

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 28, número 2, mayo 2025



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.
Natalia Castrillón, Colombia

Asesores en Farmacología

AlbínChaves, Costa Rica
Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Mariano Madurga, España

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

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

Editores Asociados

Albín Chaves, Costa Rica
Anahí Dresser, México
José Humberto Duque, Colombia
Carlos Durán, Ecuador
Juan Erviti, España
Jaime Escobar, Colombia
Eduardo Espinoza, El Salvador

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

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@hotmail.com). 632 Skydale Dr, El Paso Tx 79912. Teléfono: (202) 9999079 ISSN 2833-0099 DOI <https://doi.org/10.5281/zenodo.15477276>

Índice

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28 (2)

Regulación Internacional

Eficacia asumida, seguridad pendiente: la paradoja regulatoria en materia de variables subrogadas y la aprobación acelerada de medicamentos Salud y Fármacos	1
Los pacientes merecen mejor información sobre los nuevos medicamentos Davis C, Wagner A K, Mintzes B, Scowcroft H, Woloshin S, Naci H et al.	2
Estableciendo vínculos entre los registros de medicamentos y las listas de medicamentos esenciales Petra Brhlikova, Zaheer-Ud-Din Babar, Allyson M Pollock	3
Regulación internacional de los ensayos clínicos en el embarazo: acercamiento de la ICH a la protección materno-fetal y el acceso equitativo a la innovación Salud y Fármacos	3
Nueva versión de la guía E6(R3) del ICH establece estándares globales para estudios clínicos Salud y Fármacos	4
La OMS solicita actividades transformadoras para un futuro más ecológico en la fabricación y distribución de productos farmacéuticos WHO, 23 de diciembre 2024	4
La regulación de los fármacos primeros en su clase es diferente en EE UU y Europa Jihye Han, Aaron S. Kesselheim	5
Documentos judiciales revelan la presencia de un adyuvante “no divulgado” en la vacuna de Gardasil Maryanne Demasi, reports	6
Interpretación refinada del Acuerdo de Reconocimiento Mutuo (ARM) entre Canadá y Suiza Agencia Suiza para productos terapéuticos, 31.01.2025	11
Anvisa y la Agencia Danesa de Medicamentos renuevan proyecto de cooperación Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA)	11

América Latina

Implicaciones del informe de IQVIA que sugiere una reforma regulatoria para llenar el “vacío de biosimilares” en América Latina Salud y Fármacos	12
OPS, Argentina, Pfizer y Sinergium impulsan la producción local de la vacuna antineumocócica 20-valente para toda América Latina y el Caribe Organización Panamericana de la Salud (PAHO)	13
Argentina. Comité de Control Interno para fortalecer la gestión institucional de la ANMAT Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)	14
Argentina. ANMAT prohíbe cualquier producto medicinal elaborado, importado o distribuido por las firmas "BAX Pharma S.A.", "PHARMAIMPORT SRL – División IDN PHARMATECH" y "FARMACO S.A. división LANDERLAN" Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)	14
Brasil. Carta de Atención al Usuario de Anvisa incluye 14 nuevos servicios Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA)	15
Brasil. Los medicamentos genéricos en Brasil: una política pública exitosa en salud Exitosa, 19 de febrero de 2025	16
Riesgos para la salud pública de la aprobación de medicamentos para el tratamiento de la obesidad infantil en Brasil Márcia Regina Vítolo, Paola Seffrin Baratto y Sophie Deram	16

Colombia. Laboratorios del Invima amplían y actualizan el alcance de su acreditación Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)	19
Ecuador. MSP presentó normativa para regular ensayos clínicos en Ecuador Ministerio de Salud, 3 de febrero de 2025	19
Honduras. Crean tres centros especializados para reforzar la vigilancia sanitaria y farmacológica en el país Agencia de Regulación Sanitaria (ARSA)	20
México. COFEPRIS refuerza la regulación sanitaria con lineamientos para asegurar buenas prácticas de fabricación de fármacos y dispositivos médicos Gobierno de México	20
Panamá. Reconocimiento acelerado de medicamentos con aval de la OMS: Panamá decreta simplificación del registro sanitario Salud y Fármacos	21
Perú. No más tragedias como la de Medifarma: reformar DIGEMID con autonomía, no con intereses Fabiola Torres	21

Europa y el Reino Unido

La mayor reforma del sector farmacéutico de la UE en los últimos 20 años para promover medicamentos más asequibles, accesibles e innovadores Salud y Fármacos	22
La EMA y HMA publican la estrategia conjunta de la red regulatoria europea hasta 2028 AEMPS, 18 de marzo de 2025	23
Prevención de errores relacionados con las marcas comerciales autorizadas: la EMA aún puede hacer más Prescrire International 2025; 34 (268): 80-83	24
Revisión de marcas comerciales de medicamentos de la EMA: cientos de presentaciones por año Prescrire International 2025; 34 (268): 81	27
Gestionando los conflictos de interés EMA	27
La EMA modifica su recomendación sobre el lecanemab (Leqembi) Prescrire International 2025; 34 (266): 17	29
La Agencia Europea de Medicamentos recomienda rechazar la autorización de comercialización de Kisunla, un medicamento para tratar el Alzheimer en etapa temprana European Medicines Agency, Science Medicine Health, marzo 27, 2025	29
La EMA impulsa la aceleración de ensayos clínicos en la Unión Europea Salud y Fármacos	30
Se lanza nuevo mapa de ensayos clínicos en la Unión Europea European Medicines Agency, marzo 3, 2025	31
Menos ensayos, más acceso: Europa rediseña la vía de aprobación más eficiente para la aprobación de medicamentos biosimilares sin comprometer la seguridad Salud y Fármacos	32
Reforma regulatoria de la investigación en animales: estrategias de la EMA para reducirlas y mejorarlas Salud y Fármacos	32
La nueva normativa de la UE sobre evaluación de las tecnologías sanitarias da paso a una nueva era en el acceso de los pacientes a la innovación EMA, 9 de enero de 2025	33
Acceso diferenciado y protección de datos en tiempos de escasez: la respuesta digital de EMA Salud y Fármacos	34

Reino Unido. Folletos Informativos para el Paciente: rediseñar las estrategias de información para proteger la salud y disminuir los riesgos inherentes al consumo de medicamentos Salud y Fármacos	35
Actualización del documento de posición de Swissmedic y swissethics sobre los ensayos clínicos descentralizados (ECD) de medicamentos Agencia Suiza para productos terapéuticos, febrero 10, 2025	35
Guía. Información sobre el producto para medicamentos de uso humano Swissmedic, ZL000_00_027, Version: 5.1	36

Canadá y EE UU

Valor terapéutico de los productos oncológicos que recibieron la aprobación condicional de Health Canada: un estudio transversal Joel Lexchin	37
Recomendaciones de reembolso antes y después de la adopción de tasas de solicitud por parte de la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud: un estudio transversal Joel Lexchin	37
El papel de la importación para abordar la escasez de medicamentos genéricos en Estados Unidos Bollyky TJ, Nagar SN, Searchinger C, Kesselheim AS.	38
Crisis institucional en la FDA: los despidos generan vacíos regulatorios y amenazan a la salud pública Salud y Fármacos	38
Trump ordena que la FDA elimine regulaciones Salud y Fármacos	39
La independencia de la FDA Salud y Fármacos	39
La FDA, las tasas para el usuario y Trump 2.0 Worst Pills, Best Pills, febrero 2025	40
Características de los ensayos previos a la aprobación por parte de la FDA de nuevos fármacos psiquiátricos Rosa Y. Ahn-Horst; Erick H. Turner; Aaron S. Kesselheim.	41
Ácido obeticoólico (Ocaliva): un medicamento para enfermedades hepáticas que la FDA nunca debió aprobar Worst Pills, Best Pills, febrero de 2025.	46
Vacíos regulatorios y riesgos en la aprobación acelerada de sotorasib Salud y Fármacos	48
Historia de un fracaso regulatorio: el caso de la cisaprida (Propulsid) Salud y Fármacos	49
Aprobaciones con evidencia reducida, un retroceso en la protección de la salud pública por parte de entes regulatorios Salud y Fármacos	50
Evidencia confirmatoria utilizada en solicitudes de comercialización de nuevas entidades moleculares para enfermedades raras no oncológicas aprobadas por la FDA, 2020-2023 Bridget Nugent, Anuradha Ramamoorthy, Jennifer Pippins et al.	50
Factores temporales hasta la aprobación completa o retiro de los medicamentos oncológicos aprobados por la FDA a través de una vía de aprobación acelerada Ariadna Tibau; Thomas J. Hwang; Alejandra Romano; Maria Borrell; Ignasi Gich et al.	51
Ingresos por Exclusividad Pediátrica de Medicamentos Oncológicos. Sarpawari A., Bendicksen L., Hawkins, D., Gore L. y Bourgeois F.	52

Evidencia de ensayos clínicos que respaldan la aprobación de nuevos medicamentos huérfanos por parte de la FDA entre 2017 y 2023 Qi Chen, Yang Xu, Ruoxuan Qu, Xingxian Luo, Yue Yang	53
Confianza en riesgo: ¿Puede la FDA garantizar la regulación transparente de los medicamentos huérfanos? Salud y Fármacos	54
Glenmark. La FDA no ha inspeccionado esta fábrica de medicamentos después de siete retiradas del mercado por el mismo defecto: uno de ellos potencialmente mortal Patricia Callahan, Debbie Cenziper y Megan Rose	55
Visita a una fábrica en la India revela importantes dificultades en el proceso de retiro de medicamentos Salud y Fármacos	59
Uso de la marihuana (cannabis): actualización de la FDA Worst Pills, Best Pills, febrero de 2025.	59
Fenilefrina. La FDA frente a los medicamentos ineficaces: retiro de la fenilefrina Salud y Fármacos	61
Puertas giratorias en la FDA Salud y Fármacos	62
Nueva carta de advertencia de la FDA para Amazon Salud y Fármacos	63
Nuevas normas de la FDA para los anuncios televisivos de medicamentos: lenguaje más sencillo y sin distracciones Matthew Perrone	63
Guía de la FDA para que las empresas provean información científica sobre los usos no aprobados de productos médicos Salud y Fármacos	65
Fomentar la diversidad entre los participantes en ensayos clínicos Salud y Fármacos	65
Procedimientos escritos para el Comité de Ética en Investigación: Guía para instituciones y CEI reguladoras FDA, febrero 2025	66

Asia

Rol de la equidad en salud en los procesos de evaluación de tecnologías sanitarias: un análisis de lo que sucede en 13 sistemas de salud en Asia Chanthawat Patikorn, Chia Jie Tan, Jeong-Yeon Cho, Sarayuth Khuntha, et al.	67
China profundiza reforma integral para fortalecer regulación de medicamentos y dispositivos médicos spanish.news.cn, 3 de enero de 2025	67
Aprobación en Japón de un antiviral ineficaz: alertas regulatorias y riesgos para la salud pública Salud y Fármacos	68

Regulación Internacional

Eficacia asumida, seguridad pendiente: la paradoja regulatoria en materia de variables subrogadas y la aprobación acelerada de medicamentos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(2)

Tags: variables subrogadas, aprobación acelerada de medicamentos, implicaciones derivadas de adoptar variables subrogadas, estrategias de aprobación acelerada, evaluación de medicamentos

El Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra ha publicado un interesante artículo sobre el uso de variables indirectas o subrogadas en los ensayos clínicos y sobre las consecuencias de que las agencias reguladoras las hayan aceptado para evaluar la aprobación acelerada de los medicamentos [1], lo resumimos a continuación. Las variables subrogadas se utilizan para estimar indirectamente el efecto clínico de una intervención, en algunos contextos específicos pueden ser útiles, especialmente cuando el efecto no se puede medir de forma directa en un periodo de tiempo razonable, pero deben ser validadas adecuadamente.

Cuando se investiga la eficacia de los medicamentos, es más fácil y rápido medir su impacto en las variables subrogadas que en las variables clínicas, pero algunas de ellas no reflejan adecuadamente la eficacia clínica del medicamento y pueden derivar en la aprobación de medicamentos poco útiles que aumentan el gasto en medicamentos sin aportar beneficios clínicos. Sin embargo, pocas variables indirectas o subrogadas han sido validadas adecuadamente, por lo que muchos estudios usan variables subrogadas sin justificar su validez.

Los criterios de Prentice (1989) para establecer la validez de una variable subrogada (La variable subrogada debe predecir la variable clínica, capturar completamente el efecto del tratamiento en la variable clínica y el tratamiento debe demostrar un efecto significativo tanto en la variable subrogada como en la clínica), siguen siendo fundamentales, pero no bastan, hay que tener en cuenta la plausibilidad biológica y el contexto clínico.

