que dé explicaciones al respecto.

"Me deja usted helada. Su respuesta es una regresión a una posición que está avanzada con el trabajo que se hizo en la Subcomisión", aseguró y le echó en cara que "en el Plan Normativo de 2023 no hay nada sobre el uso médico-terapéutico del cannabis, cuando hay mandato de esta Cámara. No es una Proposición No de Ley (PNL), sino una Subcomisión. Deje de marear la perdiz y dé a los y las pacientes del Estado la misma oportunidad que tienen otros pacientes en otros lugares", sentenció.

En la misma línea, Josep Allué Creus, vocal de Plantas Medicinales y Homeopatía en el COF de Barcelona (COFB) y experto en el uso medicinal del cannabis, ha explicado a este periódico que "no habrá evidencia científica hasta que nos dejen emplearlo como medicamento, y eso depende de usted, señor ministro". Y añade que la respuesta de Miñones es la "estándar de toda la vida".

Allué Creus aclara que le han llegado noticias sobre el contenido del borrador, y no le convence: "Solo habrá un tipo de producto derivado del cannabis medicinal que podamos utilizar. La farmacopea europea establece dos monografías: el extracto de flores de cannabis y las flores como tal, que se emplea mucho en las farmacias de Europa. Pero parece que no aceptan el uso de las flores, y esto nos fastidiará, pero si nos dejan emplear el extracto, adelante".

Allué Creus añade que también tiene constancia de que la Aemps ya presentó la documentación "y el Ministerio lo metió en un cajón. Sigo sin entender quién gana dinero retrasando esto. Está claro que la Organización Médica Colegial (OMC) no quiere saber nada del cannabis, aunque hay muchos médicos que sí estarían dispuestos a colaborar en el uso del cannabis como medicamento. Esto no tiene nada que ver con la marihuana. Y parece ser que esto tampoco le gusta a alguien del Ministerio".

Allué Creus indica que "hay mucha presión social para el uso del cannabis medicinal, no solo en España, sino en todo el mundo. Siempre digo que estoy hablando de una planta medicinal de uso tradicional, con 8.000 años de historia". Dicho esto, añade que es una planta que puede ser mal utilizada, "y la morfina también. ¿Qué hacemos? ¿Le quitamos la morfina a todos los pacientes terminales?".

En la misma lista que la morfina

En 2020 la Comisión de Estupefacientes de la ONU eliminó el cannabis de la Lista IV de la Convención Única de Estupefacientes de 1961, donde figuraba junto a opioides adictivos y letales como la heroína, pero se mantiene en la Lista I, dentro de las "sustancias que son muy adictivas o de probable uso indebido, y precursores que se pueden convertir en estupefacientes que son igualmente adictivos y también de probable uso indebido".

Sin embargo, en esta Lista I figura también la morfina, que se emplea para usos médicos. Según Allué Creus, con este cambio "ya se puede utilizar como medicamento, sin más restricciones que su característica de estupefaciente, que también habría que verla. Ahora podemos utilizar esta planta como un medicamento de plantas, como tantos otros que tenemos en el mercado".

Un año de la petición de Aguilar en el Congreso

Hace justo un año, en marzo de 2022, Jesús Aguilar, presidente del Consejo General de COF, reclamó a la Comisión de Sanidad del Congreso de los Diputados poder dispensar en las farmacias comunitarias "bajo un estricto control farmacéutico" los medicamentos autorizados a base de cannabinoides. Se refería a dos fármacos que ya han sido autorizados y que actualmente son de dispensación hospitalaria, Sativex (asociación de THC y CBD) y Epidyolex (CBD).

Al mismo tiempo, Aguilar propuso "la dispensación de los productos a base de cannabis que la Aemps pudiera autorizar en las situaciones clínicas que se definieran, tanto en el formato de productos terminados como de preparados de fórmulas magistrales". Para ello proponía realizar un proyecto piloto a gran escala, como el desarrollado en Francia, con más de 3.000 pacientes durante 2 años, con participación de los farmacéuticos, los médicos y los enfermeros y bajo la supervisión de la Aemps para evaluar la utilización de derivados del cannabis para uso medicinal.

Allué Creus es uno de los principales valedores del proyecto piloto de fórmulas magistrales en farmacias en España, con prescripción médica, que en junio salió adelante en la Subcomisión de Sanidad del Congreso de los Diputados, tras la petición en marzo del Consejo General de COF. "Ya antes en Barcelona lo presentamos en la Generalitat de Cataluña y, cuando fuimos a presentarlo a la Aemps, apareció el coronavirus".

Ya en septiembre explicó a este periódico que una vez esté decidido el marco de esos posibles estudios con fórmulas magistrales a base de cannabis en farmacias, hay mucho trabajo aún por hacer: "Habrá que decidir qué tipo de medicamento a base de cannabis (la flor, los aceites...) puede usarse para los estudios y cuáles de las indicaciones de la Subcomisión le parecen más adecuadas para hacer los estudios piloto propuestos. Por tanto, hay que saber cómo podremos plantear estos estudios de farmacias en España". Dicho esto, y dando por sentado que el marco estuviera ya decidido en enero de 2023, preveía que hasta mayo/junio de 2023 no podría estar todo preparado.

Aval del Congreso, en junio de 2022

En junio de 2022 la Subcomisión de Sanidad del Congreso de los Diputados aprobó con una mayoría suficiente el informe sobre el uso del cannabis medicinal, presentado por el Partido Socialista. Contó con el apoyo de su socio en el Gobierno Unidas-Podemos, Ciudadanos y PDeCat; en contra votaron el Partido Popular y Vox, mientras ERC y Bildu se abstuvieron.

Pocos días después, la Comisión de Sanidad del Congreso de los Diputados debatió y votó el informe sobre el uso del cannabis medicinal y los votos particulares, y ha rechazó elevarlo al Pleno, por 18 votos en contra, 15 a favor y 2 abstenciones. Esto implicó que las recomendaciones debían enviarse, directamente, a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Aemps) para que construya las guías necesarias que lleven a la dispensación de estos derivados del cannabis y, para ello, le daban un plazo de seis meses.

El Observatorio Español del Cannabis Medicinal definió esta aprobación como realizada "por la puerta de atrás"; es decir, no gustó a los pacientes, porque "parece que se hace medio a escondidas, en una comisión. Todas las leyes importantes pasan por el Pleno". En todo caso, señalaron su confianza en que "el cannabis medicinal empiece a distribuirse a los pacientes antes de finales de año" -ya imposible- y se quedaron con lo positivo de este dictamen.

EE UU y Canadá

Canadá sigue sin regular adecuadamente la publicidad de medicamentos

(Drug promotion in Canada still lacks meaningful regulation)

Lexchin J

Policy Options, 10 de febrero de 2023

<https://policyoptions.irpp.org/magazines/february-2023/drug-promotion-in-canada-still-lacks-meaningful-regulation/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)*

Tags: regulación de la publicidad de medicamentos, conflictos de interés entre empresas farmacéuticas y grupos de pacientes, grupos de pacientes y la publicidad de los medicamentos, Health Canada, publicidad de medicamentos dirigida al consumidor

Las nuevas guías de Health Canada carecen de peso para garantizar que las empresas farmacéuticas proporcionen suficiente información sobre sus productos para que los consumidores los utilicen con seguridad.

Health Canada tiene previsto publicar en marzo nuevas guías para ayudar a diferenciar los mensajes publicitarios de medicamentos, de aquellos que no son promocionales. El proceso se inició en 2019 y luego se suspendió, presumiblemente a causa de la pandemia. A mediados de enero, el trabajo se reanudó, con expectativas de que un nuevo documento se concluyera a principios de la primavera. Este contiene algunos aciertos notables para quienes critican la forma en que las empresas promocionan los medicamentos.

Pero tener una buena definición de lo que es y no es publicidad es solo el primer paso. También es necesario entrar en acción. Justo ahora, eso es algo de lo que carecemos. Una vez finalizada la guía, hay que empezar a corregir la forma en que aplicamos las normas sobre publicidad. Porque todo indica que permitir que la industria autorregule algunas formas de publicidad y que Health Canada contrate la regulación de otros tipos de publicidad a organismos externos no está funcionando.

Quizá el cambio más importante y fundamental sea que Health Canada por fin ha reconocido que la relación entre las empresas farmacéuticas y los grupos de pacientes —como la Arthritis Society Canada, que defienden a personas con esta misma enfermedad— no siempre es saludable. Muchos grupos de pacientes están financiados por empresas farmacéuticas, pero esa clase de información es difícil de encontrar y la mayoría de estos grupos no tienen políticas que expliquen cómo manejan estas relaciones.

Ahora, bajo esta nueva norma, si los grupos de pacientes participan en ensayos clínicos y no revelan la financiación que reciben de la empresa que paga el ensayo, será considerado publicidad. Si los grupos de pacientes dicen que un nuevo medicamento es un "gran avance" de manera injustificada, también podría considerarse publicidad.

Pero una vez decidido que algo es publicidad según esta nueva definición, ¿qué ocurre después? Bueno, aparte de decir a los grupos de pacientes que dejen de hacer publicidad, no parece que Health Canada tenga más opciones. La nueva norma no incluye estipulaciones para multar a los grupos ni para obligarles a emitir correcciones.

Health Canada jamás ha ejercido realmente el poder que le confiere la Ley de Alimentos y Medicamentos para regular la publicidad, salvo en dos ámbitos. Uno es la publicidad de medicamentos de venta con receta dirigida al consumidor. Esta publicidad consiste en nombrar el medicamento e indicar para qué se utiliza. Esto es ilegal en Canadá. La nueva norma facilitará la denuncia de la publicidad directa al consumidor, pero, una vez más, ¿qué medidas tomará Health Canada con las empresas implicadas?

Para averiguarlo, hay que ver lo que Health Canada hace actualmente. En su sitio web no hay explicación alguna sobre lo que hace mal una empresa, salvo decir que "hubo una denuncia". No hay ninguna explicación sobre las medidas que toma Health Canada, salvo decir algo como: "Carta de adherencia enviada para solicitar la corrección del incumplimiento". No hay ninguna indicación de seguimiento, multa u otro castigo por infringir la ley.

La nueva norma también podría facilitar la detección de la publicidad ilegal de medicamentos de venta libre, como los remedios para la tos y el resfriado o los medicamentos para el estreñimiento. Este es el otro tipo de publicidad que Health Canada regulaba directamente hace unas décadas.

En aquella época, revisaba los guiones de los anuncios que se emitían por televisión para asegurarse de que fueran veraces. Pero en la década de los 90, delegó esta función a lo que se denominan agencias de autorización previa a divulgar la publicidad. Se trata de organizaciones, como Ad Standards y la empresa MIJO, que se supone que hacen cumplir las normas de Health Canada sobre la publicidad de medicamentos de venta libre y productos naturales para la salud, respectivamente.

La eficacia de estas organizaciones para controlar los mensajes sobre medicamentos de venta libre que vemos en televisión sigue siendo una incógnita. Si ve un anuncio, intente determinar qué se exige mencionar sobre la seguridad del producto. La única información de seguridad que exigen la Ad Standards y MIJO es una declaración como: "Consulte a su médico o farmacéutico para asegurarse de que este medicamento sea adecuado para usted".

Cuando estos productos de venta libre se anuncian en televisión, a veces el mensaje no aparece el tiempo suficiente para leerlo todo. A veces la letra es demasiado pequeña para leerlo y, otras veces, el color del tipo de letra hace que no se vea sobre el fondo. Es poco probable que la nueva norma sobre la definición de publicidad cambie lo que aparece en las pantallas de televisión.

Los cambios en la guía de Health Canada no afectarán en absoluto a la promoción dirigida a los médicos. Otra de estas agencias de autorización previa a la emisión de publicidad es el

Comité Asesor de Publicidad Farmacéutica (*Pharmaceutical Advertising Advisory Board o PAAB*). La industria farmacéutica creó el PAAB en la década de los setenta para evitar que el gobierno federal se encargara de la regulación. Para modificar las normas de funcionamiento del PAAB se requiere una mayoría de dos tercios de los votos de su comité, pero de las 13 organizaciones representadas en él, cinco se benefician directamente de la publicidad.

La PAAB selecciona previamente todos los anuncios de medicamentos de venta con receta que aparecen en publicaciones médicas canadienses o en la publicidad electrónica, en folletos que los representantes de ventas dejan en los consultorios médicos y en cualquier otro tipo de comunicación entre empresas farmacéuticas y médicos.

El cumplimiento del código del PAAB es voluntario, aunque Innovative Medicines Canada el grupo de presión de las principales empresas farmacéuticas que operan en Canadá. lo ha hecho obligatorio para sus miembros. Si un anuncio infringe el código del PAAB, lo único que ocurre es que el anuncio se retira si se sigue utilizando. Health Canada apoya lo que hace el PAAB y está representado como observador en su comité.

Si el PAAB y la empresa que hace la publicidad no llegan a un acuerdo, la queja puede dirigirse a Health Canada. Eso ocurre una o dos veces al año, pero no hay información sobre lo que sucede posteriormente. El nuevo documento no dice nada al respecto.