Los investigadores llevaron a cabo una búsqueda bibliográfica en MedLine, The Cochrane Library, webs de reguladores y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y otras fuentes, usando el término ‘variable subrogada’ (*surrogate outcome*).

En materia de regulación internacional, el documento resalta las posturas de cada ente regulatorio respecto al uso de variables subrogadas en la aprobación acelerada de medicamentos.

La FDA cuenta con el Programa Aprobaciones Aceleradas (*Accelerated Approval*) desde 1992, dirigido a enfermedades graves. Las variables subrogadas aceptadas son las validadas (con evidencia clínica que predice efectos clínicos reales) y las “razonablemente probables” (sin validación suficiente, pero que se espera validar en los estudios confirmatorios post autorización).

Entre los problemas identificados está el bajo cumplimiento de estudios confirmatorios (solo alrededor del 50% se completan a tiempo), la escasa supervisión regulatoria (falta de sanciones a empresas que incumplen este compromiso) y el bajo impacto

clínico real, pues solo un 10% de los medicamentos aprobados por vías aceleradas aportan valor añadido en resultados clínicos comprobables.

En la Unión Europea (UE), la EMA cuenta con las vías de *Autorización condicional de comercialización* y la *Evaluación acelerada* (activas desde principios de los 2000), y también acepta variables insuficientemente validadas, condicionando su aprobación a la realización de estudios posteriores. Dos aspectos críticos son la falta de validación rigurosa, un 90% de medicamentos aprobados entre 2011 y 2018 se basaron en variables subrogadas, sin respaldo validado, y la escasa transparencia, dado que los informes públicos (EPAR) no explican adecuadamente como se han elegido y validado estas variables.

Hay una tendencia preocupante hacia la adopción del paradigma de vías adaptativas, que amplía los criterios de aprobación acelerada a todas las nuevas autorizaciones en la UE. Es decir, se prioriza el acceso temprano con evidencia más débil, apoyándose en datos observacionales (de la práctica clínica o vida real), pese a que hay una probabilidad muy alta de que los datos estén sesgados.

Entre los riesgos de esta estrategia se incluye el acceso más rápido a tratamientos con eficacia incierta, ganancias tempranas para la industria (posiblemente también más elevadas), mayor presión sobre financiadores y sobre los programas de farmacovigilancia, y la inversión de la carga de la prueba (se asume eficacia hasta que se demuestre lo contrario).

En Alemania (IQWiG / G-BA) se adoptan criterios más exigentes como la aceptación sólo de variables subrogadas bien validadas y se requiere una alta correlación estadística ($R \geq 0,85$).

El informe incluye algunos ejemplos de las variables subrogadas de uso frecuente clasificadas según área terapéutica: VIH (la carga viral y el recuento de CD4+ bien validadas), la covid-19 (los anticuerpos neutralizantes no validados como predictores clínicos), la diabetes (la hemoglobina glicosilada no se correlaciona consistentemente con eventos clínicos), la osteoporosis (el aumento de la densidad ósea no siempre se traduce en menos fracturas clínicas), la enfermedad de Alzheimer (la FDA autorizó *aducanumab* por su efecto sobre beta-amiloide pese a su beneficio clínico dudoso), el cáncer (uso creciente de la supervivencia libre de progresión y la respuesta tumoral como variables clave, aunque solo el 20% de los fármacos mejoran supervivencia global), la hipertensión arterial y la dislipemia (útiles históricamente, pero con limitaciones según el contexto clínico).

Entre las consecuencias del acceso acelerado a medicamentos aprobados en base a su impacto sobre las variables subrogadas figuran los resultados clínicos negativos o potencialmente

daños para las personas que utilicen esos productos, el aumento en el riesgo de efectos adversos sin tiempo suficiente para implementar medidas de mitigación, la falta de ensayos clínicos bien diseñados, lo que debilita la confianza en la evidencia científica y pone en riesgo la salud pública.

En el informe se menciona que se está invirtiendo la carga de la prueba porque se aprueba un medicamento asumiendo una eficacia clínica basada en variables indirectas, y solo se cuestiona si posteriormente se demuestran efectos negativos. Este paradigma reduce el estándar de aprobación de medicamentos, ya que se había exigido evidencia científica de eficacia, acelera la exposición de la población a riesgos evitables y favorece los intereses comerciales de quienes producen nuevos medicamentos o introducen nuevas indicaciones para las moléculas existentes.

En conclusión, es preocupante que las autoridades sanitarias admitan variables con un nivel de exigencia cada vez menor, cuando se sabe que las variables subrogadas requieren de una validación adecuada para acreditar su utilidad, para medir el efecto clínico específico. Específicamente, en las variables subrogadas empleadas para el abordaje del cáncer, la demencia, la osteoporosis y patologías infecciosas o cardiovasculares, se identifican inconsistencias que los reguladores deberían someter a escrutinio riguroso.

Los pacientes merecen mejor información sobre los nuevos medicamentos

(Patients deserve better information on new drugs)

Davis C, Wagner A K, Mintzes B, Scowcroft H, Woloshin S, Naci H et al.

BMJ 2024; 387:e081720 doi:10.1136/bmj-2024-081720

<https://www.bmj.com/content/387/bmj-2024-081720>

Resumido en ISDB Newsletter 2025 (1), traducido por Salud y Fármacos, publicado en

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 25(2)

Tags: información para pacientes sobre nuevos medicamentos, mejora en la supervisión de agencias reguladoras sobre la información de nuevos medicamentos, toma de decisiones informadas sobre nuevos medicamentos, toma de decisiones sobre nuevos medicamentos basadas en la evidencia, criterios de valoración de los estudios, fiabilidad de los hallazgos de los estudios clínicos

Courtney Davis y sus colegas argumentan que las agencias reguladoras de medicamentos deberían mejorar su supervisión y difundir directamente información relevante, útil y confiable sobre los nuevos fármacos. Para tomar decisiones informadas y basadas en la evidencia sobre los nuevos medicamentos, los pacientes deben tener en cuenta los beneficios, los daños y las incertidumbres asociadas a las diferentes opciones de tratamiento.

Numerosos estudios indican que el contenido de los prospectos de información para el paciente que hay en la UE y el Reino Unido, y las guías de medicamentos de EE UU no son útiles para los pacientes. Estos no suelen incluir información sobre el objetivo del tratamiento, sus posibles beneficios ni sobre incertidumbres importantes. Sin esta información, los pacientes pueden sobreestimar o subestimar sus posibles beneficios o malinterpretar el propósito del tratamiento.

El artículo afirma que los pacientes desean información clara sobre la naturaleza y la magnitud de los beneficios que se han

Tanto la FDA como la EMA, han promovido la aprobación acelerada con base en variables subrogadas poco sólidas, con la promesa de que se harán estudios confirmatorios que muchas veces no se completan. Mientras la FDA fue pionera en esta estrategia, la EMA ha ido más allá con su enfoque estructural al incorporar las “vías adaptativas”, poniendo en riesgo la solidez del balance riesgo-beneficio, la calidad de la evidencia y la protección de la salud pública.

El acceso prematuro a las terapias farmacológicas puede repercutir en una mayor incidencia de reacciones adversas con escaso margen para implementar estrategias de mitigación de daños. El abandono del ensayo clínico en beneficio de diseños de corte predictivo u observacional compromete la calidad de la evidencia obtenida.

Fuente Original:

1. Luis Carlos Saiz Fernández. Variables subrogadas y aprobación acelerada de medicamentos ¿Hacia la inversión de la carga de la prueba? *Bol Inf Farmacoter Navar.* 2025;32 (1):1-17
https://doi.org/10.54095/BITN20253201https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/FEFC8139-8E00-4427-AEE7-FE975405B0D9/492276/Bit_v32n3.pdf [\(de libre acceso en español\)](#)

demostrado en los estudios clínicos, así como sobre la probabilidad de experimentarlos. Las investigaciones sugieren que las personas se preocupan por las fuentes y la calidad de la evidencia que respalda la información que reciben, y que desean información sobre las incertidumbres científicas relevantes y las brechas de la evidencia.

Por lo tanto, las fuentes de información reguladas deben aclarar si los criterios de valoración del estudio son clínicamente relevantes para los pacientes y por qué, así como la confiabilidad de los hallazgos. Ofrecer una breve explicación sobre la naturaleza y el valor predictivo de los criterios de valoración indirectos puede mejorar la comprensión y la toma de decisiones por parte del paciente.

Mensajes clave:

- Los pacientes deben sopesar los posibles beneficios y daños de los fármacos nuevos para tomar decisiones terapéuticas informadas, que reflejen sus objetivos y preferencias.
- Para tomar decisiones basadas en la evidencia, es esencial tener acceso a información completa, actualizada y no publicitaria sobre los posibles beneficios y daños de los nuevos fármacos.
- Las fuentes de información disponibles para los pacientes se centran principalmente en comunicar la información sobre los daños de los fármacos.

- Las agencias reguladoras de medicamentos están en una posición privilegiada para supervisar y proporcionar información útil y confiable sobre los nuevos fármacos.

- Las agencias reguladoras deben garantizar que la información sobre medicamentos responda mejor a las necesidades de los pacientes.

Estableciendo vínculos entre los registros de medicamentos y las listas de medicamentos esenciales

(Establishing links between drug registers and essential medicines lists)

Petra Brhlikova, Zaheer-Ud-Din Babar, Allyson M Pollock

Bull World Health Organ 2025; 103:37–42 doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.24.291512>

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11704638/pdf/BLT.24.291512.pdf>

Tags: vínculos entre los registros de medicamentos y listas de medicamentos esenciales, registro excesivo de medicamentos innecesarios

El acceso a los medicamentos esenciales sigue siendo deficiente en muchos países. Estudios recientes que examinan el registro de medicamentos a nivel nacional muestran que un porcentaje considerable de los medicamentos esenciales no tienen ningún producto correspondiente registrado para su uso a nivel nacional y, por lo tanto, no pueden estar disponibles en todo momento.

Por otra parte, las autoridades reguladoras registran muchos medicamentos no esenciales para los mercados locales, lo que puede facilitar el uso inadecuado de fármacos y la resistencia a los antimicrobianos. Para subsanar esta deficiencia de la sanidad pública es preciso vincular los datos de los registros nacionales

de medicamentos con las listas nacionales de medicamentos esenciales.

Lograr esta vinculación exigirá el desarrollo de variables de datos y estándares comunes tanto para los registros de medicamentos como para las listas de medicamentos esenciales. Esta vinculación proporcionaría a los reguladores de medicamentos y a los responsables de elaborar las políticas sanitarias información sobre las deficiencias en el registro de medicamentos esenciales y les permitiría tomar medidas para dar prioridad al registro de estos medicamentos.

Este planteamiento mejoraría la disponibilidad de medicamentos esenciales para las prioridades de salud pública y evitaría el registro excesivo de medicamentos innecesarios.

Regulación internacional de los ensayos clínicos en el embarazo: acercamiento de la ICH a la protección materno-fetal y el acceso equitativo a la innovación

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(2)

Tags: equidad en el acceso a medicamentos seguros y eficaces para mujeres embarazadas, garantizar la protección de los derechos humanos en la investigación clínica, inclusión de mujeres embarazadas en investigación clínica de forma segura

El Consejo Internacional para la Armonización (ICH, *International Council for Harmonisation*) de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano reconoció la necesidad crítica de desarrollar una nueva guía (E21) sobre la investigación clínica durante el embarazo. Esto responde a la escasez de datos clínicos sobre la seguridad del uso de muchos de los medicamentos existentes por mujeres embarazadas, y el riesgo de que se las excluya injustificadamente de los ensayos clínicos.

El documento enfatiza la responsabilidad ética y científica de incluir a las mujeres embarazadas en la investigación clínica de forma segura y con una justificación adecuada. Las autoridades reguladoras y las partes interesadas de la ICH identificaron obstáculos estructurales, éticos, jurídicos y científicos que restringen la participación de embarazadas en ensayos clínicos.

El desarrollo de la guía E21 tiene como objetivo abordar estas barreras y ofrecer principios armonizados que promuevan estudios éticamente responsables y científicamente sólidos en esa población. Se espera que estos principios permitirán obtener evidencia sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos en

embarazadas, sin comprometer la protección del feto ni de la madre.

El documento E21 subraya que los beneficios potenciales de los ensayos clínicos deben justificar la exposición materno-fetal a un medicamento experimental. La guía propuesta establecerá requisitos para la recopilación, evaluación y gestión del riesgo-beneficio, así como estrategias para la obtención de consentimiento informado en contextos complejos. También promoverá diseños metodológicos adaptados al embarazo y fomentará el desarrollo de evidencia a lo largo del ciclo de vida del producto farmacéutico.