Por último, están todas las demás formas que usan las empresas farmacéuticas para promocionar sus productos entre los médicos. Entre ellas se incluyen las visitas de representantes de ventas, el patrocinio de cursos de formación médica continua, el pago de los gastos de viaje y alojamiento de los médicos que acuden a reuniones internacionales, la organización de exposiciones en congresos médicos y el pago a médicos para que ofrezcan conferencias patrocinadas por las empresas. Estas actividades están reguladas por el mismo IMC y las quejas son analizadas por un consejo compuesto principalmente por miembros del IMC.

Health Canada no supervisa ninguna de estas actividades. La postura de Health Canada es que "si bien es responsabilidad de Health Canada administrar la Ley de Alimentos y Medicamentos y sus reglamentos correspondientes, es responsabilidad de los titulares de autorizaciones de comercialización (fabricantes y distribuidores) garantizar que su publicidad cumpla con la legislación y los reglamentos pertinentes". Las nuevas guías no cambiarán este acercamiento.

En un estudio que dirigí hace unos años, comparamos la calidad de los anuncios bajo tres formas distintas de regulación: el control directo de la industria, el PAAB y el control directo del gobierno, como se hace en EE UU. El modelo estadounidense, aunque tiene sus propios problemas, salió mucho mejor que los demás.

Uno de los principales problemas es que la regulación estadounidense carece de recursos y personal suficientes. A partir de 2016, la oficina de promoción de medicamentos de venta con receta de la FDA, con una plantilla de poco más de 70 personas, recibió anualmente casi 100.000 envíos de material promocional relacionado con medicamentos de venta con receta.

Aunque no sea posible abolir la autorregulación del Innovative Medicines Canada y el PAAB, establecer un organismo independiente a través de la legislación podría ser una alternativa. Si funcionara como una corporación de la Corona, tendría la autoridad legal para regular todas las formas de publicidad de los productos de venta con receta y de venta libre, con lo que la autorregulación del Innovative Medicines Canada y el PAAB carecerían de relevancia.

Esta nueva corporación de la Corona tendría que estar libre de vínculos financieros con la industria. Las organizaciones que tuvieran representantes en su comité también tendrían que estar libres de cualquier conflicto de intereses financieros.

La organización tendría que contar con una financiación estable para poder funcionar eficazmente. En este caso, existen varias posibilidades, incluyendo el modelo que se sigue en Italia para financiar la investigación independiente sobre medicamentos: un impuesto sobre el dinero que las empresas farmacéuticas gastan en publicidad.

La regulación externa no afectará las decisiones internas de la empresa que resulten en publicidad engañosa. Por eso existe en EE UU una legislación como la Ley de Reclamaciones Falsas que anima a los denunciantes a actuar.

Según esta legislación, si el gobierno procesa con éxito a una empresa, el denunciante obtiene un porcentaje de la multa.

Por último, se requiere formación médica continua y otras formas de proveer información objetiva sobre terapias. Para empezar, los médicos no deberían sentir la necesidad de acudir a las compañías farmacéuticas en busca de información.

Las nuevas guías deben incluir una regulación significativa que aclare lo que se entiende por publicidad. Más allá de las guías, también debe haber consecuencias razonables en caso de incumplimiento de las normas.

El Congreso reautoriza las tarifas de usuario para los medicamentos de venta con receta que corrompen a la FDA

(Congress Reauthorizes FDA-Corrupting Prescription-Drug User Fees)

Worst Pills, Best Pills. enero de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)*

Tags: PDUFA, financiación de la agencia reguladora por los entes regulados, conflictos de interés, pagos de la industria para influir en la legislación, tarifas de usuario debilitan la capacidad regulatoria de la FDA

El 30 de septiembre de 2022, el Congreso aprobó una ley que extendió por cinco años más (hasta septiembre de 2027) la dependencia de la FDA en las tarifas de usuario que pagan las

compañías farmacéuticas [1] que, entre todos los programas de tarifas de usuarios de la FDA para la revisión y supervisión de medicamentos de venta con receta ascendieron a un total de aproximadamente US\$1.400 millones en el año fiscal 2022 [2].

Los fabricantes de medicamentos empezaron a pagar tarifas de usuario para que la FDA revisara sus solicitudes de autorización de nuevos medicamentos de venta con receta tras la promulgación de la Ley de Tarifas de Usuarios de Medicamentos de Venta con Receta (Prescription Drug User Fee Act o PDUFA) en 1992. Con el firme apoyo tanto de la industria como de la FDA, el Congreso ha reautorizado estas tarifas cada cinco años desde 1992 y han ido aumentando de forma constante [3]. Para el año fiscal 2023, la tarifa de usuario que deben pagar las compañías farmacéuticas de marca para la revisión inicial de una solicitud típica de un nuevo medicamento se ha fijado en US\$3,2 millones [4].

El objetivo de la PDUFA era agilizar el proceso de revisión de medicamentos, proporcionando a la FDA una nueva fuente de financiación para contratar a más expertos médicos y a otro tipo de personal para que revisara las solicitudes de nuevos fármacos. A cambio del financiamiento de la industria, el Congreso exigió que la FDA cumpliera ciertos parámetros de puntualidad en la revisión y en la toma de decisiones finales sobre las solicitudes de comercialización de medicamentos.

Además, cada reautorización quinquenal de PDUFA ha ofrecido a las compañías farmacéuticas y a sus bien pagados defensores una oportunidad para presionar al Congreso, con el fin de obtener estipulaciones legislativas adicionales que no han tenido nada que ver con las tarifas de usuario vigentes, sino que, por el contrario, han debilitado las normas para la aprobación de nuevos medicamentos. Sorprendentemente, en contraste con todas las reautorizaciones anteriores, estas estipulaciones no se adjuntaron a la legislación de reautorización de la PDUFA de 2022.

Cabe destacar que la introducción de las tarifas de usuario de medicamentos gradualmente dio lugar a un cambio sumamente riesgoso en la relación entre la FDA y la industria farmacéutica regulada, de tal manera que la agencia ahora considera a las compañías farmacéuticas como socios en lugar de entidades reguladas. Desde hace varios años, los líderes de la FDA han sido transparentes en lo que respecta a la asociación entre la

agencia y la industria. Por ejemplo, en un discurso de 2014 dirigido a los ejecutivos de compañías farmacéuticas, la entonces comisionada de la FDA, Margaret Hamburg, anunció una "nueva era de colaboración" con la industria biofarmacéutica [5].

Las asociaciones implican una estrecha cooperación entre dos o más entidades que buscan promover intereses y objetivos compartidos. Pero la dinámica de una verdadera asociación es incompatible con la relación que debe existir entre una agencia reguladora y una industria regulada. El principal interés de la industria farmacéutica es maximizar las ganancias vendiendo medicamentos, lo que puede entrar en conflicto con lo que debería ser el principal interés de la FDA: proteger la salud pública.

Durante las últimas tres décadas, principalmente debido a estas tarifas de usuario, la relación entre la FDA y la industria farmacéutica se ha vuelto cada vez más estrecha, lo que ha dado lugar a la captura del regulador, es decir a la captura de la agencia por parte de las grandes farmacéuticas. Para revertir esta captura del regulador será necesario que el Congreso rescinda la financiación de la agencia a partir de las tarifas de usuario y que restablezca la financiación pública de la agencia —no la de la industria—.

Referencias

1. Food and Drug Administration. Prescription Drug User Fee Amendments. October 18, 2022. <https://www.fda.gov/industry/fda-user-fee-programs/prescription-drug-user-fee-amendments>. Accessed October 26, 2022.
2. Department of Health and Human Services. Fiscal year 2023, Food and Drug Administration: Justification of estimates for appropriations committees. <https://www.fda.gov/media/157192/download>. Accessed October 26, 2022.
3. Food and Drug Administration. Prescription Drug User Fee Amendments. October 18, 2022. <https://www.fda.gov/industry/fda-user-fee-programs/prescription-drug-user-fee-amendments>. Accessed October 26, 2022.
4. *Ibid.*
5. Weisman R. FDA chief urges 'new era of partnership.' April 5, 2014. *The Boston Globe*. <http://www.bostonglobe.com/business/2014/04/04/fda-commissioner-calls-for-new-era-partnership-with-biopharma-industry/8676GZuMw8oEqaXt2HmkmK/story.html>. Accessed October 26, 2022.

Las etiquetas de los medicamentos que han recibido la aprobación acelerada suelen carecer de información para la toma de decisiones clínicas (*Accelerated approval drug labels often lack information for clinical decision-making*)

Ballreich, J, Socal, M, Bennett, CL, Xuan, A, Trujillo, A, Anderson, G.

Pharmacotherapy. 2023; 00: 1- 5. doi:10.1002/phar.2789

<https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/phar.2789> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)*

Tags: información para prescribir, aprobación celerada, etiquetas de fármacos, fichas técnicas de los fármacos

Resumen

Objetivo del estudio. Evaluamos las etiquetas/fichas técnicas de la FDA para los fármacos aprobados por la vía de aprobación acelerada y si estas etiquetas contenían suficiente información sobre su aprobación acelerada.

Diseño. Estudio retrospectivo, observacional, de cohortes.

Fuente de datos. La información de las etiquetas de los fármacos que han recibido la aprobación acelerada para al menos una indicación se obtuvo de dos plataformas en línea: Drugs@FDA y FDA Drug Label Repository.

Intervención. Fármacos con indicaciones que recibieron la aprobación acelerada después del 1 de enero de 1992, pero que

no habían recibido la aprobación definitiva antes del 31 de diciembre de 2020.

Medidas. Los resultados incluyen si la etiqueta/ficha técnica del fármaco indicaba el uso de la vía de aprobación acelerada, identificaba el marcador o marcadores indirectos específicos que apoyaron su aprobación, o describían los resultados clínicos que se estaban evaluando en los ensayos que se habían comprometido a realizar después de la aprobación.

Resultados. 253 indicaciones clínicas correspondientes a 146 fármacos recibieron la aprobación acelerada. Identificamos un total de 110 indicaciones de aprobación acelerada correspondientes a 62 medicamentos que no habían recibido la aprobación completa el 31 de diciembre de 2020. Un total del 13% de las etiquetas de las indicaciones con aprobación acelerada carecían de información suficiente de que la aprobación se había producido a través de la aprobación acelerada o se basaba en medidas de resultados indirectas: el 7% no mencionaba la aprobación acelerada, pero describía marcadores indirectos, el 4% no mencionaba la aprobación acelerada ni describía marcadores indirectos, y el 2% mencionaba la aprobación acelerada pero no describía marcadores indirectos. Ninguna etiqueta describía los resultados clínicos que se evaluaban en los ensayos de compromiso posteriores a la aprobación.

Conclusión. Las etiquetas de las indicaciones clínicas con aprobación acelerada que aún no cuentan con la aprobación completa deben revisarse para incluir la información requerida en la guía de la FDA para ayudar a guiar la toma de decisiones clínicas.

Nota de Salud y Fármacos. La guía de 2019 de la FDA sobre las etiquetas/fichas técnicas de productos que han recibido la aprobación acelerada dice que los fabricantes deben indicar que la indicación está aprobada por la vía de aprobación acelerada y a incluir una "descripción sucinta de las limitaciones sobre la eficacia del medicamento y cualquier incertidumbre sobre los beneficios clínicos anticipados". El objetivo es ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes a estar mejor informados sobre las limitaciones de los medicamentos aprobados para que puedan tomar mejores decisiones clínicas.

A diferencia de los medicamentos aprobados por la vía regular, los que utilizan la vía de aprobación acelerada de la FDA suelen ser aprobados en base a criterios de valoración indirectos o sustitutos que tienen una probabilidad razonable de ofrecer beneficios clínicos. La etiqueta debe indicar que se ha aprobado en base a indicadores indirectos, y no ha recibido la aprobación completa de la FDA. También debe indicar qué resultados clínicos está evaluando el fabricante en los ensayos postcomercialización que se ha comprometido a desarrollar.

Aducanumab, aprobación acelerada y la agencia: Por qué la FDA necesita reformas estructurales

(Aducanumab, Accelerated Approvals & the Agency: Why the FDA Needs Structural Reform)

Herder, Matthew

Journal of Law, Medicine & Ethics [próximo en 2024],

Disponible en SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4323262> (libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)*

Resumen

La controvertida decisión de la FDA de otorgar la aprobación acelerada al aducanumab (Aduhelm), un tratamiento para la enfermedad de Alzheimer, ha motivado múltiples reformas en las políticas. Partiendo de una serie de casos de otros medicamentos, a los que se ha concedido la aprobación acelerada, y de entrevistas a los funcionarios líderes de la FDA, sostengo que la reforma debe estar basada en el aducanumab, pero no definida por él. Más bien se necesitan reformas estructurales para

redefinir las prioridades básicas de la FDA y restaurar el compromiso del sistema de regulación con el rigor científico.