Con esta iniciativa, la ICH quiere fortalecer la confianza pública, apoyar la equidad en el acceso a medicamentos seguros y eficaces para las mujeres embarazadas, y garantizar la protección de los derechos humanos en la investigación clínica. La guía también facilitará la toma de decisiones regulatorias coherentes entre las autoridades participantes y ofrecerá orientación clara a patrocinadores, investigadores y comités de ética.

El Comité de Gestión de la ICH aprobó el documento conceptual final de la ICH E21 [1] en junio de 2023. Entre el 18 y el 20 de marzo de 2025 se llevó a cabo la conferencia DIA Europe 2025 en Basilea, Suiza. En este evento anual, organizado por la *Drug Information Association* (DIA) se habló de la innovación en Ensayos Clínicos en mujeres embarazadas, se mencionó que el

trabajo sobre la ICH E21 continuará durante el 2025 y que el grupo de trabajo del ICH que desarrolla la guía planea celebrar una reunión presencial para abordar el tema.

Fuente original:

1. International Council for Harmonisation (ICH). Final Concept Paper E21: Inclusion of Pregnant and Breast-feeding Individuals in Clinical Trials. Dated 26 May 2023. Endorsed by the Management Committee on 11 June 2023.
https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E21_Final_Concept_Paper_2023_1106_MCAproved.pdf

Nueva versión de la guía E6(R3) del ICH establece estándares globales para estudios clínicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(2)

Tags: nueva guía del Consejo Internacional para la Armonización sobre estudios clínicos, estándares globales para ensayos clínicos, nuevas disposiciones sobre gobernanza de datos de estudios clínicos

Resumen:

El Consejo Internacional para la Armonización (ICH, por sus siglas en inglés), adoptó oficialmente la guía E6(R3), cuyo objetivo es armonizar el proceso de implementación de los estudios clínicos. Esta versión alcanzó la Etapa 4 del proceso del ICH, lo que significa que está lista para ser implementada por las autoridades regulatorias.

El documento, que fue publicado para consulta pública en mayo de 2023, incluye los principios básicos para la realización de ensayos clínicos y define las responsabilidades de los comités de ética.

Entre los cambios respecto al borrador anterior se destacan las nuevas disposiciones sobre la gobernanza de datos, incluyendo secciones sobre la conservación, acceso y destrucción de la información del estudio. También se agregaron subsecciones relacionadas con los sistemas informáticos, abordando aspectos como seguridad, validación, gestión de usuarios y soporte técnico.

Otros contenidos clave de la guía abordan los requisitos para los investigadores, la interacción con comités de ética y las autoridades regulatorias, el diseño de los ensayos por parte de los patrocinadores y el manejo de los datos generados.

El documento incluye tres apéndices que detallan la información requerida en el folleto del investigador, el protocolo del ensayo

clínico y sus enmiendas, y los registros esenciales para la ejecución del estudio.

Acceso a la versión final 2025 en inglés de la Guía actualizada:
https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Step4_FinalGuideline_2025_0106.pdf

Fuente original:

- Joanne S. Eglavitch. ICH adopts E6(R3) guideline on good clinical practices. Regulatory News, 14 January 2025
[https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2025/1/ich-adopts-e6\(r3\)-guideline-on-good-clinical-pract](https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2025/1/ich-adopts-e6(r3)-guideline-on-good-clinical-pract)

Nota de Salud y Fármacos. La ICH también ha publicado una [presentación introductoria de entrenamiento \[1\]](#).

Como toda investigación con participantes humanos, los ensayos clínicos deben además adherirse a las [Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos del CIOMS \[2\]](#). Visite esta [infografía](#) de la OPS [3] para aclarar la diferencia entre la supervisión ética y la supervisión regulatoria de la investigación.

Referencias

1. ICH. Good Clinical Practice – ICH E6(R3). Step 4 document – to be implemented. 23 January 2025
https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-files/ICH_E6%28R3%29_Step%204_Presentation_2025_0123.pdf
2. CIOMS, OPS. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. 2017.
<https://iris.paho.org/handle/10665.2/34457>
3. OPS. Infografía: La supervisión de la investigación
<https://www.paho.org/es/documentos/infografia-supervision-investigacion>

La OMS solicita actividades transformadoras para un futuro más ecológico en la fabricación y distribución de productos farmacéuticos (WHO calls for transformative action towards a greener future in pharmaceutical manufacturing and distribution)

WHO, 23 de diciembre 2024

<https://www.who.int/news/item/23-12-2024-who-calls-for-transformative-action-towards-a-greener-future-in-pharmaceutical-manufacturing-and-distribution>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28 (2)*

Tags: cambio climático e industria farmacéutica, ecología e industria farmacéutica, salud y medio ambiente

La Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de su Departamento de Regulación y Precalificación, ha hecho un llamado a la acción [1] para impulsar la sostenibilidad en el sector farmacéutico. Esta iniciativa, titulada “Una vía regulatoria más ecológica para los productos farmacéuticos” (*Greener pharmaceuticals’ regulatory highway*), subraya la necesidad

urgente de establecer prácticas regulatorias innovadoras para reducir la huella ambiental de los productos médicos, manteniendo al mismo tiempo elevados estándares de seguridad y eficacia.

“Abordar el impacto ambiental de los productos en salud ya no es opcional: es imperativo”, afirmó la Dra. Yukiko Nakatani, Subdirectora General de la OMS para el Acceso a Medicamentos

y Productos en Salud. “La transformación de las prácticas regulatorias será fundamental para lograr una industria farmacéutica que satisfaga las necesidades actuales en salud sin comprometer el futuro del planeta”.

A medida que el cambio climático continúa exacerbando los riesgos para la salud en todo el mundo, los sistemas de salud modernos, que contribuyen aproximadamente al 5% de las emisiones globales de carbono, deben priorizar la sostenibilidad. Este llamado a la acción insta a los organismos reguladores y a las partes interesadas de la industria farmacéutica y de servicios de salud a adoptar prácticas innovadoras que prioricen la sostenibilidad y reduzcan el impacto ambiental.

Las propuestas clave descritas en la iniciativa incluyen:

- Establecer nuevos estándares y guías que promuevan la fabricación, el envasado, la distribución y el uso sostenible de los productos médicos, garantizando beneficios ambientales y mejoras en salud.
- Aprovechar la transformación digital mejorando los mecanismos de confianza en otras agencias reguladoras (*reliance*) y la capacidad regulatoria mediante la digitalización, prestando especial atención en los países de bajos y medianos ingresos.
- Agilizar los procedimientos regulatorios innovadores, fomentando una colaboración más temprana entre los reguladores y los fabricantes para acelerar la adopción de innovaciones respetuosas con el medio ambiente.

“Los sistemas de salud deben dar ejemplo y mitigar el impacto ambiental”, dijo el Dr. Rogerio Gaspar, Director de Regulación y Precalificación de la OMS. “Esta iniciativa catalizará la transformación global necesaria para alinear las operaciones del sector de la salud con los objetivos de sostenibilidad. Representa un paso fundamental hacia un futuro más verde y saludable”.

El sector farmacéutico puede mitigar significativamente su impacto ambiental adoptando técnicas de producción más

limpias, rediseñando los procesos sintéticos e invirtiendo en energía renovable para la fabricación. La OMS también fomenta mayor transparencia y rendición de cuentas en la cadena de suministro y estándares de adquisición sostenibles para garantizar la adopción generalizada de soluciones ecológicas.

Este llamado se alinea con marcos clave como la Estrategia mundial de la OMS sobre salud, medio ambiente y cambio climático (*WHO Global Strategy on Health, Environment, and Climate Change*), y se ve reforzado por acuerdos globales como la Declaración de la COP28. También se basa en conocimientos importantes de estudios recientes, incluyendo el informe de UNITAID de 2023 “De miligramos a megatones” [2], que destacó que hasta el 95% de las emisiones de gases de efecto invernadero de determinados medicamentos se originan en la adquisición de materias primas y los procesos de fabricación. Esto subraya la necesidad urgente de contar con investigación y desarrollo (I+D) de ingredientes farmacéuticos activos (API, por sus siglas en inglés) y procesos de fabricación impulsados por la sostenibilidad.

El Departamento de Regulación y Precalificación de la OMS planea desarrollar un documento integral sobre prácticas regulatorias sostenibles, que se discutirá en una cumbre mundial a finales de 2025. Este foro reunirá a expertos de salud pública, autoridades regulatorias, la industria farmacéutica y agencias de adquisiciones para explorar y promover acciones transformadoras dentro de la cadena de suministro farmacéutica, impulsando un cambio impactante y duradero en todo el sector.

Referencias

1. OMS. Greener Pharmaceuticals' Regulatory Highway. Ginebra: OMS, 23 de diciembre de 2024 <https://www.who.int/publications/m/item/greener-pharmaceuticals-regulatory-highway>
2. UNITAID. From milligrams to megatons: A climate and nature assessment of ten key health products. Ginebra: UNITAID. Noviembre 2024. 2023 https://unitaid.org/uploads/Report_From-milligrams-to-megatons_A-climate-and-nature-assessment-of-ten-key-health-products.pdf

La regulación de los fármacos primeros en su clase es diferente en EE UU y Europa

(First-In-Class Drugs experienced different regulatory treatment in the US and Europe)

Jihye Han y Aaron S. Kesselheim

Health Affairs, Vol 44(3), march 2025

<https://doi.org/10.1377/hlthaff.2024.01072>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(2)*

Tags: regulación de fármacos primeros en su clase según agencia reguladora, diferencias en la regulación de la FDA y la EMA

Los fármacos que son primeros en su clase pueden ser muy innovadores porque utilizan novedosos mecanismos de acción, pero conllevan incertidumbre porque no se han utilizado en la clínica. Para comprender cómo estos fármacos avanzan desde su desarrollo hasta su comercialización, analizamos las aprobaciones que otorgó la FDA a 186 fármacos que fueron primeros en su clase (2013-23) y los datos de 121 fármacos aprobados tanto por la FDA como por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA; 2013-22), centrándonos en la duración de

las revisiones, el uso de programas acelerados y las características de los ensayos pivotaes de eficacia.

La FDA aplicó una considerable flexibilidad regulatoria a los fármacos que fueron primeros en su clase: los ensayos clínicos pivotaes del 50% de estos productos carecían de criterios clínicos de valoración y el 30 % carecía de enmascaramiento y de fármacos comparadores. Esta flexibilidad fue particularmente evidente en los fármacos contra el cáncer, pues hasta el 90% carecía de criterios de valoración clínicos y enmascaramiento.

La FDA designó el 81% de los medicamentos primeros en su clase para programas acelerados, en comparación con el 30% que designó la EMA. La duración de las revisiones varió según el área terapéutica, oscilando entre 7,7 y 14,5 meses en la FDA, y la EMA fue ligeramente más lenta.

Los organismos reguladores deben equilibrar cuidadosamente la flexibilidad con evaluaciones rigurosas de la evidencia para los medicamentos que son primeros en su clase.

Documentos judiciales revelan la presencia de un adyuvante “no divulgado” en la vacuna de Gardasil

(Court Documents Reveal “Undisclosed” Adjuvant in Gardasil vaccine)

Maryanne Demasi, reports

Maryanne Demasi, 18 de febrero de 2025

<https://blog.maryannedemasi.com/p/court-documents-reveal-undisclosed>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(2)*

Tags: coadyuvante no aprobado para estimular la respuesta inmunitaria en la vacuna Gardasil, demanda contra Merck, seguridad de la vacuna contra VPH Gardasil, preocupaciones legales y éticas del consentimiento informado para la administración de la vacuna Gardasil, composición real de la vacuna contra VPH Gardasil

La vacuna Gardasil de Merck contiene un coadyuvante para estimular la respuesta inmunitaria que no está aprobado, y esta información no se comparte con el público. Una demanda está revelando este encubrimiento.

Una demanda contra Merck, en la que se acusa a la empresa de tergiversar la seguridad de su vacuna Gardasil, ha sacado a la luz evidencias contundentes del engaño por parte de la empresa [1].

Los documentos judiciales revelan que Merck era plenamente consciente de la existencia de un adyuvante adicional en Gardasil, que no se comunicó a los receptores de la vacuna, y que no contaba con la aprobación de los organismos reguladores.

Esta revelación plantea serias preocupaciones legales y éticas en relación con el consentimiento informado de los millones de personas que recibieron Gardasil sin tener pleno conocimiento de su composición.

El adyuvante no revelado

Los adyuvantes son sustancias que se añaden a las vacunas, supuestamente para mejorar la respuesta inmunitaria.

En Gardasil, el adyuvante a base de aluminio (AAHS) se añade para ayudar a que el sistema inmunitario reconozca la proteína L1 que se encuentra en las cepas del VPH.

Estas proteínas L1 se autoensamblan en partículas similares a un virus (VLP) que, combinadas con AAHS, constituyen la formulación aprobada de la vacuna. Sin embargo, se ha demostrado que Gardasil también contiene miles de millones de fragmentos de ADN de la proteína L1 del VPH, que proceden del plásmido de ADN sintético utilizado en la fabricación [2].

He aquí el truco. Los fragmentos de ADN de la proteína L1 del VPH actúan como un segundo adyuvante, que no ha sido aprobado, y hacen que Gardasil sea mucho más inmunogénica que si estos fragmentos no estuvieran presentes. Merck era consciente de esto y no lo reveló al público. De hecho, los documentos judiciales revelan que Merck tomó medidas deliberadas para preservar y retener estos fragmentos de ADN del VPH, en la formulación final de la vacuna.

Procesamiento de Gardasil

Durante la primera parte del proceso de fabricación, se utilizan células de levadura que contienen plásmidos de ADN sintético para producir proteínas L1, que luego se ensamblan en partículas similares a un virus. Posteriormente, esta mezcla se filtra para eliminar los genomas de levadura de mayor tamaño, con el fin de conservar las partículas similares a un virus.

Clarification by microfiltration. Cell lysate was clarified by cross-flow microfiltration in a diafiltration mode as follows. Lysate was transferred to a sterile process tank with a 1-inch diameter inlet and outlet ports. The microfilter was a 0.65 micron pore size hollow-fiber filter cartridge of 5 square feet surface area (A/G Technologies #CFP-6-D-8A, Needham, Mass.) housed in an A/G Technologies Flex-Stand® Benchtop Pilot Hollow Fiber system. The retentate was diafiltered with 3 volumes of Diafiltration Buffer (below) to produce the clarified lysate. Diafiltration Buffer was 0.2 M (Na⁺) MOPS, pH 7.0+0.4 M NaCl.

Clarificación por microfiltración. El lisado celular se clarificó mediante microfiltración de flujo cruzado (o tangencial) en modo de diafiltración, como se indica a continuación. El lisado se transfirió a un tanque de proceso estéril con puertos de entrada y salida de 2,54 cm de diámetro. Se utilizó un cartucho de filtro de fibra hueca de **0,65 micras de tamaño de poro** y 5 pies cuadrados de superficie, fabricado por A/G Technologies (n° CFP-6-D-8A, Needham, MA), alojado en un sistema de fibra hueca Flex-Stand Benchtop Pilot de A/G Technologies. El lisado retenido se diafiltró con tres volúmenes de tampón de diafiltración (abajo) (Nota de SyF Este tampón se utiliza para ajustar el pH y la concentración iónica del lisado clarificado) para obtener el lisado clarificado. El tampón de diafiltración era MOPS 0,2 M (Na⁺), pH 7,0 + NaCl 0,4 M.

Fuente: Recuadro de la izquierda tomado del blog de Maryanne Demasi, informes sobre su artículo: *Court Documents Reveal “Undisclosed” Adjuvant in Gardasil vaccine*, feb 18 de 2025. Recuadro de la derecha traducido por Salud y Fármacos

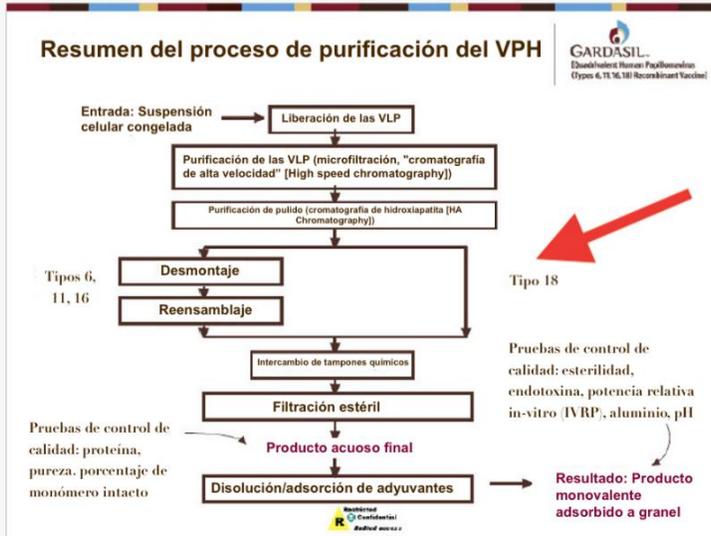
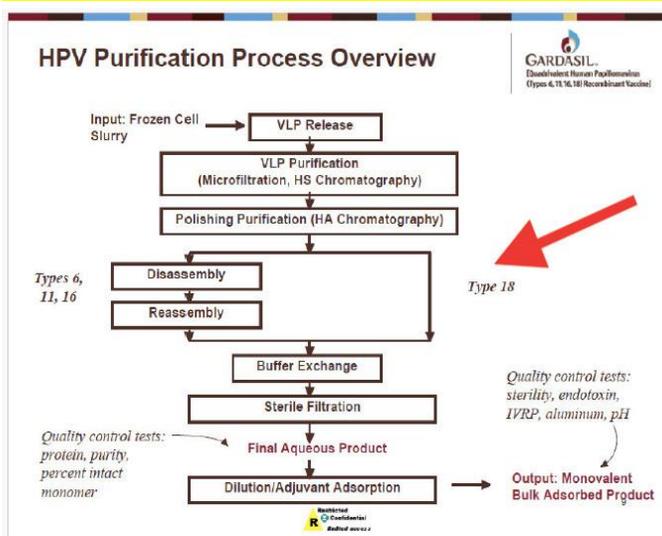
Pero la propia patente de Merck revela que se utilizó un filtro de 0,65 micras, un tamaño suficiente para capturar el ADN nuclear de levadura más grande, pero demasiado grande para atrapar las

partículas similares a un virus y el ADN de la proteína L1 del VPH, que son mucho más pequeños [3]. Esto es similar a los

mosquitos que se cuelan a través de una malla de alambre, mientras que los residuos más grandes quedan atrapados.

A continuación, se lleva a cabo la "etapa de desmontaje-reensamblaje" diseñado para purificar aún más las partículas similares a un virus. En esta etapa se elimina el ADN de la proteína L1 del VPH retenido.

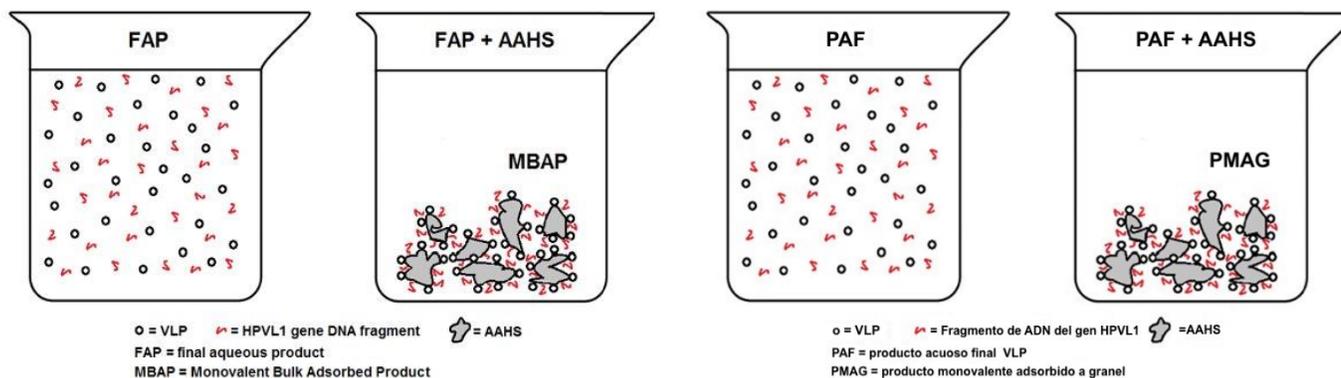
Sin embargo, el polémico descubrimiento en los documentos de Merck, que se muestran a continuación, es que en Gardasil 4, la versión dirigida a los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH, las partículas similares a un virus que contienen ADN del VPH 18 se omiten en este paso (véase la flecha roja).



Fuente: Gráfico de la izquierda tomado del blog de Maryanne Demasi, reports sobre su artículo: *Court Documents Reveal "Undisclosed" Adjuvant in Gardasil vaccine*, feb 18 de 2025. Gráfico de la derecha traducido por Salud y Fármacos

Como resultado, las partículas similares a un virus del VPH 18 conservan su estructura esférica, protegiendo y preservando el ADN de la proteína L1 del VPH 18. Esto garantiza que permanezca en el producto acuoso final (PAF).

Una vez que el adyuvante de aluminio se añade al PAF, los tres componentes, partículas similares a un virus, ADN viral y el adyuvante a base de aluminio, se agrupan formando precipitados estables (como se muestra).



Fuente: Gráfico de la izquierda tomado del blog de Maryanne Demasi, reports sobre su artículo: *Court Documents Reveal "Undisclosed" Adjuvant in Gardasil vaccine*, feb 18 de 2025. Gráfico de la derecha traducido por Salud y Fármacos

Encerrado en este precipitado, el ADN de la proteína L1 del VPH es resistente a la descomposición enzimática y está protegido de las defensas naturales del organismo contra el ADN extraño.

Sin embargo, la presencia de fragmentos de ADN de la proteína L1 del VPH activa el receptor de tipo Toll 9 (TLR9), lo que amplifica considerablemente la actividad inmunitaria. De hecho, se sabe que Gardasil estimula la respuesta inmunitaria unas 50 veces más que una infección natural.

Consecuencias inmunitarias del ADN del VPH

El Dr. Sin Hang Lee, patólogo y experto en pruebas diagnósticas moleculares, ha señalado en documentos judiciales que, si bien la combinación de partículas similares a un virus y el adyuvante a base de aluminio (VLP y AAHS) desencadena una respuesta de anticuerpos, no genera una fuerte respuesta inmunitaria celular.

Esta activación inmunitaria excesiva y prolongada puede provocar una pérdida de "tolerancia inmunitaria", es decir, el sistema inmune no reconoce su propio tejido como benigno, lo que puede dar lugar a enfermedades autoinmunes.

En algunas personas, la cascada inflamatoria resultante se ha relacionado con el síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS o postural orthostatic tachycardia syndrome) y, en casos excepcionales, con consecuencias mortales.

Esquivando la aprobación regulatoria

Desde hace tiempo, la industria de las vacunas sabe que el ADN sintético puede potenciar la actividad de los adyuvantes.

En 2022, Kaur y sus colegas señalaron que "en algunos casos, los adyuvantes se incorporan deliberadamente al antígeno de la vacuna para mejorar la inmunogenicidad" [4]. Por ejemplo, los oligodesoxinucleótidos CpG (ODN CpG), moléculas sintéticas de ADN están aprobados por la FDA como adyuvantes en vacunas como HepHisav-B (para la hepatitis B) y Cyfendus (para el ántrax) [5, 6].

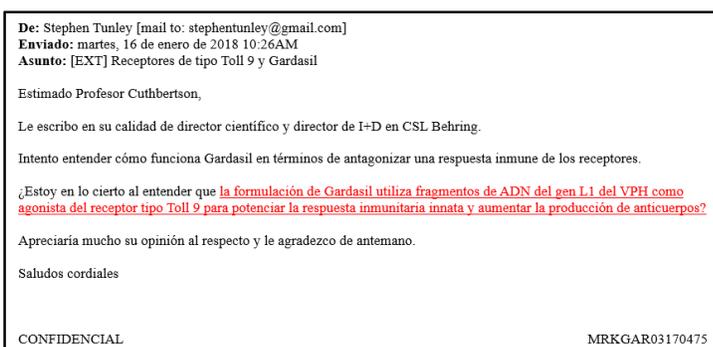
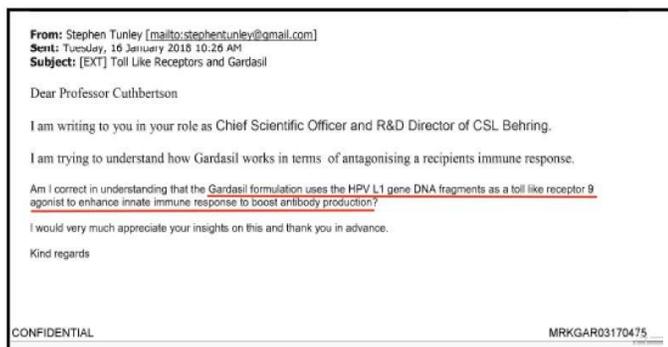
Sin embargo, ningún organismo regulador del mundo ha aprobado todavía el ADN de la proteína L1 del VPH como adyuvante.

Merck no solo no solicitó la aprobación, sino que además ocultó activamente su existencia.

Los esfuerzos de Merck para ocultar el segundo adyuvante

Los correos electrónicos internos presentados ante el tribunal exponen los esfuerzos de Merck por omitir información crítica.