Referencias

1. Our World in Data, <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>.
2. Ibid.
3. "COVID-19 Vaccination 'Wildly Uneven and Unfair': UN Secretary-General," UN News. (February 17, 2021), <https://news.un.org/en/story/2021/02/1084962>; "COVID-19

Asociación entre el inicio de ensayos confirmatorios previos a la aprobación acelerada de la FDA y la conversión a aprobación tradicional o retirada

(Association Between Preapproval Confirmatory Trial Initiation and Conversion to Traditional Approval or Withdrawal in the FDA Accelerated Approval Pathway)

Shahzad M, Naci H, Wagner AK.

JAMA. 2023;329(9):760–761. doi:10.1001/jama.2023.0625

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2801050> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)*

Tags: aprobación acelerada, criterios de valoración indirectos, ensayos confirmatorios, aprobación de oncológicos

La vía de aprobación acelerada permite que la FDA apruebe fármacos en base a su impacto sobre criterios de valoración indirectos con una probabilidad razonable de predecir el beneficio clínico. Tras la aprobación acelerada, los fabricantes

deben verificar el beneficio clínico en ensayos confirmatorios. Los retrasos en la finalización de los ensayos confirmatorios han dado lugar a que se hagan propuestas para reformar la vía de aprobación acelerada. Una de las propuestas exigiría el inicio de un ensayo confirmatorio antes de otorgar la aprobación acelerada.

En el caso de las indicaciones oncológicas, un análisis de la FDA encontró una asociación entre el inicio de los ensayos confirmatorios antes de recibir la aprobación acelerada y la obtención más rápida (a partir de la fecha de aprobación acelerada) de la aprobación tradicional o la retirada del producto para esas indicaciones [1]. Hemos ampliado el análisis de la FDA incluyendo indicaciones no oncológicas y evaluando si el inicio de los estudios confirmatorios antes de otorgar la aprobación se asociaba con una conversión más rápida a la aprobación tradicional o su retirada.

En general, estos resultados sugieren que reformar la vía de aprobación acelerada exigiendo el inicio de ensayos confirmatorios antes de la aprobación puede lograr que la acción reguladora sea más oportuna para los fármacos aprobados inicialmente en base a evidencia limitada.

Referencia

1. Fashoyin-Aje LA, Mehta GU, Beaver JA, Pazdur R. The on- and off-ramps of oncology accelerated approval. *N Engl J Med.* 2022;387(16):1439-1442. doi:10.1056/NEJMp2208954

Nota de Salud y Fármacos. Según una nota publicada en Statnews [1], un funcionario de la FDA dijo que una forma de conseguir que los ensayos posteriores a la aprobación se hagan más rápido es exigir que se inscriba a los pacientes antes de otorgar la aprobación. La industria está ansiosa por saber si la FDA hará excepciones a la inscripción previa a la aprobación de los ensayos previstos para después de la aprobación. Las reformas que la FDA está proponiendo no obligan a las empresas a inscribir los ensayos antes de la aprobación, aunque la FDA puede optar por exigir que los ensayos se inicien en un plazo determinado tras la aprobación.

Es difícil que la FDA retrase la aprobación acelerada basándose únicamente en que los ensayos confirmatorios no están en marcha, si el fabricante de medicamentos ha cumplido todos los demás criterios.

Referencia

1. Wilkerson J. FDA may not always require post-approval trials to be enrolled before accelerated approvals. *Statnews*, Jan. 30, 2023 <https://www.statnews.com/2023/01/30/fda-may-not-always-require-post-approval-trials-to-be-enrolled-before-accelerated-approvals/>

Incógnitas sobre las reformas a la aprobación acelerada

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)

Tags: compromisos posteriores a la comercialización, retiro de los productos que fracasen en ensayos confirmatorios, iniciar estudios confirmatorios antes de aprobación acelerada, criterios de valoración indirectos, confirmar la eficacia clínica

La aprobación acelerada del costoso medicamento contra el Alzheimer Aduhelm, en contra de los deseos de la mayoría de los asesores de la FDA, atrajo suficiente atención sobre el proceso como para que el Congreso otorgara a la agencia nuevos poderes para hacer cumplir los compromisos posteriores a la comercialización. Un artículo publicado en Statnews [1] describe algunas de las incógnitas relacionadas con la forma en la que la FDA implementará los cambios.

La nueva ley deja claro que la FDA tiene poder para exigir que las empresas inicien los estudios confirmatorios antes de conceder la aprobación acelerada y agiliza el proceso de retirada de fármacos cuando los estudios posteriores a la comercialización no confirman la eficacia o cuando las empresas no cumplen sus compromisos, aunque las empresas aún pueden recurrir las retiradas propuestas. La ley también obliga a los patrocinadores a informar dos veces al año sobre el progreso de los ensayos confirmatorios.

Sin embargo, la ley es imprecisa y la FDA va a tener que producir guías y abordar, entre otras, las siguientes preguntas:

¿Ejercerá la FDA de forma agresiva los compromisos posteriores a la comercialización?

La FDA puede ahora perseguir penalmente a las empresas que no lleven a cabo los estudios requeridos "con la debida diligencia" o que incumplan los plazos de los informes de avance.

¿Cómo funcionarán las retiradas?

Antes, la FDA tenía la oportunidad de ofrecer una audiencia antes de retirar del mercado un medicamento que hubiera

recibido la aprobación acelerada, y el proceso podía durar años. La agencia sigue teniendo que dar a las empresas la oportunidad de impugnar las retiradas que sugiera la agencia. El proceso puede incluir reuniones con el comisario de la FDA, periodos de comentarios públicos y reuniones de comités consultivos. La FDA tiene que ultimar los detalles sobre este proceso.

¿Insistirá siempre la FDA en que las empresas inicien estudios de confirmación antes de la aprobación?

La FDA no tiene por qué obligar a las empresas a inscribir ensayos antes de la aprobación. También puede exigir que los ensayos se inicien en un plazo determinado tras la aprobación.

¿Qué tipo de evidencia aceptará la FDA?

Los denominados criterios de valoración indirectos están en el centro del debate sobre las aprobaciones aceleradas. Algunos de ellos, no son muy buenos predictores de los resultados clínicos.

La nueva ley exige a la FDA que publique guías sobre los criterios de valoración indirectos que las empresas pueden utilizar para obtener autorizaciones aceleradas. Estas guías explicarán lo que la agencia tiene en cuenta a la hora de determinar si permite a las empresas medir los resultados utilizando estos predictores de resultados clínicos. La agencia también debe emitir guías para trabajar en los criterios de valoración indirectos con las empresas al principio del desarrollo del fármaco, y para utilizar nuevos tipos de ensayos clínicos para confirmar que los fármacos funcionan después de haber recibido la aprobación acelerada.

La aprobación acelerada será probablemente una herramienta importante para que las terapias celulares y génicas estén disponibles con mayor rapidez.

Fuente Original

1. Wilkerson, J. The 4 biggest questions about the FDA's forthcoming changes to accelerated approvals. Statnews, 25 de enero de 2023

<https://www.statnews.com/2023/01/25/fda-accelerated-approval-changes/>

Uso reciente de la extrapolación pediátrica en el desarrollo de fármacos pediátricos en EE UU

(Recent Use of Pediatric Extrapolation in Pediatric Drug Development in US)

Ye J, Zhang V, Strimenopoulou F, Zhao Y, Pan H, Shabbout M, Gamalo M.

J Biopharm Stat. 2023 Feb 7:1-15. doi: 10.1080/10543406.2023.2170407.

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10543406.2023.2170407?journalCode=lbps20>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)*

Tags: aprobación regulatoria, prescripción pediátrica, FDA, EMA, etiquetado de medicamentos, ficha técnica de medicamentos

Resumen

Las regulaciones de la FDA exigen evidencia sustancial de eficacia, a partir de ensayos adecuados y bien controlados, para los fármacos que se desarrollan para los adultos y para los niños. Sin embargo, cuando está científicamente justificado, se puede recurrir a la extrapolación. Históricamente, la extrapolación que hacía la FDA se basaba en un borrador de guía publicado en 2014, que introducía las categorías de extrapolación total, parcial y sin extrapolación.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) adoptó una postura diferente en relación con la extrapolación pediátrica. Para comprender mejor el uso de la extrapolación en el desarrollo y la aprobación de medicamentos pediátricos, revisamos los cambios al etiquetado/ficha técnica pediátrica publicados por la FDA, centrándonos en las actualizaciones al etiquetado realizadas entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de julio de 2021, el período en que la estrategia de extrapolación estaba en transición para armonizarse con la EMA.

En ese periodo de tiempo, entre los 265 fármacos y productos biológicos que experimentaron cambios en el etiquetado

pediátrico, se utilizó la extrapolación en 169 (63,8%). Esto incluye 64 (24,2%) cambios de etiquetado en los que se utilizó la extrapolación completa, y 105 (39,6%) cambios de etiquetado en los que se hizo una extrapolación parcial. Las principales patologías en las que se utilizó la extrapolación incluyen las neurociencias (40/53, 75,5%) y las enfermedades infecciosas (20/28, 71,4%).

El acercamiento a la extrapolación se identificó en términos de población fuente más allá del uso en adultos, así como a partir de ensayos clínicos realizados con la misma clase de fármacos. El uso de la extrapolación aumentó las tasas de nuevas indicaciones pediátricas y la ampliación de las indicaciones. Esta revisión ofrece el panorama más reciente de los cambios al etiquetado pediátrico utilizando la extrapolación. Con la publicación de la guía E11A de la ICH (Consejo Internacional de Armonización) en abril de 2022, el documento también ofrece ideas para futuros programas de desarrollo de fármacos pediátricos.

Nota de Salud y Fármacos. Las principales áreas terapéuticas en las que se actualizó el etiquetado pediátrico fueron inmunología e inflamación, neurociencia y cardiología, hematología, endocrinología y nefrología. "Entre ellas, cerca del 64% permiten algún tipo de extrapolación", escribieron los investigadores.

Confianza y regulación: Garantizar la independencia científica cuando la FDA otorga la autorización para uso en emergencia

(Trust and Regulation: Assuring Scientific Independence in the FDA's Emergency Use Authorization Process)

Neeraj G. Patel, Aaron S. Kesselheim, Jonathan J. Darrow

J Health Polit Policy Law 2023; 10637726. doi: <https://doi.org/10.1215/03616878-10637726>

<https://read.dukeupress.edu/jhpl/article/doi/10.1215/03616878-10637726/351037/Trust-and-Regulation-Assuring-Scientific> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)*

Tags: independencia de las agencias reguladoras, legitimidad de las decisiones de las agencias reguladoras, aprobación para uso en emergencia

Resumen

Desde 2004, la FDA ha tenido poder para permitir el acceso a productos médicos no aprobados en tiempos de emergencia a través de la vía de Autorización de Uso de Emergencia (en inglés Emergency Use Authorization EUA). Antes de la pandemia de covid-19 se utilizó muy pocas veces, y durante la pandemia surgió preocupación por el papel de la presión política en la emisión de algunas EUA por parte de la FDA, como en el caso de la hidroxiquina. Aunque los funcionarios del gobierno de EE UU deben responder a lo que necesita el público, la

responsabilidad democrática se debe equilibrar con la necesidad de tomar decisiones basadas en la ciencia.

Cuando se compromete la independencia de la agencia, puede mermar la confianza del público en los gobernantes y en la FDA. Para valorar si se debe pensar en reformar el proceso de la vía de EUA, consideramos tres posibles fuentes de inspiración para equilibrar la independencia y la responsabilidad del gobierno en la toma de decisiones científicas: modelos en otros países, en otras agencias de EE UU, y dentro de la propia FDA.

Entre las estrategias utilizadas en estos entornos se incluyen: (1) ampliar el papel de los comités consultivos, (2) aumentar la transparencia del proceso de toma de decisiones de la agencia y su justificación, y (3) mejorar la gestión de los desacuerdos

internos en la agencia. Tales reformas podrían mejorar la confianza del público en la regulación de la salud pública, tanto en relación con futuras emergencias como al margen de ellas.

Portafolio de ensayos clínicos e historia de la regulación de idelalisib para tratar el linfoma no Hodgkiniano indolente: una revisión sistemática y metaanálisis (*Clinical Trials Portfolio and Regulatory History of Idelalisib in Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: A Systematic Review and Meta-analysis*)

Banerjee T, Kim MS, Haslam A, Prasad V.

JAMA Intern Med, marzo 20 de 2023

doi:10.1001/jamainternmed.2023.0190

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2802537> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)*

Tags: idelalisib, Gilead, linfoma no Hodgkiniano, aprobación acelerada, eficacia regulatoria, vigilancia sanitaria, agencias reguladoras, retiro voluntario del mercado, FDA, problemas con la aprobación acelerada

Pregunta: ¿Cómo fue la supervisión de la agencia reguladora y la generación de evidencia para idelalisib entre el momento en que recibió la aprobación acelerada hasta su retirada voluntaria?