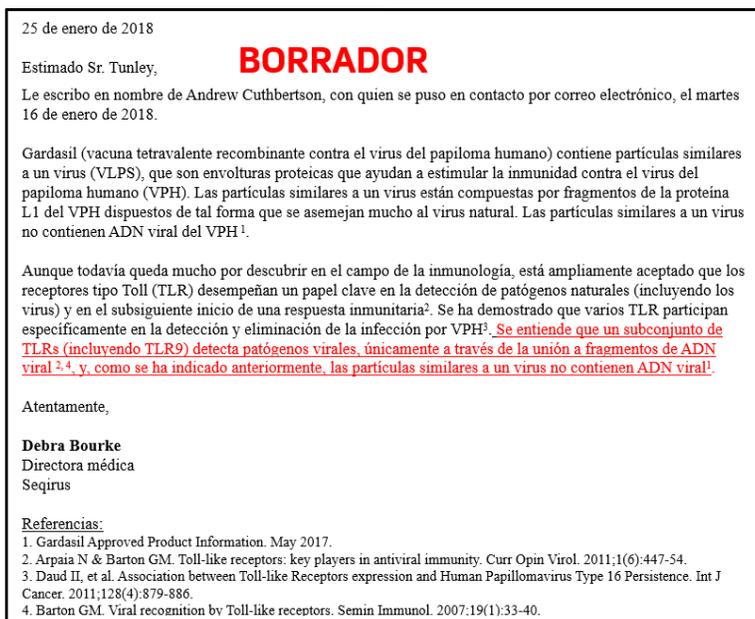
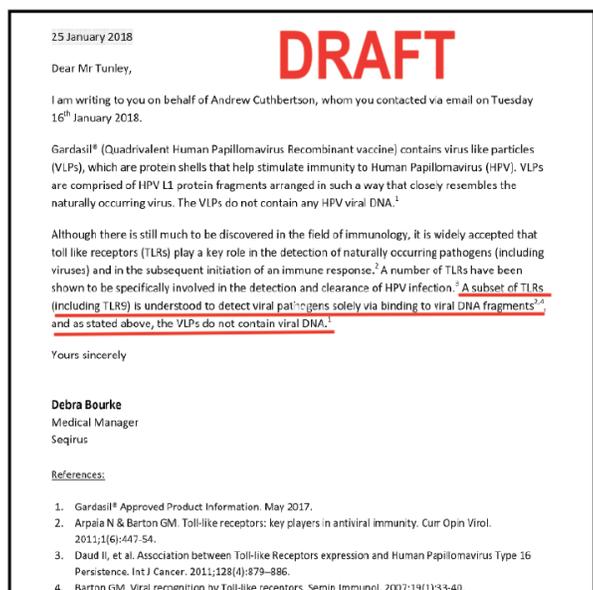
En 2018, el investigador independiente Stephen Tunley, preguntó directamente a CSL Behring Seqirus, el fabricante de Gardasil en Australia, si los fragmentos de ADN del VPH se utilizaban para estimular los TLR9 y potenciar la respuesta inmunitaria.



Fuente: Recuadro de la izquierda tomado del blog de Maryanne Demasi, reports sobre su artículo: *Court Documents Reveal “Undisclosed” Adjuvant in Gardasil vaccine*, feb 18 de 2025. Recuadro de la derecha adaptado y traducido por Salud y Fármacos

La directora médica de CSL, la doctora Debra Bourke, redactó inicialmente un correo electrónico en el que reconocía que el ADN del VPH podía actuar como agonista del TLR9,

potenciando la respuesta inmunitaria, aunque negaba que la vacuna contuviera ADN viral.



Fuente: Recuadro de la izquierda tomado del blog de Maryanne Demasi, reports sobre su artículo: *Court Documents Reveal “Undisclosed” Adjuvant in Gardasil vaccine*, feb 18 de 2025. Recuadro de la derecha adaptado y traducido por Salud y Fármacos

Cuando el equipo legal de Merck revisó el borrador, ordenó a CSL que eliminara todas las referencias al ADN y a la activación del TLR9. Barbara Kuter (a la que se hace referencia como

"Barb" en el correo electrónico), quien era directora ejecutiva de Merck, dio instrucciones al Dr. Bourke para que "eliminara los 2 últimos párrafos" y aconsejó que las consultas posteriores se

gestionaran por teléfono, en lugar de hacerlo mediante documentación escrita.

We have had several conversations here with both MRL & Legal about this question. We would recommend that you delete the last 2 paragraphs of your response to Mr. Tunley & simply refer this individual to the previous statements from the FDA & EMA on this topic (included in the attached email).

The text could read something like "In response to your question, we refer you to the previous documents from the FDA and EMA on this topic" (and then attach the FDA & EMA statements).

If you have any questions, let's set up a quick TC rather than discuss via email.

Thanks.

Barb

Hemos tenido varias conversaciones sobre esta cuestión con MRL (Margaret River Law) & Legal. Le recomendamos que elimine los 2 últimos párrafos de su respuesta al Sr. Tunley y que simplemente remita a esta persona a las declaraciones anteriores de la FDA & EMA sobre este tema (incluidas en el correo electrónico adjunto).

El texto podría ser algo como "En respuesta a su pregunta, le referimos a los documentos anteriores desde la FDA y la EMA sobre este tema" (y luego adjuntar las declaraciones de la FDA & EMA).

Si tiene alguna pregunta, organicemos un breve CT, en lugar de discutirla vía correo electrónico.

Gracias.

Barb

Fuente: Recuadro superior tomado del blog de Maryanne Demasi, reports sobre su artículo: *Court Documents Reveal "Undisclosed" Adjuvant in Gardasil vaccine*, feb 18 de 2025. Recuadro inferior adaptado y traducido por Salud y Fármacos

El último correo electrónico enviado a Tunley omitía cualquier información sustancial y se limitaba a remitirle a las

declaraciones generales que la FDA y la EMA habían publicado en internet.

Dear Mr Tunley,
I am writing to you on behalf of Andrew Cuthbertson, whom you contacted via email on Tuesday 16th January 2018.

In response to your question, we refer you to the previous documents from the US Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) on this topic.^{1,2}

Yours sincerely

Debra Bourke
Medical Manager
Seqirus

References:

1. U.S. Department of Health and Human Services. FDA Information on Gardasil - Presence of DNA Fragments Expected, No Safety Risk; [Updated Oct 21 2011]. Available from: <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm276859.htm> [Accessed March 2018].
2. European Medicines Agency. New and press releases - European Medicines Agency replies to concerns of Sane Vax Inc; [Updated Oct 23 2011]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/09/news_detail_001350.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 [Accessed March 2018].

Estimado Sr Tunley,

Le escribo en nombre de Andrew Cuthbertson, con quien se puso en contacto por correo electrónico el martes 16 de enero de 2018.

En respuesta a su pregunta, le remitimos a los documentos anteriores de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) sobre este tema.^{1,2}

Atentamente,

Debra Bourke
Directora médica
Seqirus

Referencias:

1. U.S. Department of Health and Human Services. FDA Information on Gardasil Presence of DNA Fragments Expected, No Safety Risk; [Updated Oct 21, 2011]. Available from: <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm276859.htm> [Accessed March 2018].
2. European Medicines Agency. New and press releases of Sane Vax Inc; [Updated Oct 23, 2011]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/09/news_detail_001350.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 [Accessed March 2018].

Fuente: Recuadro superior tomado del blog de Maryanne Demasi, reports sobre su artículo: *Court Documents Reveal "Undisclosed" Adjuvant in Gardasil vaccine*, feb 18 de 2025. Recuadro inferior adaptado y traducido por Salud y Fármacos

Etiqueta del producto engañosa y falta de consentimiento informado

Incluso hoy en día, la información sobre el producto Gardasil (distribuida por CSL Seqirus) y los organismos reguladores de Australia y Europa, siguen engañando al público [7].

El prospecto de Gardasil en Europa afirma explícitamente que "las partículas similares a un virus no contienen ADN viral", una afirmación falsa que el Dr. Lee ya refutó en 2011 [8, 9].

<p>5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES</p> <p>5.1 Pharmacodynamic properties</p> <p>Pharmacotheapeutic group: Viral Vaccine, ATC code: J07BM01</p> <p><i>Mechanism of Action</i></p> <p>Gardasil is an adjuvanted non-infectious recombinant quadrivalent vaccine prepared from the highly purified virus-like particles (VLPs) of the major capsid L1 protein of HPV types 6, 11, 16 and 18. The VLPs contain no viral DNA, they cannot infect cells, reproduce or cause disease. HPV only infects humans, but animal studies with analogous papillomaviruses suggest that the efficacy of L1 VLP vaccines is mediated by the development of a humoral immune response.</p>
--

<p>5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS</p> <p>5.1 Propiedades farmacodinámicas</p> <p>Grupo farmacoterapéutico: Vacuna vírica, código ATC: J07BM01</p> <p><i>Mecanismo de acción</i></p> <p>Gardasil es una vacuna tetravalente recombinante adyuvada no infecciosa, preparada a partir de las partículas similares a un virus (VLP) altamente purificadas, de la cápsida mayor de la proteína L1 de los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH. Las partículas similares a un virus no contienen ADN viral, no pueden infectar células, reproducirse ni causar enfermedades. El VPH solo infecta a los humanos, pero los estudios en animales con análogos del virus del papiloma sugieren que la eficacia de las vacunas de VLP L1 está mediada por el desarrollo de una respuesta inmunitaria humoral.</p>
--

Fuente: Recuadro de la izquierda tomado del blog de Maryanne Demasi, reports sobre su artículo: *Court Documents Reveal "Undisclosed" Adjuvant in Gardasil vaccine*, feb 18 de 2025. Recuadro de la derecha adaptado y traducido por Salud y Fármacos

No revelar la presencia de un adyuvante secundario no aprobado atenta contra la transparencia y el consentimiento informado. Millones de personas en todo el mundo han recibido esta vacuna, sin tener pleno conocimiento de su contenido o de sus posibles efectos a nivel inmunológico.

Esto no solo es una falta ética, también puede representar una violación legal. Los pacientes tenían derecho a estar informados sobre el adyuvante secundario y los riesgos que conlleva antes de recibir la vacuna.

A pesar de las reiteradas solicitudes de comentarios, el profesor Ian Frazer (coinventor de la vacuna contra el VPH, y Australiano del Año en 2006), no ha respondido a las preguntas sobre este asunto.

A medida que se desarrolla este litigio de gran importancia, se pone de manifiesto la urgente necesidad de fortalecer la supervisión reguladora y la rendición de cuentas de las empresas. Los gobiernos y las agencias de salud pública siguen promocionando Gardasil, a pesar de que cada vez hay más evidencias de engaño.

El juicio, celebrado en un tribunal de Los Ángeles la semana pasada, se ha pospuesto hasta septiembre de 2025, lo que significa que las preguntas cruciales se quedan sin respuesta y que muchas personas permanecen a la espera de una resolución que determine si habrá justicia para los perjudicados por la vacuna.

Opinión de Salud y Fármacos:

Los documentos revelados en el artículo sobre las presuntas irregularidades técnicas, éticas y legales (extremadamente graves) durante el desarrollo, autorización y comercialización de Gardasil, socavan la confianza en los programas de vacunación, incluso de aquellos con evidencia sólida, y plantean la necesidad imperiosa de reevaluar el perfil de seguridad de la vacuna contra VPH Gardasil mediante estudios verdaderamente independientes. Es urgente asegurar la vigilancia post comercialización y promover transparencia científica.

Si las acusaciones denunciadas se confirman durante el juicio que se ha postergado para septiembre, estaríamos ante uno de los mayores escándalos de mala conducta científica y farmacéutica desde el caso Vioxx, también protagonizado por Merck, lo cual

exige una respuesta contundente de las autoridades sanitarias y una revisión ética de las prácticas técnico-científicas, clínicas y regulatorias vigentes en la industria farmacéutica.

De ser cierto el ocultamiento de efectos adversos para favorecer la aprobación acelerada de la vacuna tetravalente contra el VPH Gardasil, sin controles rigurosos, se habría expuesto a millones de niñas, niños y adolescentes a una vacuna que no cumplió adecuadamente los criterios de evaluación de seguridad, con el consecuente daño potencial a estas generaciones de personas vacunadas sin tener información completa sobre los verdaderos riesgos a los que se expusieron por el presunto uso de adyuvantes no informados por el fabricante y por lo tanto no aprobados para la elaboración de la vacuna.

Los hechos se configurarían en una violación directa del principio de autonomía y del requisito ético de consentimiento libre e informado, tal como lo exige la Declaración de Helsinki y las regulaciones de la FDA y la EMA.

Cabe resaltar que, en el 2011, la FDA sabía que Merck era consciente de que la vacuna contenía fragmentos residuales de ADN recombinante específico del VPH L1, pero no exigió que se estudiaran sus posibles efectos con mayor detenimiento. Swissmedic solicitó información adicional, pero acabó desistiendo [10].