Hallazgos: En esta revisión sistemática y metaanálisis, se incluyeron 20 ensayos que investigaron el uso del idelalisib en el linfoma no Hodgkiniano indolente (LNH): tres fueron ensayos de fase 3, dos de los cuales se interrumpieron debido a un aumento de la mortalidad, y uno reclutó sólo a 96 pacientes antes de que el medicamento fuera retirado voluntariamente. No se publicaron resultados de eficacia de estos ensayos; Gilead declaró US\$842 millones en ingresos por las ventas de idelalisib durante el periodo en que la autorización de comercialización estuvo vigente

Significado: Hay que hacer evaluaciones periódicas de la eficacia regulatoria de la vía de aprobación acelerada.

Resumen

Importancia: el Idelalisib es un inhibidor de la fosfatidilinositol 3-cinasa, el primero de su clase, que recibió la aprobación acelerada de la FDA en julio de 2014 para el tratamiento como agente único del linfoma folicular (LF) recidivante y del linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP). En 2016 se notificaron efectos adversos graves que obligaron a interrumpir los ensayos posteriores a la comercialización que se había comprometido a hacer para la FDA. Sin embargo, idelalisib permaneció en el mercado hasta 2022, cuando Gilead retiró voluntariamente el medicamento para las indicaciones aprobadas por vía acelerada.

Objetivo: Evaluar la generación de evidencia y la supervisión regulatoria del idelalisib, producto aprobado por la vía acelerada, durante los periodos de precomercialización (2008-2014), postcomercialización (2014-2016) y durante el periodo previo a su retirada del mercado (2016-2022).

Fuentes de datos: ClinicalTrials.gov, FDA.gov, base de datos PubMed.

Selección de ensayos: Ensayos clínicos que investigan la seguridad y eficacia de idelalisib.

Extracción y síntesis de datos: Se resumieron las características del estudio y el riesgo relativo (RR) de los resultados de los estudios de seguridad. Los datos se agruparon mediante un metaanálisis de efectos aleatorios. El análisis de los datos se realizó en octubre de 2022.

Medidas y resultados principales: Estado del ensayo, estado de reclutamiento, estado de su publicación, eventos adversos graves (EAG), eventos adversos fatales (EAF) y mortalidad por todas las causas.

Resultados: En total, 31 ensayos de idelalisib cumplieron los criterios de inclusión. En total, 20 de 30 ensayos (65%) incluyeron a pacientes con LLCP y/o LF; 13 (42%) ensayos se completaron, 13 (42%) publicaron los resultados y 7 (23%) eran ensayos clínicos aleatorios (ECA). En total, se habían puesto a disposición del público los resultados de seguridad de seis ECA con idelalisib Al comienzo del periodo de postcomercialización (2016), la RR acumulada para los EAG fue de 1,86 (IC del 95%, 1,63-2,11), para los EAF fue de 3,30 (IC del 95%, 1,56-7,00) y para la mortalidad por todas las causas fue de 1,35 (IC del 95%, 0,85-2,12). En el periodo previo a su retirada del mercado, un único ensayo de fase 3 estaba reclutando pacientes con LF y se dio por finalizado. Sin embargo, idelalisib no se retiró del mercado hasta 2022. Gilead informó haber ingresado US\$842 millones por sus ventas durante el periodo que estuvo disponible en el mercado (2014-2022); y sus ventas anuales fueron descendiendo constantemente de US\$168 millones a US\$62 millones durante el periodo previo a su retirada del mercado (2016-2021).

Conclusiones y relevancia: Los hallazgos de esta revisión sistemática y metaanálisis muestran que los riesgos graves de EAG, EAF y muerte a consecuencia de recibir tratamiento con idelalisib ya eran evidentes en 2016. Sin embargo, idelalisib permaneció en el mercado durante otros seis años, durante los cuales se generó muy poca evidencia. Se retiró voluntariamente para tratar la LF y LLCP, indicaciones que fueron aprobadas por vía acelerada, coincidiendo con una disminución de los ingresos por sus ventas. Hay que prestar más atención a la seguridad y eficacia de los medicamentos que se comercializan a través de la aprobación acelerada.

La FDA ha descuidado la transparencia de los ensayos clínicos - Más de US\$45.000 millones en multas - Es hora de ser más insistentes al exigir que se cumpla la ley (*FDA Has Neglected Clinical Trial Transparency — Plus \$45 Billion in Fines — It's time for more aggressive enforcement of the law*)

Megan Curtin, Navya Dasari, Justin Mendoza
Medpage Today, marzo 21, 2023

<https://www.medpagetoday.com/opinion/second-opinions/103630>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)*

Tags: FDA, transparencia, resultados ensayos clínicos, derecho a la información, UAEM, vigilancia sanitaria, agencias de salud, seguridad de medicamentos, valor de los medicamentos, Ley de Enmiendas de la FDA, FDAAA, NIH, obligación de informar resultados de los ensayos clínicos

Recientemente, la FDA solicitó un presupuesto de US\$7.200 millones para 2024, lo que supone un aumento de US\$372 millones con respecto a 2023. Sin embargo, en esa solicitud falta el apoyo que la agencia necesita con urgencia para exigir transparencia en los ensayos clínicos, a pesar de que es frecuente que se viole la ley y no se han informado los resultados de miles de ensayos (y contando).

Cuando los pacientes se inscriben en los ensayos clínicos, suponen razonablemente que los resultados de la investigación se compartirán con el público, los médicos y otros pacientes. En 2019, sin embargo, nuestra organización, *Universities Allied for Essential Medicines* (UAEM), descubrió que las principales universidades estadounidenses no informaban oportunamente los resultados en una base de datos pública, y violaban descaradamente la ley federal [1]. Por desgracia, este problema no es nuevo, como tampoco lo es la falta de urgencia que tiene la FDA en resolverlo.

Tras publicar nuestro informe, varias universidades presentaron inmediatamente los resultados de los ensayos que no habían compartido. Esto sugirió que el problema no era la dificultad en cumplir la ley, sino el hecho de que rara vez se exigía su cumplimiento. Dos años más tarde descubrimos que, tras los esfuerzos de sensibilización, las universidades mejoraron su adherencia a la legislación, aunque los patrocinadores de los ensayos seguían sin priorizar el acceso a los resultados de la investigación, ni siquiera en el caso de los ensayos relacionados con las terapias aprobadas por la FDA [2]. Nuestros hallazgos suscitaron serias preocupaciones. Tener acceso a los resultados es fundamental para los médicos y los pacientes que desean tomar decisiones informadas sobre la seguridad y el valor de las nuevas y costosas terapias.

En este momento, hay más de 5.000 ensayos clínicos para los que no se está cumpliendo con los requisitos federales de notificación que exige la Ley de Enmiendas de la FDA de 2007 (FDAAA). La FDAAA exige que se informen puntualmente los resultados de los ensayos clínicos en ClinicalTrials.gov [3]. En virtud de la FDAAA, la FDA y los NIH comparten la responsabilidad de garantizar que los patrocinadores de los ensayos clínicos informen sus resultados oportunamente.

¿Cómo se supone que funciona este sistema? En primer lugar, la FDA envía cartas de advertencia, denominadas "preavisos", a los patrocinadores sospechosos de infringir la FDAAA. Si el patrocinador no subsana esta infracción en un plazo de 30 días, la FDA puede iniciar una investigación que confirme la infracción y enviar un aviso de incumplimiento. Si la infracción persiste después de 30 días, la FDA puede imponer multas de US\$10.000

o más por cada día de atraso, e incluso puede emprender acciones penales contra el patrocinador. Hasta la fecha, la FDA podría haber impuesto más de US\$45.000 millones en multas [4]. No obstante, a pesar de los miles de ensayos que infringen la ley, la FDA aún no ha cobrado ninguna multa.

Estamos haciendo una investigación que hace uso de la Ley de Libertad de Información (FOIA), y hemos descubierto que la FDA ha tomado medidas mínimas para hacer cumplir la ley, ni siquiera ha dado los pasos preliminares. En abril de 2021, la FDA sólo había enviado 57 preavisos [5]. No ha cambiado mucho desde entonces. En enero, el representante Frank Pallone (demócrata de Nueva Jersey) envió, en nombre del Comité de Energía y Comercio de la Cámara de Representantes, una carta a la FDA y a los NIH criticando la inacción de la agencia y exigiendo detalles sobre el cumplimiento de los requisitos de informar sobre los ensayos clínicos [6,7]. En respuesta a la solicitud de comentarios de la carta, la FDA reveló que entre 2007 y 2023 sólo envió 92 preavisos y cuatro avisos de incumplimiento, a pesar de que había miles de ensayos que incumplían la norma [8]. A pesar de las críticas públicas, la FDA parece no estar dispuesta a adoptar una estrategia más agresiva para obligar a que se cumpla la ley. En el mismo comunicado, la FDA subrayaba que prefiere fomentar el cumplimiento voluntario de la ley, aunque dejaba la puerta abierta a nuevas medidas.

Para instar a la FDA a tomar medidas más fuertes, la UAEM presentó recientemente una petición ciudadana formal a la FDA, con el apoyo de la Clínica de Ciencia, Salud e Información de la Facultad de Derecho de la Universidad de Columbia [9]. En nuestra petición solicitamos a la FDA que adopte medidas concretas para cerrar la brecha de los miles de resultados de ensayos que siguen sin estar disponibles para los pacientes, médicos, investigadores y el público en general.

En primer lugar, exigimos que la agencia emita más preavisos para garantizar que los patrocinadores de los ensayos sean conscientes de que han infringido la ley. Hay evidencia que sugiere que un mayor control por parte de la FDA resultaría en mejor cumplimiento. Después de que la FDA emitiera sus 57 avisos preliminares de incumplimiento, todos los destinatarios menos cinco comunicaron la información faltante a ClinicalTrials.gov. Si la FDA enviara más avisos preliminares, probablemente se produciría una mejora generalizada en los índices de cumplimiento.

En segundo lugar, recomendamos que la FDA dé prioridad al cumplimiento de la normativa cuando se trata de productos que suponen un mayor riesgo para la vida humana, los que se utilizan

para tratar afecciones potencialmente mortales o son productos no aprobados de gran importancia que no cuentan con alternativas terapéuticas. Si la FDA dispone de recursos limitados para hacer cumplir la ley, no tiene mucho sentido desplegar los recursos al azar. La FDA puede cumplir mejor los objetivos de la ley centrándose en los ensayos cuya información es más crítica para la salud pública.

En tercer lugar, pedimos a la FDA que cree un registro público – disponible en la web– con las preavisos que emite. La FDA ya publica sus avisos de incumplimiento, pero como la agencia emite tan pocos, sigue siendo difícil para los grupos de vigilancia, como UAEM, evaluar el alcance y el éxito de la vigilancia de la agencia [10]. Publicando los preavisos, la FDA puede aumentar la transparencia y la rendición de cuentas.

Al aumentar y optimizar la aplicación de la ley, la FDA puede ampliar el acceso de los pacientes, médicos e investigadores a información que podría salvar vidas. Durante demasiado tiempo, la UAEM y otros defensores de los pacientes hemos tenido que presionar a los patrocinadores, caso por caso, para que informen los resultados de los ensayos. Es hora de que la FDA actúe.

Referencias

1. Fleming, N. Top US institutes still aren't reporting clinical-trial results on time. *Nature*, 26 de marzo de 2019. <https://www.nature.com/articles/d41586-019-00994-1>
2. UAEM. Clinical Trials Transparency at U.S. Universities. https://www.altroute.com/clinicaltrials/assets/download/Clinical_Trials_Transparency_Report_UAEM_v5.pdf
3. FDA. Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007. <https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/food-and-drug-administration-amendments-act-fdaaa-2007>
4. FDAAA Trials Tracker. <https://fdaaa.trialstracker.net/>
5. American Medical Association. Supplemental Online Content del artículo “Ramachandran R, Morten CJ, Ross JS. Strengthening FDA’s Enforcement of ClinicalTrials.gov Reporting Requirements. *JAMA*. Published online November 12, 2021. doi:10.1001/jama.2021.19773”. 2021. <https://perma.cc/6DYX-88S5>
6. Frieden, J. FDA, NIH Must Penalize Researchers Who Don't Report Trial Results, House Member Says. *Medpage Today*, enero 20 de 2023. <https://www.medpagetoday.com/publichealthpolicy/clinicaltrials/102734>
7. Carta dirigida al Comisionado Califf (FDA) y al Director Tabak (NIH) por el Congresista Frank Pallone Jr.. Enero 19 de 2023. <https://democrats-energycommerce.house.gov/sites/democrats.energycommerce.house.gov/files/documents/Letter%20to%20FDA%20and%20NIH%20re%20CT-gov%20Compliance.pdf>
8. Silverman, E. Many pediatric drug study results were never posted to a U.S. government database. *Statnews*, enero 24 de 2023. <https://www.statnews.com/pharmalot/2023/01/24/children-pediatrics-transparency-clinical-trials-fda-nih/>
9. Carta dirigida al Comisionado Califf (FDA) y la División de Gestión de Expedientes (FDA) por Universities Allied for Essential Medicines North America. Febrero 27 de 2023. https://assets.nationbuilder.com/uaem/pages/75/attachments/original/1677523933/UAEM_Citizen_Petition_2-27-2023.pdf?1677523933
10. FDA. ClinicalTrials.gov - Notices of Noncompliance and Civil Money Penalty Actions. <https://www.fda.gov/science-research/fdas-role-clinicaltrialsgov-information/clinicaltrialsgov-notices-noncompliance-and-civil-money-penalty-actions>

Aprobación de medicamentos que no cumplen con los criterios primarios de valoración de los ensayos pivotaes, 2018-2021

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)

Tags: FDA, aprobación frívola de medicamentos, medicamentos que no cumplen criterio principal de valoración, comercialización de medicamentos que no han demostrado su eficacia

Un estudio reciente [1] trató de determinar con qué frecuencia y bajo qué justificación la FDA aprueba fármacos cuyos ensayos clínicos pivotaes no han aportado evidencia sobre su eficacia, como ocurrió con la aprobación del aducanumab para tratar la enfermedad de Alzheimer.

Los investigadores utilizaron las Solicitudes de Nuevos Medicamentos que fueron aprobadas por la FDA entre 2018 y 2021, y a partir de ellas identificaron los ensayos pivotaes, los criterios primarios de valoración, y si los ensayos clínicos alcanzaron los objetivos propuestos. Posteriormente, identificaron los medicamentos que no cumplieron al menos uno de los criterios de valoración pre-especificados y obtuvieron información sobre las características del medicamento, el estudio pivotal y los criterios de valoración. Posteriormente revisaron cómo la FDA justificaba la aprobación de ese producto en el paquete de aprobación, si se requería o se solicitaba un estudio posterior a la comercialización, y si el estudio post-comercialización incluía el criterio primario de valoración que no se había alcanzado en el estudio pivotal.

Entre 2018 y 2021, la FDA aprobó 210 fármacos nuevos, incluyendo 21 (10,0%) que no habían alcanzado los niveles pre-establecidos de eficacia para uno o más de los criterios primarios de valoración que se utilizaron en los estudios pivotaes. Estos medicamentos fueron aprobados para 21 indicaciones clínicas únicas. De estos fármacos, 11 (52,4%) fueron los primeros de su clase, 10 (47,6%) recibieron la designación de huérfanos y 13 (61,9%) recibieron una revisión acelerada. Antes de su aprobación, se convocó un comité consultivo para 3 (14,3%) de los medicamentos.

En total, estas 21 aprobaciones se apoyaron en 56 ensayos pivotaes, pero para 5 (23,8%) de ellas solo se contó con un único ensayo pivotal. Estos 56 ensayos incluían 74 variables principales de eficacia, 27 de las cuales (36,5%) no se alcanzaron; entre estas 27 variables, 13 (48,1%) eran resultados clínicos, 7 (25,9%) eran marcadores indirectos, 4 (14,8%) eran escalas clínicas y 3 (11,1%) eran variables combinadas. Cuatro autorizaciones de fármacos -naxitamab-gqgk para el neuroblastoma de alto riesgo refractario o recidivante, tazemetostat hidrobromuro para el sarcoma epiteloide, migalastat hidrocloreuro para adultos con enfermedad de Fabry y asparaginasa erwinia chrysanthemii (recombinante) para la leucemia linfoblástica aguda y el linfoma linfoblástico- se basaron en un único estudio pivotal con resultados nulos para

todos los criterios de valoración primarios que se incluyeron en los estudios pivotaes.

La justificación más frecuente que dio la FDA para la aprobación de los 21 fármacos fue su éxito en al menos otro estudio pivotal (n = 13; 61,9%), resultados positivos en los criterios de valoración secundarios o exploratorios en el estudio pivotal (n = 10; 47,6%) y un análisis post hoc favorable (n = 7; 33,3%). Para 7 (33,3%) de los fármacos, la FDA exigió o solicitó estudios postcomercialización que abordaron el criterio primario de valoración que no se había alcanzado.

Los investigadores no pudieron analizar las solicitudes de nuevos fármacos retiradas o rechazadas, ya que esta información no es pública; y concluyeron que una mayor transparencia en la toma de decisiones de la FDA podría aumentar la confianza de médicos, pacientes y pagadores en los nuevos fármacos, así como mejorar su uso clínico.

Fuente Original

1. Johnston JL, Ross JS, Ramachandran R. (US Food and Drug Administration Approval of Drugs Not Meeting Pivotal Trial Primary End Points, 2018-2021). *JAMA Intern Med.* Published online February 13, 2023. doi:10.1001/jamainternmed.2022.6444 <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2801023>

La base empírica de las aprobaciones de nuevas terapias oncológicas por la FDA desde 2000 hasta 2020.

(*The evidence base of US Food and Drug Administration approvals of novel cancer therapies from 2000 to 2020*).

Gloy V, Schmitt AM, Dúblin P, Hirt J, Axfors C et al

Int J Cancer. 2023;152(12):2474-2484. doi: 10.1002/ijc.34473.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.34473> de libre acceso en inglés

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)*

Tags: aprobación de oncológicos, efectividad de los oncológicos en el mercado, evidencia procedente de ECA, debilitamiento de las exigencias regulatorias para aprobación de fármacos

Resumen

Preocupa que los programas de la agencia reguladora para acelerar la aprobación de fármacos oncológicos puedan aumentar la incertidumbre sobre los beneficios y los daños para la supervivencia y la calidad de vida. Se analizaron todos los ensayos clínicos pivotaes y todos los ensayos controlados aleatorios (ECA) no pivotaes de todos los fármacos oncológicos aprobados por primera vez por la FDA entre 2000 y 2020.

Informamos sobre las características normativas y de los ensayos. Los efectos sobre la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y la respuesta tumoral se resumieron en metaanálisis. Los efectos sobre la calidad de vida se resumieron cualitativamente.

Entre 2000 y 2020, la FDA aprobó 145 nuevos fármacos contra el cáncer para 156 indicaciones basadas en los resultados de 190 ensayos clínicos. La mitad de las indicaciones (49%) se

aprobaron sin evidencia procedente de ECA; el 82% contaba con un único ensayo clínico. La supervivencia global fue el criterio de valoración principal en el 14% de los ensayos y se dispuso de datos de calidad de vida en el 25%. La mediana del beneficio para la supervivencia global fue de 2,55 meses (IQR, 1,33-4,28) con un ratio de riesgo medio para la supervivencia global de 0,75 (95%CI, 0,72-0,79, I2 = 42). Se notificó una mejora de la calidad de vida en 7 (4%) de las 156 indicaciones.

Con el pase del tiempo, se incrementó el uso de la revisión prioritaria y disminuyó el número medio de ensayos por indicación de 1,45 a 1,12. Más ensayos informaron resultados sobre la calidad de vida (19% en 2000-2005; 41% en 2016-2020).

Durante 21 años, generalmente los nuevos medicamentos contra el cáncer se han aprobado en base a los resultados de un único ensayo clínico, a menudo no controlado, que utiliza criterios de valoración indirectos. Esto deja a los pacientes con cáncer sin pruebas sólidas de que los nuevos fármacos mejoren su supervivencia o su calidad de vida, y no hay indicios de mejora.

Medicamentos genéricos: opiniones de las partes interesadas sobre cómo mejorar la información sobre patentes que tiene la FDA (*Generic Drugs: Stakeholder Views on Improving FDA's Information on Patents*)

GAO-23-105477

US Government, 15 de marzo de 2023

<https://www.gao.gov/products/gao-23-105477>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Propiedad Intelectual 2023; 26(2)*

Tags: patentes de medicamentos, libro naranja de la FDA, empresas productoras de genéricos, medicamentos con dispositivo, patentes frívolas, GAO, comercialización de genéricos

El Libro Naranja es una lista de medicamentos aprobados por la FDA. La lista permite que las empresas de medicamentos genéricos identifiquen cuándo expirarán las patentes de los medicamentos de marca para que puedan comercializar los equivalentes genéricos. A los fabricantes de medicamentos de

marca, enumerar las patentes les permite resolver las disputas de patentes antes de que se pueda poner a la venta un genérico.

Hubo diversas opiniones, pero algunas partes interesadas estaban preocupadas porque ciertas prácticas de registro de patentes podían retrasar el acceso a medicamentos genéricos, especialmente a aquellos que llevan un dispositivo, como los inhaladores. Algunas partes interesadas dijeron que los retrasos se debieron, en gran medida, a que las empresas de marca

obtuvieron patentes adicionales por cambios menores en un medicamento o dispositivo, lo que extendió su protección por las patentes.

Qué encontró la GAO (Oficina de Rendición de Cuentas del Gobierno, en inglés U.S. Government Accountability Office)

La FDA debe publicar información sobre las patentes de los medicamentos de marca aprobados en una publicación conocida como el Libro Naranja. Las regulaciones de la FDA describen la información sobre las patentes que las empresas farmacéuticas de marca (patrocinadores) deben presentar para que se incluya en el Libro Naranja. Posteriormente, tras una revisión generalmente mínima, la FDA publica esta información, que puede ayudar a los patrocinadores de medicamentos genéricos a determinar cuándo solicitar que la FDA apruebe el producto que desean comercializar.

La inclusión de patentes en el Libro Naranja también puede ayudar a los patrocinadores de marcas a enfrentarse a la competencia genérica, pues proporciona tiempo adicional para resolver disputas de patentes antes de que un producto genérico ingrese al mercado. Algunas investigaciones han planteado dudas por si ciertas prácticas de patentes pueden retrasar la competencia genérica, especialmente cuando se trata de productos que combinan un medicamento y un dispositivo, conocidos como productos combinados de medicamento y dispositivo.

Las partes interesadas que entrevistó la GAO ofrecieron diferentes puntos de vista sobre cómo las listas de patentes del Libro Naranja pueden afectar la entrada de productos combinados de medicamentos genéricos y dispositivos al mercado estadounidense, y el papel de la FDA en monitorear las listas de patentes.

- **Efecto en la entrada de genéricos al mercado.** Las 15 partes interesadas entrevistadas por la GAO coincidieron en que el Libro Naranja puede ayudar a los patrocinadores de medicamentos genéricos a identificar patentes relevantes para tomar decisiones sobre el desarrollo de productos. Sin embargo, no hubo consenso sobre si la información sobre las patentes que figura en el Libro Naranja puede retrasar la entrada en el mercado de productos genéricos que combinan medicamentos y dispositivos. Algunas partes interesadas y la investigación sugirieron que otros factores, como el que los patrocinadores de marcas pueden obtener patentes haciendo cambios menores en un producto, que podrían tener un mayor impacto en su entrada al mercado.

- **El papel de la FDA en el monitoreo del Libro Naranja.** Trece de las 15 partes interesadas con las que habló la GAO comentaron sobre el papel de la FDA en la supervisión del Libro Naranja. De estas 13, seis declararon que lo que está haciendo la FDA es suficiente y no debería hacer otra evaluación de las patentes en el Libro Naranja para determinar su validez o calidad. Los otros siete declararon que la FDA debería tener un papel más activo para garantizar que la información sobre las patentes que figura en el Libro Naranja

cumpla con los requisitos de listado, por ejemplo, mediante la revisión sustancial del alcance de la patente para garantizar que las patentes cumplan con los requisitos de listado.

- **Propuestas para mejorar las listas de patentes.** Las partes interesadas identificaron 13 propuestas diferentes. Entre otras cosas, 13 de las 15 partes interesadas dijeron que sería útil que la FDA aclarara qué patentes relacionadas con dispositivos deberían incluirse en el Libro Naranja. Sin embargo, identificaron criterios muy variados para determinar las patentes de los dispositivos que se deberían incluir en la lista.

La FDA planea establecer un grupo de trabajo multidisciplinario para evaluar si se necesita mayor claridad con respecto a la información de patentes que hay que incluir en el Libro Naranja. Los funcionarios de la FDA dijeron que la falta de recursos les había impedido desarrollar cronogramas para los grupos de trabajo o identificar a sus miembros, y que esperaban tomar estas decisiones pronto.

El Departamento de Salud y Servicios Humanos proporcionó comentarios técnicos sobre una copia preliminar de este informe, que la GAO incorporó al documento final.

¿Por qué la GAO realizó este estudio?

El proceso de desarrollo y comercialización de un nuevo fármaco puede ser demorado y costoso. La protección por patentes de los medicamentos nuevos ofrece oportunidades para que los patrocinadores recuperen sus costos, al limitar la competencia por períodos de tiempo específicos. Si bien estas protecciones pueden alentar la investigación y el desarrollo de terapias innovadoras, también pueden aumentar los costos para los consumidores y los seguros de salud, ya que mantienen a las alternativas más baratas fuera del mercado. EE UU ha establecido políticas que proporcionan incentivos para desarrollar nuevos medicamentos de marca y, al mismo tiempo, generan oportunidades para que una vez que vencen las patentes correspondientes o se resuelven las disputas de patentes otras empresas fabriquen genéricos, que generalmente son menos costosos.