Referencias:

- Demasi, M., PhD. EXCLUSIVE: Internal emails reveal Merck's negligence in Gardasil safety testing. Maryanne Demasi, reports. February 9, 2025. https://blog.maryannedemasi.com/p/exclusive-internal-emails-reveal?utm_source=publication-search
- Demasi, M., PhD. EXCLUSIVE: Internal emails reveal Merck's negligence in Gardasil safety testing. Maryanne Demasi, reports. 9 de febrero de 2025-b. https://blog.maryannedemasi.com/p/exclusive-internal-emails-reveal?utm_source=publication-search
- Cook, J. C. Process for purifying human papillomavirus virus-like particles. Google Patents. (n.d.). <https://patents.google.com/patent/US6602697B1/en>
- Arshpreet Kaur, A., Baldwin, J., Brar, D. Toll-like receptor (TLR) agonists as a driving force behind next-generation vaccine adjuvants and cancer therapeutics. Elsevier. Octubre 2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1367593122000576#bib92>
- HEPLISAV-B. U.S. Food and Drug Administration. 12 de septiembre de 2024. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/heplisav-b>

6. CYFENDUS. U.S. Food and Drug Administration. 14 de agosto de 2023. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/cyfendus>
7. Product and Consumer Medicine Information Licence. TGA EBS. (n.d.). <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2015-PI-02012-1&d=20250217172310101>
8. Gardasil 9, INN-Human Papillomavirus 9 valent Vaccine (Recombinant, adsorbed). European Medicines Agency. (n.d.). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_en.pdf
9. Lee, S. H. Detection of human papillomavirus (HPV) L1 gene DNA possibly bound to particulate aluminum adjuvant in the HPV vaccine Gardasil®. Journal of Inorganic Biochemistry. Diciembre de 2012; 117, 85–92. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2012.08.015>
10. Maryanne Demasi. Internal emails reveal Merck's negligence in Gardasil safety testing. Merck knew its Gardasil vaccine was contaminated with HPV DNA fragments but failed to conduct proper tests and the regulators helped cover it up. 9 de febrero de 2025 <https://substack.com/home/post/p-156651477>

Interpretación refinada del Acuerdo de Reconocimiento Mutuo (ARM) entre Canadá y Suiza
(*Refined interpretation of the Mutual Recognition Agreement (MRA) between Canada and Switzerland*)
Agencia Suiza para productos terapéuticos, 31 de enero de 2025

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/mitteilungen/abkommen-ca-und-ch.html>

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(2)*

Tags: Acuerdo de reconocimiento mutuo entre Canadá y Suiza, Certificación de cumplimiento de Buenas Prácticas de Medicamentos

Swissmedic y Health Canada acordaron ampliar su acercamiento a la implementación del Acuerdo de Reconocimiento Mutuo (ARM) vigente.

En el año 2000, entró en vigor el ARM entre Canadá y Suiza sobre la Certificación del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de Medicamentos (Anexo Sectorial sobre BPM).

El 31 de enero de 2025, Health Canada y Swissmedic acordaron ampliar el acuerdo existente para incluir en su ámbito operativo

tanto el reconocimiento de los resultados de las inspecciones extrajurisdiccionales de BPM, como los de los principios activos farmacéuticos y medicamentos estables derivados de sangre o plasma humanos. Además, establecieron los procesos de intercambio de información y confianza (*reliance*) relacionados con la evaluación in situ de Health Canada, y la inspección previa a la aprobación de Swissmedic.

En este momento, el texto del ARM todavía no se ha revisado, ya que estos cambios fueron posibles gracias al ARM vigente. Sin embargo, Swissmedic y Health Canada confirman su compromiso de revisar el ARM en el momento oportuno para adaptarla mejor a los avances de los últimos 25 años.

Anvisa y la Agencia Danesa de Medicamentos renuevan proyecto de cooperación

Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA)

Portal web Ministerio de Salud de Brasil, Ene 22, 2025

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2025/anvisa-e-agencia-dinamarquesa-de-medicamentos-renovam-projeto-de-cooperacao>

Tags: proyecto de cooperación entre agencias reguladoras de Brasil y Dinamarca, actividades de intercambio técnico entre Anvisa y la Agencia Danesa

Anvisa y la Agencia Danesa de Medicamentos (DKMA) renuevan la cooperación bilateral a través de una tercera fase del proyecto de cooperación estratégica en el sector de la salud entre Brasil y Dinamarca, que incluye las agencias reguladoras y los Ministerios de Salud de ambos países.

En esta nueva fase, las actividades de intercambio técnico se realizarán de abril de 2025 a marzo de 2028, e incluirán temas como inspecciones de buenas prácticas clínicas y dispositivos médicos, estudios de desempeño clínico, uso de inteligencia artificial en procesos regulatorios, prevención y manejo de la resistencia a los antimicrobianos.

América Latina

Implicaciones del informe de IQVIA que sugiere una reforma regulatoria para llenar el “vacío de biosimilares” en América Latina

Salud y Fármacos

Resumido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Regulatoras 2025; 28(2)*

Tags: reforma regulatoria, vacío regulatorio de biosimilares, requisitos para la seguridad y eficacia de biosimilares, implicaciones para América Latina de la regulación de biosimilares, maraña de patentes

Resumen

Chetali Rao, K M Gopakumar han escrito un comentario al informe de IQVIA “Evaluación del vacío de biosimilares en EE UU” (*Assessing the Biosimilar Void in the US*) [1]. Según estos autores, el informe de IQVIA destaca la falta de disponibilidad de biosimilares a pesar de que, en EE UU, han expirado las patentes de muchos productos biológicos, y sugiere reformas regulatorias para simplificar la aprobación de estos medicamentos. La información que emana de este comentario puede ser de interés para estimular la comercialización de biosimilares en América Latina, por lo que reproducimos los aspectos más importantes.

Para la aprobación de biosimilares, la FDA exige ensayos clínicos costosos y extensos, lo que desincentiva su desarrollo. Según IQVIA, el desarrollo de un biosimilar cuesta entre US\$100 y 250 millones y puede requerir hasta 6 años, lo que reduce su viabilidad comercial. En EE UU hay 62 biológicos sin patente, pero solo hay biosimilares para 14 de ellos. Entre 2025 y 2034, 118 productos biológicos perderán la patente y no se están desarrollando biosimilares para el 90% de ellos, en parte porque el desarrollo de biosimilares para terapias avanzadas como anticuerpos conjugados, terapias celulares y génicas es complejo. Otras barreras se relacionan con las estrategias que utilizan las empresas farmacéuticas para que sus productos gocen de exclusividad en el mercado, como hizo AbbVie en el caso de Humira (*adalimumab*), construir marañas de patentes (*patent thickets*), para retrasar la entrada de biosimilares, impidiendo la competencia y elevando los costos de la atención médica. Las empresas también pueden reformular sus biológicos e intervenir en el mercado para que los pacientes reciban el producto reformulado en lugar de un biosimilar.

Por otra parte, los biosimilares en desarrollo están centrados en ciertas áreas como la oncología e inmunología, y hay un “vacío” en áreas como la diabetes, hematología, neurología y enfermedades raras.

El informe recomienda simplificar los requisitos regulatorios para reducir los costos y tiempos de desarrollo de los biosimilares, abordar las estrategias de perennización de patentes para fomentar la competencia e incentivar el desarrollo de

biosimilares en más áreas terapéuticas, especialmente para tratar enfermedades raras y desarrollar biológicos complejos.

Opinión de Salud y Fármacos:

Las posibles implicaciones para la salud pública en América Latina que se derivan del comentario de Rao y Gopakumar al informe de IQVIA se relacionan con reformas regulatorias, pues se sugiere que hay que revisar los marcos regulatorios para los biosimilares, eliminando requisitos innecesarios sin comprometer su seguridad y eficacias. En este sentido, países como Brasil, México, Colombia y Argentina podrían agilizar la aprobación de biosimilares, utilizando mecanismos más eficientes basados en la evidencia acumulada.

Si se facilita la comercialización de biosimilares, los sistemas de salud pública podrían reducir el gasto y mejorar el acceso a tratamientos biológicos de alto impacto, especialmente en oncología, enfermedades autoinmunes y crónicas. Un mercado más competitivo ayudaría a reducir la dependencia de medicamentos biológicos importados y con precios altos, mejorando el acceso a estas tecnologías en países de medianos y bajos ingresos.

Las marañas de patentes también se observan en América Latina, retrasando la disponibilidad de biosimilares, por lo que se requieren políticas de propiedad intelectual más agresivas para prevenir el abuso de patentes y fomentar la producción local de biosimilares.

América Latina podría impulsar el desarrollo y producción local de biosimilares, reduciendo su dependencia de las importaciones.

En resumen, la regulación de biosimilares en América Latina debe adaptarse para fomentar su desarrollo y comercialización, reduciendo barreras innecesarias y promoviendo competencia a la vez que se exigen elevados estándares de calidad. Esto mejoraría el acceso a tratamientos seguros e innovadores y podría optimizar el uso de los limitados recursos de los sistemas de salud pública de países en vías de desarrollo.

Fuente Original:

1. Chetali Rao, K M Gopakumar. IQVIA Report suggests US regulatory reform to fill “biosimilar void”, lessons for the South. *The IQVIA institute, Assessing the Biosimilar Void in the US, March 24, 2025* <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/assessing-the-biosimilar-void-in-the-us>

Argentina. OPS, Argentina, Pfizer y Sinergium impulsan la producción local de la vacuna antineumocócica 20-valente para toda América Latina y el Caribe

Organización Panamericana de la Salud (PAHO)
Portal de noticias web OPS, 15 de enero de 2025

<https://www.paho.org/es/noticias/15-1-2025-ops-argentina-pfizer-sinergium-impulsan-produccion-local-vacuna-antineumococica>

Tags: producción local de vacuna antineumocócica 20-valente para América Latina y el Caribe, mejora en el acceso a las vacunas en América Latina, riesgo para la viabilidad de programas de salud global por las directrices de la administración Trump 2025.

Buenos Aires, 15 de enero de 2025 (OPS) – La Organización Panamericana de la Salud (OPS), el Gobierno de Argentina, el laboratorio Pfizer y la empresa farmacéutica Sinergium Biotech anunciaron un esfuerzo conjunto que facilitará la producción local y el acceso regional a la vacuna antineumocócica conjugada 20-valente (PCV20, según sus siglas en inglés). Esta vacuna ayudará a reducir la carga de las enfermedades neumocócicas, ofreciendo una protección mejorada para las poblaciones vulnerables, incluyendo a niños y adultos mayores.

“La OPS está comprometida con aumentar la producción regional de tecnologías sostenibles e innovadoras, fortaleciendo las capacidades existentes y nuestro mecanismo regional de compras, el Fondo Rotatorio para el Acceso a Vacunas”, afirmó el director de la OPS, Jarbas Barbosa. “Esta colaboración refleja nuestro compromiso de garantizar el acceso equitativo a vacunas seguras y efectivas que previenen enfermedades graves y salvan vidas”, añadió.

A través de esta iniciativa, no solo Argentina será beneficiaria de la producción local de Sinergium Biotech, sino que también el resto de los países de la región podrán acceder a dosis de la vacuna a través de los Fondos Rotatorios Regionales de la OPS, permitiendo que se introduzca más rápidamente y a precios competitivos.

Las vacunas PCV10 y PCV13 han tenido un impacto positivo en la salud de los niños en América Latina y el Caribe. Las estimaciones de la carga mundial de infecciones de las vías respiratorias inferiores de 2016 revelaron que tras la introducción de estas vacunas se redujeron significativamente los casos de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) causada por los serotipos cubiertos en estas vacunas en niños menores de 5 años. Sin embargo, se observó un aumento en otros serotipos no cubiertos por esas vacunas.

La PCV20, que incluye siete serotipos adicionales en comparación con la PCV13, promete reforzar aún más la protección contra enfermedades graves causadas por la bacteria *Streptococcus pneumoniae* o neumococo, responsable de neumonía, meningitis y otras infecciones graves, incluyendo aquellos serotipos asociados a resistencias a antibióticos.

El neumococo sigue siendo un problema de salud pública global. Según estimaciones del Instituto de Métricas y Evaluaciones en Salud (IHME), en 2021 fallecieron 155.000 niños menores de 5 años en todo el mundo debido a neumonías y meningitis causadas por el neumococo, de las cuales 3.345 ocurrieron en América Latina y el Caribe. Ese mismo año, la enfermedad neumocócica causó alrededor de 243.000 muertes en adultos de 70 años o más, de las cuales unas 18.000 fueron en Latinoamérica y el Caribe.

La vacuna PCV20 estará disponible para Latinoamérica y el Caribe desde principios de 2025, con la estimación de que las primeras dosis producidas en Argentina estén disponibles en 2026. Así, esta vacuna, que se recomienda para niños menores de 2 años y adultos mayores de 60 y que ya está siendo introducida en países de ingresos altos, también estará disponible para países de la región.

Desde hace más de 40 años, el Fondo Rotatorio para el Acceso a Vacunas de la OPS ha consolidado la demanda de los países de la región para realizar compras conjuntas, lo que les otorga poder de negociación y garantiza un precio uniforme en condiciones competitivas, independientemente de la demanda de cada país. En el caso de la PCV20, los países también podrán adquirirla a un precio favorable. Además, el envío se realizará a nivel regional, lo que reduce los costos y la huella de carbono. Otro beneficio de esta vacuna, a diferencia de la PCV13, es que se presentará en jeringa prellenada, lo que facilita el proceso de administración.

Este esfuerzo, al contribuir a desarrollar un ecosistema listo para la producción y distribución de vacunas a mayor escala, busca también aumentar la resiliencia de la región ante futuras pandemias y brotes, una de las lecciones aprendidas de la pandemia de COVID-19.

Comentario de Salud y Fármacos:

El retiro de EE UU de la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha puesto en crisis el futuro de varios programas de salud global que, entre muchos otros, afecta los programas de la OPS y por ende podría afectar también este acuerdo entre Pfizer y Sinergium que pretendía mejorar el acceso a las vacunas en la región, mediante la fabricación de la vacuna contra el neumococo Prevenar-20, en Argentina.

Argentina. Comité de Control Interno para fortalecer la gestión institucional de la ANMAT

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)

Ministerio de Salud de Argentina, Portal de Alertas ANMAT, Ene 24, 2025

<https://www.argentina.gob.ar/noticias/comite-de-control-interno-para-fortalecer-la-gestion-institucional-de-la-anmat>

Tags: fortalecimiento de la gestión institucional de ANMAT, fortalecimiento de los controles regulatorios internos de ANMAT, fiscalización de procesos de control de la Sindicatura General de la Nación (SIGEN) en Argentina, eficiencia en la fiscalización y regulación de los productos de competencia de ANMAT

En el marco de la fiscalización de los procesos de control realizados por la Sindicatura General de la Nación (SIGEN), se llevó a cabo la reunión del Comité de Control Interno de la ANMAT. El encuentro, encabezado por la Administradora Nacional, Agustina Bisio, junto con el Síndico General de la Nación, Miguel Blanco, tuvo como objetivo evaluar y fortalecer la gestión del organismo.

Durante la reunión, se analizaron en detalle los hallazgos de los informes de auditoría previos. Las autoridades y responsables de distintas áreas revisaron el cumplimiento de los compromisos asumidos en el último encuentro, evaluando su avance y los resultados obtenidos hasta la fecha.

Un punto clave tratado fue la elaboración de una base de datos integral que permita agilizar los procedimientos relacionados con la exportación y registro de medicamentos, alimentos y productos médicos. Además, se discutió la mejora de los sistemas informáticos para la emisión de certificados de buenas prácticas y la gestión del inventario de productos médicos y especialidades medicinales. También se abordó la necesidad de desarrollar manuales de normas y procedimientos, así como un reglamento interno para la gestión de legajos de asistencia, presentismo y licencias del personal.

En el ámbito de compras y contrataciones, las autoridades propusieron perfeccionar los procesos para la adquisición de bienes y servicios, con especial atención a la constancia de pagos legítimos. Se sugirió la incorporación de profesionales técnicos para asegurar una adecuada separación de funciones. Además, se trató la importancia de avanzar en las necesidades patrimoniales y tecnológicas para garantizar el correcto funcionamiento institucional.

Por parte de la ANMAT, también participaron la Subadministradora Nacional, Enriqueta Pearson; el Director General de Administración, Pablo Scagliarini; el Director de Informática, Martín Dopazo; la Coordinadora de Planificación y Evaluación de Impacto de Procesos Regulatorios, Mónica Bobbi; la Auditora Interna titular, Mariela Moros; la Auditora Operativa, Catalina Padula; la Auditora Contable, Paula Barroso y, en representación de la Dirección de Recursos Humanos, Carina Aparicio. Por la SIGEN, también se hicieron presentes el Secretario Operativo, Marcelo Cainzos; el Gerente de Control del Sector Social, José Fretes; la Síndica Jurisdiccional de Salud, Silvina Jueguen, y su adjunta Camila Espósito.

Este Comité de Control Interno marca un paso importante hacia la mejora continua de la gestión de la ANMAT, buscando optimizar sus procesos y garantizar una mayor eficiencia en la fiscalización y regulación de los productos de competencia de esta Administración Nacional.

Argentina. ANMAT prohíbe cualquier producto medicinal elaborado, importado o distribuido por las firmas "BAX Pharma S.A.", "PHARMAIMPORT SRL – División IDN PHARMATECH" y "FARMACO S.A. división LANDERLAN"

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)

Ministerio de Salud de Argentina, Portal de Alertas ANMAT, 27 de febrero de 2025

<https://www.argentina.gob.ar/noticias/anmat-prohíbe-cualquier-producto-medicinal-elaborado-importado-o-distribuido-por-las-firmas>

Tags: retiro de medicamentos en Argentina por graves riesgos para la salud, seguridad de mesterolona, seguridad calidad y eficacia de oxandrolona, seguridad de boldenona, prohibición de comercialización de medicamentos anabólicos en Argentina

La medida fue tomada al detectarse que no consta registro de habilitación de dichas firmas ante esta Administración Nacional en el rubro de medicamentos al día de la fecha, como así tampoco se encuentran registrados productos elaborados o importados por las firmas mencionadas.

La ANMAT informa que se ha prohibido el uso, distribución y comercialización en todo el territorio nacional de cualquier producto medicinal elaborado, importado o distribuido por las firmas "BAX Pharma S.A.", "PHARMAIMPORT SRL – División IDN PHARMATECH" y "FARMACO S.A. división LANDERLAN".

Las actuaciones se iniciaron luego de que el Departamento de Control de Mercado recibió productos secuestrados en el marco de una Diligencia Judicial y se procediera a la verificación de legitimidad de:

- CLEMBUTEROL CLORHIDRATO 0,04 mg LANDERLAN, 50 comprimidos vía oral. Elaborado por BAX Pharma S.A., Calle 1 e/ Av. Pastora Céspedes y San Antonio. San Lorenzo. Paraguay para FARMACO S.A. Div. LANDERLAN.
- MESTEROLIC® MESTEROLONA 25MG 50 comprimidos recubiertos IDNPHARMATECH®, importado por PHARMAIMPORT SRL – División IDN PHARMATECH.
- OXANDROLONA IDN® OXANDROLONA 10 MG 50 comprimidos recubiertos IDNPHARMATECH®, importado por PHARMAIMPORT SRL – División IDN PHARMATECH.

- BOLDENONA UNDECILATO 250 mg/ml LANDERLAN, Solución Oleosa Inyectable, 10 ml, V.I.M., elaborado por FARMACO S.A. para su división LANDERLAN.

Se recomienda a pacientes y profesionales abstenerse de utilizar cualquier producto y lote de las firmas mencionadas, ya que representan un riesgo para la salud.

Cabe mencionar que *mesterolona*, *oxandrolona* y *boldenona* son sustancias anabólicas esteroides, y el uso prolongado de este tipo de sustancias, incluso en individuos sanos, puede generar eventos adversos graves.

Además, los productos fueron fabricados por firmas sin habilitación sanitaria en la República Argentina, por lo que se desconoce la verdadera composición y las condiciones de elaboración, y no puede asegurarse su calidad, seguridad y eficacia.

Brasil. Carta de Atención al Usuario de Anvisa incluye 14 nuevos servicios

Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA)

Portal web Ministerio de Salud de Brasil, 24 de enero de 2025

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2025/carta-de-servicos-ao-usuario-da-anvisa-conta-com-14-novos-servicos>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(2)*

Tags: solicitudes relacionadas con productos de Terapia Avanzada en Brasil, ampliación de la Carta de Atención al Usuario de Anvisa, mejora en la calidad de los servicios de Anvisa

A principios de este año, la Defensoría del Pueblo de Anvisa incluyó 14 nuevos servicios en la Carta de Atención al Usuario. La Carta fue revisada y actualizada a finales de diciembre de 2024 y ahora está disponible para los usuarios en la página de servicios de Anvisa. <https://www.gov.br/pt-br/orgaos/agencia-nacional-de-vigilancia-sanitaria>

Con el objetivo de ampliar y mejorar la calidad de los servicios que se prestan a la ciudadanía, hoy en día 380 servicios están a disposición de la sociedad.

La Carta de Servicios fue establecida por el Decreto 9.094, de 17 de julio de 2017, para informar sobre los servicios prestados por las instituciones, las formas de acceder a dichos servicios, las obligaciones y estándares de calidad del servicio público.

El Decreto, en su Capítulo II, establece que uno de los objetivos de la Defensoría del Pueblo es la implementación, seguimiento y actualización de la Carta, en coordinación con otras unidades institucionales, además de velar por la suficiencia y la calidad de la información que en ella se incluye.

Además de la obligación de publicar los servicios que ofrece a Anvisa en el portal "gov.br" a través de la Carta de Servicios, la Defensoría del Pueblo, en colaboración con las demás unidades de la Agencia, es responsable de actualizar la información allí contenida, de evaluar y adecuar el formato, la accesibilidad, el idioma, la exactitud y la suficiencia de la información sobre los servicios.

Listado de los 14 nuevos servicios:

1. Solicitud de Transferencia de Propiedad de Productos de Terapia Avanzada.
2. Solicitud de Aprobación en el Dossier de Desarrollo Clínico para Productos de Terapias Avanzadas (DDCTA).
3. Cambio de Consentimiento en el Dossier de Desarrollo Clínico para Productos de Terapias Avanzadas (DDCTA).
4. Cancelación del Consentimiento en el Dossier de Desarrollo Clínico de Productos de Terapias Avanzadas (DDCTA).
5. Emisión de Certificado o Certificado de Registro de Productos de Terapias Avanzadas.
6. Solicitud de autorización para uso compasivo, acceso ampliado y suministro de productos de terapia avanzada.
7. Enmienda a la Autorización de Uso Compasivo, Acceso Ampliado y Suministro Post-Estudio de Productos de Terapia Avanzada.
8. Cancelación de la autorización de uso compasivo, acceso ampliado y suministro posterior al estudio de productos de terapia avanzada.
9. Solicitud de consentimiento para exportar material de partida para la fabricación de productos de terapia avanzada.
10. Cambio en la Calificación para Importar Gametos y Embriones Humanos.
11. Renovación de Autorización para Importar Gametos y Embriones Humanos.
12. Cancelación de Autorización para Importar Gametos y Embriones Humanos.
13. Comunicación de uso de producto de terapia avanzada no registrable.
14. Solicitud de autorización de uso de un producto de terapia avanzada que no está sujeto a registro.

Los medicamentos genéricos en Brasil: una política pública exitosa en salud

Exitosa, 19 de febrero de 2025

<https://www.exitosanoticias.pe/medicamentos-genericos/los-medicamentos-genericos-brasil-una-politica-publica-exitosa-salud-n145483>

Fabiana Fernandes, farmacéutica industrial de la Universidad Federal de Goiás (Brasil), especialista en medicamentos genéricos en Brasil, conversó con Exitosa acerca del mercado de medicamentos en Brasil y cómo cuando está fuertemente regulado e impulsado a través de políticas públicas, actúa en beneficio de la población. Así, Fabiana Fernandes, farmacéutica y conversó con Exitosa acerca del mercado de medicamentos genéricos en Brasil y la base política que lo protege.

“En Brasil tenemos la experiencia de la ley que reguló los medicamentos genéricos hace veinticinco años. Entonces, aquí tenemos un alto número de medicamentos a los que la población tiene acceso. Son eficaces y seguros, porque son evaluados con ensayos y pruebas de laboratorio para garantizar su efectividad, precisó el especialista”.

En dicho punto, Fernandes detalló que no se debe asumir que un medicamento brasileño, por ser genérico, es de mala calidad como se suele hacer en otros países. Al respecto, enfatizó que Brasil cuenta con políticas estrictas que garantizan que los medicamentos genéricos no sean una "mera copia de papel", sino que atraviesen procesos rigurosos como en Europa y EE UU.

Incremento de los medicamentos genéricos

Por demás, los medicamentos genéricos en Brasil representan un mercado ya establecido, pero en constante aumento. De acuerdo a Fernandes, en los últimos años, los medicamentos genéricos

representan por lo menos un 40 % de los productos farmacéuticos en las boticas y las farmacias brasileñas.

Así, esto implica un nuevo mercado que genera trabajo, a la par que garantiza una correcta implementación de las políticas de salud públicas, asegurando un tratamiento correcto para sus respectivas dolencias.