La Ley de Transparencia del Libro Naranja de 2020 incluye una disposición que permite que la GAO revise las listas de patentes para productos que combinan medicamentos y dispositivos, incluyendo lo que significan estas listas para los productos genéricos. En este informe, la GAO describe los puntos de vista de las partes interesadas sobre (1) cómo las listas de patentes del Libro Naranja afectan la entrada en el mercado de los productos genéricos que combinan medicamentos y dispositivos; (2) el papel de la FDA en la supervisión del Libro Naranja y (3) propuestas para mejorar las listas de patentes del Libro Naranja.

La GAO analizó la documentación de la FDA, revisó la literatura publicada y entrevistó a funcionarios de agencias federales y 15 partes interesadas, incluyendo expertos, representantes de empresas de medicamentos genéricos y de marca, y grupos que representan los intereses de los pacientes.

Fabricación de medicamentos: La FDA debe evaluar a fondo sus esfuerzos para fomentar la innovación*(Drug Manufacturing: FDA Should Fully Assess Its Efforts to Encourage Innovation)*

GAO-23-105650

GAO, 10 de marzo de 2023.

<https://www.gao.gov/products/gao-23-105650>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Economía, Acceso y Precios 2023; 23(2)*

Tags: vulnerabilidades en la cadena de suministro médico, proceso fabricación avanzado, GAO, industria farmacéutica en EE UU, innovación en la fabricación farmacéutica

Lo que encontró la Oficina de Rendición de Cuentas del Gobierno de EE UU (U.S. Government Accountability Office (GAO))

La pandemia por covid-19 reveló vulnerabilidades en la cadena de suministro médico, que condujeron a la escasez de medicamentos. La FDA ha puesto de relieve la fabricación avanzada —tecnologías innovadoras que mejoran la calidad del producto y la ejecución del proceso— como una forma de mejorar la resistencia de la cadena de suministro. Sin embargo, hasta la fecha en que se redactó este informe, pocos medicamentos se habían fabricado con este método.

La FDA tiene tres programas centrados en aumentar la fabricación avanzada de medicamentos relacionadas con (1) la participación de la industria, (2) la política pública y las guías, y (3) la investigación. Durante la pandemia por covid-19, la FDA hizo uso de su programa de participación de la industria para aprobar dos medicamentos para el tratamiento de una complicación del covid-19, que se hacen utilizando tecnología de fabricación avanzada. La GAO encontró, sin embargo, que la FDA carece de información sobre el grado en que la participación de la industria y los programas de política pública y guías fomentan la adopción de fabricación avanzada. Esto se debe a que la FDA no ha documentado y finalizado los objetivos de desempeño —definiendo las medidas de desempeño y lo que se espera lograr con estos programas— para evaluar periódicamente los avances de la agencia para alcanzar estos objetivos. La adopción de estas medidas ayudaría a la FDA a tomar decisiones basadas en la gestión de programas, incluyendo la distribución de recursos limitados.

Las 15 partes interesadas del sector industrial entrevistadas por la GAO señalaron que los retos de regulación contribuían a la incertidumbre sobre cuándo se aprobaría un medicamento creado mediante fabricación avanzada —y si se aprobaría—. Esta incertidumbre debilita los argumentos comerciales a favor de la fabricación avanzada y contribuye a su lenta adopción. Por ejemplo, según las partes interesadas, el desconocimiento de la fabricación avanzada por parte del personal de revisión de solicitudes de la FDA puede provocar retrasos en la aprobación.

La FDA ha tomado medidas para hacer frente a los retos regulatorios, incluyendo el uso de su programa de participación de la industria para proporcionar oportunidades a las empresas para discutir las nuevas tecnologías con la FDA, y su programa de investigación para familiarizar al personal con las tecnologías avanzadas, como por ejemplo a través de una capacitación anual sobre la impresión 3D.

Por qué la GAO ha realizado este estudio

La FDA —una agencia del Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS)— es responsable de garantizar que los medicamentos comercializados en EE UU sean seguros y eficaces. La agencia también desempeña un papel en el apoyo a la innovación en la fabricación. La GAO ha informado anteriormente sobre los retos a los que se ha enfrentado la FDA al supervisar la cadena de suministro de medicamentos y las deficiencias en la preparación y respuesta de la FDA, y otras entidades de Salud y Servicios Humanos, ante emergencias de salud pública. Por ello, la GAO ha designado a ambas como áreas de alto riesgo.

La Ley CARES (Ley de ayuda, alivio y seguridad económica por coronavirus) incluye una estipulación para que la GAO informe sobre la respuesta federal a la pandemia. Este informe (1) analiza los programas de la FDA para apoyar la fabricación avanzada, incluyendo la respuesta a la pandemia por covid-19. Además, (2) describe las perspectivas de las partes interesadas sobre los retos regulatorios para aumentar el uso de la fabricación avanzada de medicamentos y (3) describe las acciones de la FDA para hacer frente a los desafíos y aumentar el uso de la fabricación avanzada. Para este trabajo, la GAO revisó los documentos de la FDA, las estrategias nacionales para mejorar la resistencia de la cadena de suministro y entrevistó a la FDA y a 15 partes interesadas de la industria farmacéutica, incluyendo a las empresas con medicamentos aprobados y a las que solicitaban la aprobación.

Recomendaciones

La GAO recomienda que la FDA documente y finalice los objetivos y medidas de desempeño relacionados con sus programas de fabricación avanzada y que evalúe periódicamente el progreso del programa. El Departamento de Salud y Servicios Humanos estuvo de acuerdo con esta recomendación.

Desempeño de las razones de notificación proporcional subagrupadas en el sistema de notificación de eventos adversos de la FDA. (*Performance of subgrouped proportional reporting ratios in the US Food and Drug Administration (FDA) adverse event reporting system*).

Dauner DG, Zhang R, Adam TJ, Leal E, Heitlage V, Farley JF.
Expert Opin Drug Saf. 2023 Mar 7:1-9. doi: 10.1080/14740338.2023.2182289.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36800190/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)*

Tags: detección de señales de seguridad, Medwatch, FDA

especificidad, precisión y estadística c (o estadística de concordancia).

Resumen

Antecedentes: Muchos algoritmos de detección de señales dan la misma importancia a la información de todos los productos y pacientes, lo que puede enmascarar señales o identificar a los falsos positivos como posibles señales. El análisis por subgrupos puede ayudar a corregir esta situación.

Diseño y métodos de investigación: Se utilizaron los archivos disponibles públicamente de los informes trimestrales del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA, para el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2015 y el 30 de septiembre de 2017. Se comparó el análisis de la proporción de informes proporcionales (PIP) subagrupados por edad, sexo, tipo de informe de evento adverso a medicamentos, gravedad del evento adverso o informante con el análisis de la proporción de informes proporcionales cruda, utilizando sensibilidad,

Resultados: La subagrupación identificó más señales que el análisis bruto: los subgrupos por edad (n = 78, aumento del 34,5%), sexo (n = 67, aumento del 15,5%) y notificador (n = 64, aumento del 10,3%). La subagrupación por edad o sexo aumentó tanto la sensibilidad como la precisión. La subagrupación por tipo de notificación o gravedad dio lugar a menos señales (n = 50, -13,8% en ambos casos). Los análisis subagrupados presentaron valores de estadístico c más elevados, siendo el de la edad el más alto (0,468).

Conclusiones: El subagrupar por edad o sexo produjo más señales con mayor sensibilidad y precisión que el análisis PIP crudo. La subagrupación por estas variables puede desenmascarar asociaciones que podrían ser importantes.

La FDA emite una guía preliminar para mejorar los ensayos clínicos oncológicos para la aprobación acelerada de terapias FDA, 24 de marzo de 2023

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-emite-una-guia-preliminar-destinada-mejorar-los-ensayos-clinicos-oncologicos-para-aprobacion>

Hoy, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) emitió una guía preliminar, Consideraciones de Ensayos Clínicos para Respaldo la Aprobación Acelerada de Terapias Oncológicas [1], con respecto a las consideraciones de diseño de los ensayos clínicos para respaldar las solicitudes de aprobación acelerada. La vía de aprobación acelerada se utiliza comúnmente para la aprobación de medicamentos oncológicos, en parte debido a la naturaleza grave y potencialmente mortal del cáncer, y debido a los criterios de valoración clínicos intermedios disponibles que predicen la probabilidad de un beneficio clínico.

“El programa de Aprobación Acelerada de la FDA ha proporcionado a los pacientes con cáncer acceso más temprano a tratamientos novedosos que pueden cambiar la práctica”, dijo el Dr. Richard Pazdur, director del Centro de Excelencia en Oncología de la Administración de Alimentos y Medicamentos. “La guía preliminar de hoy proporciona recomendaciones a los patrocinadores para diseñar ensayos clínicos para dar respaldo a la aprobación acelerada. La construcción de calidad y eficiencia en el diseño de ensayos clínicos oncológicos es un componente crucial para proporcionar el máximo beneficio a las personas que viven con cáncer”.

La guía preliminar analiza el diseño de los ensayos clínicos y las formas de mejorar los datos disponibles en el momento de la aprobación acelerada, así como reducir la incertidumbre clínica para los pacientes al iniciar estudios confirmatorios posteriores a la comercialización de manera oportuna. Específicamente, el

borrador de la guía aborda el diseño, la realización y el análisis de los datos a través de dos enfoques de ensayos clínicos aleatorizados: la realización de dos ensayos clínicos controlados aleatorizados por separado o el uso de un ensayo tanto para la aprobación acelerada como para verificar el beneficio clínico. El borrador de la guía también ofrece consideraciones para que los patrocinadores determinen la idoneidad de los estudios de grupo único para dar respaldo a una solicitud.

En el caso de los medicamentos con aprobación acelerada, se han requerido ensayos confirmatorios posteriores a la comercialización para verificar y describir el beneficio clínico previsto. La guía preliminar analiza una posible ventaja de los ensayos clínicos aleatorizados, en comparación con los ensayos de un solo grupo, al destacar que el uso del enfoque de un ensayo, en los casos adecuados, puede no requerir ensayos clínicos por separado, porque el seguimiento a más largo plazo en el mismo ensayo podría cumplir con un requisito posterior a la comercialización para verificar el beneficio clínico. Además, los ensayos confirmatorios que están en curso al momento de la aprobación acelerada tienen más probabilidades de dar lugar a una verificación oportuna del beneficio clínico, lo que minimiza el período de incertidumbre para los pacientes.

En un comentario en el *New England Journal of Medicine* de 2022 [2], el personal del Centro de Excelencia en Oncología describió los conceptos incluidos y ampliados en el borrador de la guía. El Centro de Excelencia en Oncología también ha lanzado Project Confirm [3], como una iniciativa que promueve

la transparencia de los resultados relacionados con la aprobación acelerada para indicaciones oncológicas y fomenta el debate y la investigación sobre el programa de aprobación acelerada. El proyecto desarrolló una base de datos de búsqueda con información sobre el estado de todas las aprobaciones aceleradas de oncología, un modelo que luego fue adoptado por el Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA para todas las aprobaciones aceleradas.

La FDA emite borrador de guía para evitar el desabastecimiento

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)

Tags: desabastecimiento de medicamentos, prevenir el desabastecimiento,

La FDA espera que su último borrador de guía permita que los fabricantes informen más oportunamente sobre posibles desabastecimientos de medicamentos e ingredientes farmacéuticos activos (IFA o active pharmaceutical ingredient API- en inglés).

La Ley exige a los fabricantes que notifiquen a la agencia la interrupción o interrupción del suministro de un producto o un API. La guía especifica quién debe ponerse en contacto con la FDA en caso de interrupción y qué productos requieren notificación.

Los fabricantes deben notificar a la FDA con al menos seis meses de antelación de una interrupción definitiva o de una

Referencias

1. FDA. Clinical Trial Considerations To Support Accelerated Approval of Oncology Therapeutics; Draft Guidance for Industry; Availability. 27 de marzo de 2023 <https://www.federalregister.gov/documents/2023/03/27/2023-05910/clinical-trial-considerations-to-support-accelerated-approval-of-oncology-therapeutics-draft>
2. Fashoyin-Aje LA, Mehta GU, Beaver JA, Pazdur R. The On- and Off-Ramps of Oncology Accelerated Approval. N Engl J Med. 2022 Oct 20;387(16):1439-1442. doi: 10.1056/NEJMp2208954. Epub 2022 Sep 21. PMID: 36129992.
3. FDA. Project Confirm. <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/project-confirm>

interrupción que pueda provocar una escasez en el suministro del producto. Si no es posible avisar con seis meses de antelación, se debe notificar a la FDA "tan pronto como sea posible". Estas notificaciones se deben basar únicamente en la capacidad de suministro del fabricante que entrega la información, no debe incluir la capacidad de suministro de otros productores ni la demanda del mercado.

La guía también indica a la información específica sobre el producto o API que deben incluir al presentar la solicitud a la FDA.

Fuente Original

1. Patchen, Tyler. FDA issues draft guidance aimed at curbing manufacturing shortages. Endpoints, 5 de abril de 2023 <https://endpts.com/fda-issues-draft-guidance-aimed-at-curbing-manufacturing-shortages/>

Guía de la FDA para gestionar las investigaciones pediátricas que los CEI no pueden aprobar en EE UU

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2023; 26 (2)

Tags: regulación de ensayos clínicos pediátricos, OHRP, protocolos que no aprueban los CEI, limitaciones de los CEI, protocolos que debe aprobar la FDA o la OHRP

Regulatory News [1] informa que, a finales de marzo de 2023, la FDA publicó un borrador de guía [2] para informar a los patrocinadores y a los comités de ética en la investigación (CEI) sobre el proceso de remisión de las investigaciones pediátricas cuando normalmente los CEI no aprobarían dichas investigaciones. En tales casos, un CEI puede remitir el estudio a la FDA o a la Oficina de Protección de la Investigación en Seres Humanos (OHRP) del Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS).

Realizar ensayos clínicos pediátricos es delicado. En general, si un ensayo supone un riesgo significativo para un paciente, un CEI debe supervisar el estudio para garantizar que se tienen en cuenta los intereses de los pacientes.

La investigación en seres humanos que supervisa el HHS y la FDA se rige por la normativa que figura en 45 CFR (Code of Federal Regulations) parte 46, subparte D, y 21 CFR parte 50,

subparte D, respectivamente, que en conjunto se denominan "subparte D". Estas normas garantizan que la investigación no implique un riesgo superior al mínimo o, si el riesgo es superior al mínimo, se tenga la "perspectiva de que aportará un beneficio directo a los sujetos individuales" o "conocimientos generalizables sobre la enfermedad o afección de los sujetos".

Si el estudio propuesto, en el que participan niños, no cumple estos requisitos, la FDA dice que la investigación se puede llevar a cabo si un CEI "considera que la investigación representa una oportunidad razonable para avanzar en la comprensión, prevención o alivio de un problema grave que afecte la salud y el bienestar de los niños", y el comisionado de la FDA o el secretario del HHS consulta con expertos en la materia y ofrece la oportunidad de recibir comentarios públicos, y determina que el estudio cumple los requisitos de la subparte D o varias condiciones adicionales. Estas condiciones incluyen que la investigación "represente una oportunidad razonable para avanzar en la comprensión, prevención o alivio de un problema grave que afecte la salud o el bienestar de los niños"; se lleve a cabo respetando principios éticos sólidos; e incluya disposiciones

adecuadas para solicitar el consentimiento de los niños y el permiso de sus padres o tutores.

Los criterios para esta revisión se encuentran en 21 CFR 50.54 y 45 CFR 46.407. "Un CEI puede remitir una investigación en la que participen niños a la FDA y/o a la OHRP para su revisión [conforme a la normativa], según corresponda", indica la guía. "Independientemente de la agencia a la que se presente la solicitud, tanto la FDA como la OHRP tienen la intención de consultarse mutuamente sobre cualquier remisión recibida [en virtud de sus respectivos reglamentos] para asegurarse de que se ha notificado a la agencia apropiada y determinar si hay que hacer una revisión conjunta (es decir, si ambas, la FDA y la OHRP deben hacer una revisión)".

El borrador de la guía explica el proceso para determinar si la FDA, la OHRP o ambas tienen jurisdicción sobre un estudio concreto, el proceso de revisión y aceptación de remisiones, y ofrece recomendaciones para preparar la reunión con el Comité Asesor Pediátrico (PAC) y con el Subcomité de Ética Pediátrica (PES) o la reunión del Panel de Expertos de la OHRP; también ofrece información relativa a la determinación final que emita cualquiera de las dos agencias.

La guía también explica las diferencias de proceso cuando la FDA y la OHRP hacen una revisión conjunta, ofrece información adicional para los casos en que la investigación se realice en

múltiples centros, y describe el proceso de revisión abreviado para estudios similares a los que se han considerado en reuniones previas del PAC/PES o del panel de expertos.

En septiembre de 2022, la FDA también publicó una guía sobre la extrapolación de datos de adultos a poblaciones pediátricas, y otra sobre cuestiones éticas y fisiológicas que los patrocinadores deben tener en cuenta al planificar la realización de estudios de farmacología clínica con productos pediátricos.

En octubre de 2022, la FDA publicó una guía describiendo cómo los patrocinadores pueden medir el crecimiento pediátrico de forma coherente en los ensayos clínicos con fármacos para tratar tanto enfermedades raras como frecuentes.

Fuente Original

1. Al-Faruque, Ferdous. Guidance details review process for pediatric research not approvable by an IRB. *Regulatory News*. 3 April 2023 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/4/guidance-details-review-process-for-pediatric-rese>

Referencia

2. FDA. Research Involving Children as Subjects and Not Otherwise Approvable by an IRB: Process for Referrals to FDA and OHRP Guidance for Institutional Review Boards, Institutions, Investigators, and Sponsors <https://www.fda.gov/media/166731/download>

La FDA concluye que los marcos regulatorios existentes para alimentos y suplementos no son apropiados para el cannabidiol, trabajará con el Congreso en una nueva forma de proceder

FDA, 26 de enero de 2023

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-concluye-que-los-marcos-regulatorios-existentes-para-alimentos-y-suplementos-no-son>

Teniendo en cuenta el creciente mercado de productos de cannabidiol (CBD), la FDA convocó a un grupo de trabajo interno de alto nivel para explorar posibles rutas reglamentarias para los productos de CBD. Hoy anunciamos que después de una cuidadosa revisión, la FDA concluyó que se necesita una nueva ruta reglamentaria para el CBD que equilibre el deseo de las personas de acceder a los productos de CBD con la vigilancia normativa necesaria para la gestión de riesgos. La agencia está dispuesta a trabajar con el Congreso en este asunto. Hoy, también denegamos tres peticiones de ciudadanos que solicitaron a la agencia que llevara a cabo la elaboración de normas para permitir la comercialización de productos de CBD como suplementos nutricionales.

El uso de CBD plantea varios problemas de inocuidad, especialmente con el uso a largo plazo. Los estudios han demostrado el potencial de daño al hígado, las interacciones con ciertos medicamentos y el posible daño al sistema reproductivo masculino. La exposición al CBD también es preocupante cuando se trata de ciertas poblaciones vulnerables, como los niños y las embarazadas.

Una nueva ruta reglamentaria beneficiaría a los consumidores al brindar salvaguardas y vigilancia para administrar y minimizar los riesgos relacionados con los productos de CBD. Algunas herramientas de gestión de riesgos podrían incluir etiquetas claras, prevención de contaminantes, límites de contenido de

CBD y medidas, como la edad mínima de compra, para mitigar el riesgo de ingestión por parte de los niños. Además, una nueva ruta podría proporcionar acceso y vigilancia para ciertos productos que contienen CBD para animales.

Las autoridades de alimentos y suplementos nutricionales existentes de la FDA solo brindan herramientas limitadas para controlar muchos de los riesgos asociados con los productos de CBD. Según la ley, cualquier sustancia, incluido el CBD, tiene que cumplir con normas de inocuidad específicas para ser comercializada legalmente como suplemento nutricional o aditivo para alimentos.

El grupo de trabajo, que presido, ha examinado de cerca los estudios relacionados con el medicamento a base de CBD Epidiolex, ha publicado bibliografía científica [1], información presentada a un expediente público [2], así como estudios realizados y encargados por la agencia. Dada la evidencia disponible, no está claro cómo los productos de CBD podrían cumplir con las normas de inocuidad para suplementos nutricionales o aditivos para alimentos. Por ejemplo, no hemos encontrado evidencia adecuada para determinar cuánto CBD se puede consumir y durante cuánto tiempo antes de causar daño. Por lo tanto, no tenemos la intención de fomentar la elaboración de normas que permitan el uso de CBD en suplementos nutricionales o alimentos convencionales.

El CBD también presenta riesgos para los animales, y las personas podrían estar expuestas sin saberlo al CBD a través de la carne, la leche y los huevos de animales alimentados con CBD. Debido a que no resulta evidente cómo los productos de CBD podrían cumplir con la norma de inocuidad para las sustancias en los alimentos para animales, tampoco tenemos la intención de fomentar la elaboración de normas que permitan el uso de CBD en dichos alimentos. Una nueva ruta reglamentaria podría proporcionar acceso y vigilancia para ciertos productos que contienen CBD para animales.

La FDA continuará tomando medidas contra el CBD y otros productos derivados del cannabis para proteger a la población, en

coordinación con los colaboradores estatales en materia de reglamentación, cuando corresponda. Seguiremos siendo diligentes en el monitoreo del mercado, identificando los productos que presentan riesgos y actuando en el marco de nuestra autoridad. La FDA espera trabajar con el Congreso para desarrollar una estrategia interinstitucional para la regularización de estos productos para proteger la salud y la seguridad del público.

Referencias

1. <https://www.fda.gov/media/152317/download>
2. <https://www.regulations.gov/docket/FDA-2019-N-1482>

Guía de la FDA para investigar con cannabis

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)

Tags: guía para investigar con cannabis, THC, delta-9 tetrahidrocannabinol, sustancias controladas, NIDA, abuso de drogas, Consejo Internacional de Armonización

Según ha publicado Regulatory News [1], la FDA ha publicado una guía dirigida a la industria y a los investigadores para realizar ensayos clínicos de medicamentos que contienen cannabis o compuestos derivados del cannabis sin incumplir la ley federal.

Esa nota dice que, según La ley Agrícola de 2018, el cáñamo con baja concentración de cannabis (una concentración de delta-9 tetrahidrocannabinol (THC) no superior al 0,3% en peso seco) ya no se considera marihuana y deja de ser una sustancia ilegal según la Ley de Sustancias Controladas (CSA). También significa que estos productos ya no son competencia de la Agencia Antidroga, que regula las sustancias controladas.

La FDA había publicado un borrador de guía en julio de 2020, y "*Los cambios del borrador a la guía final incluyen la aclaración de las fuentes de cannabis para la investigación clínica (incluidas las fuentes de la Lista I), la adición de recursos que explican las expectativas para las solicitudes de nuevos fármacos en investigación (IND) en las diversas etapas de desarrollo de fármacos, y orientaciones sobre las consideraciones de calidad para IND*", dijo la FDA al anunciar la guía final.

En la guía, la agencia enumera recursos en su sitio web y hace referencia a guías anteriores con las que los patrocinadores de medicamentos deben familiarizarse cuando desarrollen un medicamento que incluya cannabis.

La guía final señala que el Programa de Suministro de Medicamentos (DSP) del Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas (NIDA) a través de la Universidad de Mississippi ya no es la única fuente legal a nivel federal para el cannabis con un

nivel de THC delta-9 superior al 0,3%, pues la DEA (*Drug Enforcement Administration*) ha autorizado otras fuentes de materiales de cannabis de la Lista I y las ha publicado en su página web. "*Los patrocinadores pueden encontrar las regulaciones de la DEA para la importación de sustancias controladas en 21 CFR 1312*". Los patrocinadores e investigadores deben dirigir sus preguntas sobre la producción y abastecimiento de cannabis a la DEA, y deben confirmar con la agencia todos los requisitos aplicables a su protocolo de investigación.

Una consideración clave para la FDA es la calidad y consistencia de la fuente de cannabis que los patrocinadores utilizan para desarrollar un medicamento en investigación. La agencia quiere que los patrocinadores proporcionen una caracterización adecuada del cannabis y de los compuestos derivados del cannabis, y que realicen una gama completa de pruebas de calidad (incluyendo las que enumera la Farmacopea de EE UU).

La FDA advierte que el cáñamo con una concentración de THC superior al 0,3% utilizado para investigación médica debe cumplir los requisitos de la CSA y la DEA.

La guía también menciona las guías pertinentes del Consejo Internacional de Armonización (ICH) y de la FDA y otras consideraciones para los dispositivos que se utilizan en combinación con un medicamento derivados del cannabis.

Referencia

1. Al-Faruque F. FDA finalizes guidance on cannabis clinical research. Regulatory News, 23 January 2023

Guía <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cannabis-and-cannabis-derived-compounds-quality-considerations-clinical-research-guidance-industry>

Califf: El sistema actual de generación de evidencias en la investigación clínica necesita una renovación*(Califf: Current evidence generation system in clinical research needs an overhaul)*

Jeff Craven

*Regulatory News, 24 de enero de 2023*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (2)***Tags: medicina basada en evidencia, generar evidencia clínica, FDA, Califf, efectos indeseables de medicamentos, diana terapéutica, participación de pacientes en investigación, involucrar a médicos en investigación**

La investigación clínica en los EE UU necesita una renovación para optimizar los resultados en salud, de forma que estén a la altura de los avances de la ciencia biomédica, según una reciente perspectiva redactada por Robert M. Califf, Comisionado de la FDA de los EE UU, y publicada en la revista *Clinical Trials*.

"La ciencia y la tecnología biomédicas atraviesan un período notable de descubrimiento y desarrollo, impulsado en gran parte por las innovaciones de científicos e ingenieros estadounidenses. Lamentablemente, estos avances no se están traduciendo en mejores resultados en la salud de los pacientes y consumidores estadounidenses", escribió Califf en el documento. "Sin embargo, si se apoya en políticas e inversiones eficaces, la intersección de los descubrimientos en ciencia biomédica, tecnología y comunicación tiene el potencial de marcar el comienzo de una nueva era de mejor salud para EE UU y el mundo".

El contraste entre los resultados en materia de salud en EE UU y en otros países es muy marcado y "no está uniformemente distribuido", con disparidades en los resultados en salud en términos de raza, etnia, sexo y género, escribió Califf. Los factores sociales determinantes de la salud, como la situación socioeconómica, la vivienda, la geografía y la situación laboral, también contribuyen a unos resultados negativos en este ámbito. Como consecuencia, la esperanza de vida puede variar en el país por hasta 20 años o más, señaló.

Estos problemas se ven agravados por el índice de fracaso en los productos médicos, que pueden deberse a "efectos no deseados, a la incapacidad de alcanzar eficazmente la diana terapéutica o a efectos deficientes sobre la salud, a pesar de alcanzarla", así como a problemas de diseño o ingeniería. Aunque el sistema actual de precomercialización impide que la mayoría de los productos que no superan las exigencias lleguen al mercado, el proceso es costoso, explica Califf. "El elevado índice de fracaso de los propios productos sugiere que necesitamos un sistema más eficiente que permita más 'tiros a la diana' para desarrollar nuevos productos efectivos".

Califf explicó a grandes rasgos las áreas en las que un nuevo sistema de generación de evidencias podría solucionar estos problemas. Entre las áreas específicas de mejora se incluyen una

mejor integración de datos de alta calidad procedentes de ensayos clínicos, historias clínicas electrónicas y dispositivos/sensores portátiles; centrar las operaciones de investigación clínica para implicar a pacientes y médicos clínicos de primera línea; y crear un sistema de intercambio responsable de datos con constructos éticos.

Una base común de datos, en lugar de un sistema disgregado, podría aumentar el valor de la generación de evidencias y propiciar mejores resultados para los pacientes. "Cerrar la enorme brecha entre lo que necesitamos saber para la práctica basada en la evidencia y lo que realmente sabemos tiene el potencial de permitir grandes mejoras en el estado de salud", escribió Califf.

Además, la FDA puede colaborar con las partes interesadas en el mercado para lograr reformas en las áreas en las que tiene autoridad, según Califf, aunque no profundizó sobre cómo podría lograrse.

"Dada la tremenda escasez de evidencia necesaria para orientar intervenciones óptimas de salud, aunada a las incompetencias sistémicas y al aumento de los costes, la necesidad de un cambio estructural y un reajuste es obvia", escribió. "Los grandes vacíos en el espacio posterior a la comercialización, donde la FDA suele tener menos influencia directa en la generación de evidencias, requerirán la colaboración de múltiples sectores".

En la fase postcomercialización, la FDA puede ayudar a crear un sistema de generación de evidencias añadiendo en su declaración de objetivos aspectos como "garantizar la inocuidad, eficacia y seguridad de los medicamentos de uso humano y veterinario, de los productos biológicos y de dispositivos médicos" y "ayudar al público a obtener la información precisa y con la base científica que necesita para utilizar productos médicos y alimentos con el fin de mantener y mejorar su salud", señaló Califf.

"La FDA está interesada en un mejor sistema de generación de evidencia que vaya mucho más allá de la fase previa a la comercialización", escribió. "Desarrollar un sistema de este tipo requerirá la acción coordinada en todo el proyecto de investigación clínica".

Referencias

1. Califf RM. Now is the time to fix the evidence generation system. *Clinical Trials*. 2023;20(1):3-12. doi:10.1177/17407745221147689

Funcionarios de la FDA de alto nivel que dejan la agencia

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)***Tags: puertas giratorias en la agencia reguladora, renuncia de funcionarios de la FDA, puerta giratoria en la FDA**

Billy Dunn deja su puesto al frente del equipo de neurociencias de la FDA tras 18 años de carrera, en los que ha participado en la controvertida aprobación acelerada de Aduhelm, el medicamento de Biogen contra el Alzheimer, informa FiercePharma [1].

Dunn fue acusado de mantener una relación demasiado cordial con Biogen. Un informe del Congreso publicado a finales de 2022 detallaba una relación calificada de "inapropiada" y "atípica" entre Biogen y la FDA que condujo a la aprobación acelerada de Aduhelm. Entre los detalles del informe estaba que la FDA y Biogen trabajaron juntos en los documentos informativos de la compañía antes de las reuniones críticas con los asesores de la FDA. Algunas partes de los documentos de Biogen fueron redactadas por la FDA. El informe reveló una reunión extraoficial entre Dunn y el entonces director científico de Biogen, Al Sandrock, en un congreso de neurología celebrado en Filadelfia, que podría haber sido contraria a la política de la FDA.

Hace poco más de un año, el subdirector de la oficina, Eric Bastings, dejó su puesto para asumir un cargo ejecutivo en Ionis Pharmaceuticals. Ambos serán sustituidos por la Dra. Teresa Buracchio.

El equipo de neurociencia de la FDA ha participado últimamente en varias decisiones reguladoras de gran repercusión, además de Aduhelm. Leqembi, de Eisai, obtuvo recientemente la aprobación acelerada para tratar el Alzheimer, y Amylyx convenció a los reguladores de que su fármaco contra la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) merecía luz verde tras una segunda reunión con asesores de la FDA. La FDA también se negó recientemente a conceder la aprobación acelerada a donanemab, el candidato de

Eli Lilly contra el Alzheimer, a la espera de que la empresa presente los datos de la fase 3 y solicite la aprobación completa.

Por otra parte, Endpoints [2] informa que una empresa emergente con sede en San Diego (Treeline Biosciences) acaba de contratar a Julia Beaver, tras casi 10 años con la agencia. Recientemente subdirectora en funciones de la Oficina de Enfermedades Oncológicas, un escalón por debajo del jefe de oncología de la FDA (Pazur)

La empresa, que cuenta con 130 empleados y más de 700 millones de dólares de financiación, está dirigida por Jeffrey Engelman, antiguo director de oncología de Novartis Institutes for BioMedical Research.

Beaver y Pazdur inauguraron una nueva era para los medicamentos contra el cáncer, con aprobaciones más rápidas y nuevos proyectos piloto que otras divisiones de la FDA toman como ejemplo.

Fuentes Originales

1. Bayer, Max. Dunn with the FDA: Head of agency's neuroscience unit to depart. FierceBioetch, Feb 27, 2023 <https://www.fiercebiotech.com/biotech/dunn-fda-head-neuroscience-unit-depart>
2. Brennan, Zachary. FDA's No. 2 oncology official departs for biotech startup. Endpoints, 17 de febrero de 2023 <https://endpts.com/fdas-no-2-oncology-official-departs-for-biotech-startup/>

Asia y Oceanía

India destinará US\$79,6 millones a reforzar el sistema de regulación de medicamentos

(India to spend \$79.6 million to strengthen drug regulatory system)

Reuters, 3 de febrero de 2023

<https://www.reuters.com/world/india/india-spend-796-million-strengthen-drug-regulatory-system-2023-02-03/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)*

Tags: regulación de medicamentos, gestión de riesgos de los medicamentos, medicamentos de calidad, medicamentos falsificados, la farmacia del mundo, medicamentos contaminados, muertes por consumo de medicamentos

Según anunció el viernes el ministro de salud de India, el país gastará US\$79,6 millones en fortalecer su sistema de regulación de medicamentos, después de que la OMS expresara su preocupación por si los jarabes para la tos producidos en India estaban vinculados a la muerte de 89 niños en dos países.

India es conocida como la "farmacia del mundo" y sus exportaciones de productos farmacéuticos se han más que duplicado en la última década, hasta alcanzar los US\$24.500 millones en 2021-22. La muerte de al menos 70 niños en Gambia y 19 en Uzbekistán el año pasado hicieron mella en su imagen [1,2].

Los datos gubernamentales que Mansukh Mandaviya, ministro de salud, compartió el viernes mostraban que de las casi 89.000 muestras de medicamentos analizados por los estados y territorios en 2021-22, más de 2.500 no alcanzaron los estándares y cerca de 380 fueron declarados espurios o adulterados.

Mandaviya informó que el gobierno federal había asignado fondos a su ministerio para tomar medidas, incluyendo la creación de nuevos laboratorios de análisis de medicamentos y la actualización de los existentes.

El Ministro declaró por escrito en respuesta a una pregunta del Parlamento: "El gobierno ha adoptado diversas medidas reguladoras para garantizar la calidad de los medicamentos en el país".

No está claro cuándo se proporcionarán los fondos, ni cómo se utilizarán. El Ministerio de Salud no respondió de inmediato a la solicitud de aclaraciones de Reuters.

El mes pasado, la OMS pidió una "acción inmediata y concertada" para proteger a los niños de los medicamentos contaminados [3].

La OMS, la FDA y otras agencias reguladoras extranjeras han iniciado una investigación sobre el origen de los jarabes para la tos que estaban contaminados y que han matado a más de 300 niños en África y Asia [4].

Las empresas cuyos jarabes se han relacionado con la muerte de los niños han negado que sus productos estuvieran contaminados

o se han negado a hacer comentarios mientras duran las investigaciones.

En el caso de Gambia, los inspectores del gobierno indio no detectaron contaminación en las muestras del jarabe vinculado a la muerte de los niños.

(US\$1 = 81,8690 rupias indias)

Referencias

1. Mcallister, E. Gambia lawmakers say Maiden to blame for child kidney injury deaths. *Reuters*, 20 de diciembre, 2022.

- <https://www.reuters.com/world/africa/gambia-lawmakers-say-maiden-blame-child-kidney-injury-deaths-2022-12-20/>
2. Patel, S., Mukhammadsharif, Mamatkulov. India suspends cough syrup maker's production after Uzbekistan deaths. *Reuters*, 30 de diciembre, 2022. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/indian-maker-cough-syrup-linked-uzbekistan-deaths-halts-production-2022-12-30/>
3. Rigby, J. WHO urges 'immediate action' after cough syrup deaths. *Reuters*, 23 de enero, 2023. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/who-urges-action-after-cough-syrup-deaths-2023-01-23/>
4. Wingrove, P. U.S. FDA joins global regulators probing tainted overseas cough syrup. *Reuters*, 25 de enero, 2023.

Valor terapéutico potencial de medicamentos nuevos aprobados en Australia: un estudio de cohortes retrospectivo (Potential therapeutic value of new drugs approved in Australia: a retrospective cohort study).

Lexchin J.

Aust Health Rev. 27 de enero de 2023. doi: 10.1071/AH22280.

<https://www.publish.csiro.au/ah/AH22280>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2023; 26 (2)*

Tags: debilidades regulatorias para la aprobación de medicamentos, similitud entre reguladores de EE UU y Australia, medicamentos poco eficaces en el mercado farmacéutico

Resumen

Objetivo. Analizar el valor terapéutico potencial de los medicamentos aprobados en EE UU, y de los medicamentos aprobados y no aprobados en Australia.

Métodos. Se elaboró la lista de los nuevos medicamentos aprobados por la FDA, entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2020, y se determinó cuáles de ellos estaban también aprobados en Australia. Para establecer el valor terapéutico potencial de los medicamentos se utilizaron tres criterios: estatus de primero en su clase, designación de revisión prioritaria y el índice terapéutico que le otorgaron dos organizaciones independientes. El porcentaje de medicamentos con y sin valor terapéutico potencial significativo se comparó utilizando cada uno de estos tres criterios.

Resultados. La FDA aprobó un total de 273 medicamentos, de los cuales 147 (53,8%) fueron aprobados por la Therapeutic Goods Administration (Administración de Bienes Terapéuticos) —la agencia reguladora de Australia—. Para cada uno de estos tres criterios, el porcentaje de medicamentos con y sin valor terapéutico potencialmente significativo que fueron aprobados en Australia fue el mismo: estatus de primero en su clase (sí frente a no: chi-cuadrado $P = 0,8562$), revisión prioritaria (sí frente a no: chi-cuadrado $P = 0,4593$), índice terapéutico (mayor/moderado frente a poco/no: chi-cuadrado $P = 0,9006$). Algunos de los 126 medicamentos no aprobados podrían tener relevancia terapéutica.

Conclusiones. Los nuevos medicamentos que no tienen potencial para aportar un valor terapéutico significativo, que fueron aprobados en EE UU entre 2015 y 2020, tienen la misma probabilidad de ser introducidos en Australia que los medicamentos con posibilidades de aportar valor terapéutico significativo. Es posible que, en Australia, algunos medicamentos potencialmente valiosos no hayan sido presentados para su aprobación por las empresas que los fabrican.