Fernandes mencionó: “En Brasil tenemos cerca de noventa empresas farmacéuticas que producen medicamentos genéricos. Es decir, son más de cuatro mil medicamentos aprobados. Uno va a cualquier botica o farmacia en Brasil y el 40% son medicamentos genéricos. Además, cubre toda enfermedad. No hay un grupo exclusivo que se beneficia de esto, sino todos.

Precio de los medicamentos

El Gobierno de Brasil apunta a que los más humildes puedan, de igual manera, acceder a los medicamentos que requieran sin necesidad de endeudarse o de tener que esperar incluso meses para obtener sus productos. En tal sentido, Fernandes hizo hincapié en el marco normativo que permite esto. Finalizó explicando: “Nuestra experiencia nos indica que los medicamentos genéricos que aseguran la efectividad tienen un precio del 35% por debajo que los medicamentos de marca. En esto hay una gran ventaja desde el punto de vista de salud pública, ya que asegura al consumidor, al paciente, un tratamiento seguro y económico, sin que esto conlleve a un agravamiento o a la muerte”.

Riesgos para la salud pública de la aprobación de medicamentos para el tratamiento de la obesidad infantil en Brasil

Márcia Regina Vítole, Paola Seffrin Baratto y Sophie Deram

Cad. Saúde Pública 40 (9), 2024. <https://doi.org/10.1590/0102-311XEN031624><https://www.scielo.br/j/csp/a/4j9qNS9mtnDzjS7LmwVdwn/>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)*

Tags: obesidad infantil, aprobación de medicamentos para el tratamiento de la obesidad infantil, agonistas del GLP-1, reacciones adversas graves de los agonistas GLP-1 en niños y adolescentes, estrategia para la prevención y tratamiento de la obesidad infantil, vigilancia alimentaria y nutricional, medicalización de la obesidad infantil, promoción de estilos de vida saludables

La Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) acaba de aprobar el uso de fármacos que simulan la acción del péptido GLP-1 en el organismo (*liraglutida*, *semaglutida*) para la pérdida de peso en adolescentes (de 12 años o más), generando interrogantes sobre la relevancia y los riesgos de su uso en el tratamiento de la obesidad infantil. Esta preocupación se basa en cinco consideraciones: (1) la expansión del uso de estos fármacos en adolescentes se basó únicamente en estudios clínicos aleatorizados gestionados por la industria farmacéutica que los comercializa; (2) la gravedad de los efectos secundarios de estos medicamentos; (3) la ausencia de estudios que evalúen su impacto a largo plazo; (4) las estrategias para combatir la obesidad en Brasil y a nivel internacional, y (5) las alternativas a la medicalización mediante inversiones en justicia social.

En Brasil, el uso de agonistas de GLP-1 para tratar la obesidad en los adolescentes comenzó con la aprobación del uso de *liraglutida* en agosto de 2020, seguida por la ampliación del uso de la *semaglutida* en septiembre de 2023. Dicha aprobación se basa en la publicación de dos estudios clínicos aleatorizados, desarrollados por la compañía farmacéutica Novo Nordisk: el primero con *liraglutida* [1] y el segundo con *semaglutida* [2]. Sin embargo, es ampliamente conocido que se necesitan varios estudios científicos antes de reunir evidencia suficiente para respaldar las recomendaciones o guías públicas.

La aprobación de estos dos medicamentos en Brasil para tratar la obesidad en adolescentes (12 años de edad y mayores), no se basa en evidencia sólida de eficacia, pues no se ha hecho ningún estudio de efectividad y se desconocen sus efectos a largo plazo, además de que la integridad de los ensayos clínicos podría haberse visto afectada por los conflictos de intereses. Por ejemplo, el estudio con *semaglutida* [2] para adolescentes, se basó en una metodología utilizada para adultos [3].

El ensayo con adultos concluyó a las 68 semanas con el 81% de la muestra inicial de 1.961 participantes, mientras que el estudio con adolescentes concluyó a las 68 semanas con 196 de los 201 participantes iniciales. Por lo tanto, esta segunda investigación incluyó un grupo poblacional menos representativo y con mayor vulnerabilidad biológica, involucrando diferentes etapas puberales y peculiaridades entre sexos. Además, los resultados registrados en la plataforma ClinicalTrials (<https://clinicaltrials.gov/>) revelaron que alrededor del 36% de la pérdida de peso corporal en adultos [3] se debió a la pérdida de masa muscular; pero estos datos no están disponibles para la muestra de adolescentes [2].

Realizar estudios con niños y adolescentes plantea un gran desafío para los investigadores, ya que la diversidad metabólica y sus intensos cambios en la biología y la composición corporal afectan los resultados de la investigación. De ahí surgen las siguientes preguntas: ¿cuáles son las consecuencias metabólicas de la pérdida de masa muscular en individuos en crecimiento? ¿cuáles son las consecuencias emocionales y psicológicas para los niños y adolescentes de recibir tratamientos agresivos como el uso de medicamentos?

Una revisión reciente [4] sobre los efectos adversos frecuentes de los agonistas del receptor GLP-1 en niños y adolescentes reveló los siguientes: vómitos, náuseas, diarrea, estreñimiento, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor de cabeza, mareos, fatiga, dispepsia, eructos, hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, gastroenteritis, flatulencia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, tumores de células C de la tiroides, pancreatitis aguda, enfermedad súbita de la vesícula biliar, hipoglucemia, lesión renal súbita, retinopatía diabética en individuos con diabetes mellitus tipo 2 e ideación y comportamiento suicida.

Otra publicación destaca la preocupación por su impacto tardío en el crecimiento y desarrollo infantil, el abuso de medicamentos en pacientes con trastornos alimentarios o que realizan ciertas prácticas deportivas, y la prescripción médica excesiva o insuficiente en poblaciones con alta prevalencia de obesidad y baja condición física [5].

Es importante destacar que el uso de terapias farmacológicas que simulan la función de las incretinas en el metabolismo se desarrolló principalmente para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, que puede tener graves consecuencias para el bienestar general de los pacientes y un alto riesgo de mortalidad. Sin embargo, hay que evaluar la relación coste-beneficio de su uso generalizado para la pérdida de peso. Wilding et al. [6] observaron que los pacientes recuperaron dos tercios del peso perdido tras suspender la medicación, lo que sugiere subliminalmente que el uso de este fármaco debería ser continuo y probablemente de por vida, dado que la obesidad puede ser una enfermedad crónica que requiera tratamiento crónico [6].

El GLP-1 es una hormona que se libera en el intestino durante la digestión de los alimentos y que actúa sobre las células beta pancreáticas aumentando la producción de insulina, inhibiendo la secreción de glucagón, retrasando el vaciamiento gástrico y disminuyendo el apetito. Un estudio encontró que podía tener otra acción: el aumento y la proliferación de células beta pancreáticas en animales jóvenes, pero no en adultos, lo que

sugiere que puede tener un impacto fisiológico diferente en individuos en crecimiento [7].

Además, los receptores de GLP-1 están presentes en otros tejidos como la tiroides, el páncreas exocrino, las meninges, los túbulos renales y los huesos, y su activación promueve cambios no relacionados con la homeostasis de la glucosa. De ahí la enorme preocupación sobre el uso generalizado de los agonistas para la pérdida de peso en adolescentes.

El GLP-1 endógeno tiene una vida media corta (<2 minutos), es absorbido transitoriamente (Nota SyF es decir, por un tiempo muy corto), por sus receptores y está fuertemente regulado en condiciones fisiológicas saludables; sin embargo, estos fármacos alteran abruptamente la fisiología, prolongando el tiempo de acción de los receptores de GLP-1 (aproximadamente una semana). Además, no hay suficiente evidencia sobre los daños a la salud a largo plazo. Curiosamente, Butler et al. [8] afirman que el mayor problema no sería la pancreatitis, que se ha identificado como efecto adverso de los agonistas del GLP-1 como la *liraglutida*, sino la probable proliferación de los conductos pancreáticos, la metaplasia acinar y la pancreatitis subclínica. La pancreatitis clínica es solo la punta del iceberg. La hiperplasia periductal de células alfa puede causar obstrucción y evolucionar a neoplasia neuroendocrina.

Otra revisión sistemática [9] concluyó que el uso de fármacos agonistas del GLP-1 fue eficaz, seguro y aceptable para bajar de peso y controlar la glucosa en niños y adolescentes con obesidad. Sin embargo, hay que ejercer cautela al considerar esta revisión sistemática como parámetro de evidencia fiable, pues incluyó seis ensayos clínicos con *liraglutida*, cinco de los cuales presentaron conflictos de intereses (fueron financiados por Novo Nordisk), y un estudio no reveló la presencia o ausencia de conflictos de intereses. En cuanto a la *semaglutida*, solo incluyó un ensayo clínico patrocinado por Novo Nordisk. Por lo tanto, consideramos prematuro realizar revisiones sistemáticas para evaluar la eficacia de estos medicamentos en niños y adolescentes, pues no contamos con estudios libres de conflictos de intereses e investigadores sin vínculos con la industria farmacéutica.

La Organización Mundial de la Salud [10] incluyó entre sus prioridades a la obesidad infantil, con la idea de establecer estrategias para combatirla, considerando que 41 millones de niños menores de 5 años tienen sobrepeso. (Nota de SyF, se precisa que la fuente original de la OMS [10] son datos estimados a nivel mundial del año 2014 y la cifra incluye la obesidad, textualmente: 'En 2014, un estimado de 41 millones de niños menores de 5 años fueron afectados por sobrepeso u obesidad')

En Brasil, los datos nacionales de la Encuesta de Presupuestos Familiares Brasileña (POF, por sus siglas en portugués) de 2008-2009 [11] mostraron una prevalencia de sobrepeso del 33,5% entre los niños de 5 a 9 años, en consonancia con los datos de la Encuesta Nacional de Nutrición Infantil (ENANI, por sus siglas en portugués) de 2019 [12] que mostraron una prevalencia de sobrepeso (índice de masa corporal > 1 puntuación Z) del 28,3% entre los niños menores de 5 años.

En un análisis longitudinal, los datos de la cohorte Pelotas revelaron un aumento del 88% en la prevalencia de niños de 12 meses con sobrepeso entre 1982 y 2015 [13]. Estas cifras muestran que la obesidad infantil se ha intensificado en Brasil y está ocurriendo a una edad cada vez más temprana. Por lo tanto, se deben establecer estrategias eficaces para prevenir la aparición de obesidad durante la ventana de oportunidad, que son los primeros 1.000 días de vida [14].

Recientemente, en el sur de Brasil, se han implementado con éxito acciones para promover una alimentación saludable durante los dos primeros años de vida, que han demostrado tener un impacto relevante en la reducción de la adiposidad infantil (grasa corporal infantil), a los 6 años [15]. A nivel nacional, la Estrategia para la Prevención y Atención de la Obesidad Infantil (Proteja) de 2021 busca frenar el avance de la obesidad infantil y mejorar la salud y la nutrición infantil mediante acciones como la vigilancia alimentaria y nutricional, la promoción de la salud en las escuelas, la formación continua de los profesionales involucrados en el cuidado infantil y la articulación intersectorial para promover entornos saludables en las ciudades.

Además, la Academia Americana de Pediatría publicó guías de práctica clínica para el tratamiento de la obesidad infantil, que enfatizan el uso de medicamentos y la cirugía bariátrica, y prestan poca atención a cambios de comportamiento como la dieta y el ejercicio [16]. En respuesta a este nuevo paradigma, Ludwig y Holst [17] publicaron una opinión contra la medicalización de la obesidad infantil, abogando por una mayor inversión en estrategias efectivas relacionadas con la dieta y el estilo de vida, lo que denominaron justicia social. Los autores argumentan que centrarse en la pérdida de peso, como es el caso del uso de estos medicamentos, no necesariamente mejora la salud de los niños y adolescentes que, con un peso menor pero aún con hábitos alimentarios poco saludables y un estilo de vida sedentario, no estarán protegidos de las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y otras enfermedades crónicas.

Con el tiempo, debemos sumar el alto costo del tratamiento en Brasil a las desventajas y riesgos del uso de medicamentos inyectables para tratar la obesidad en niños y adolescentes. Actualmente, el precio de los medicamentos inyectables puede variar entre las farmacias brasileñas, siempre que no supere el Precio Máximo al Consumidor (PMC) establecido por ANVISA. En la práctica, una sola dosis de inyectables puede equivaler al valor de un salario mínimo mensual de un trabajador formal, por lo que el acceso al medicamento es inviable para las poblaciones más vulnerables y demasiado costoso para que el gobierno federal lo subsidie.

En conclusión, el uso de agonistas del receptor GLP-1 como *semaglutida*, *liraglutida* y, en el futuro, *tirzepatida* (recientemente registrada en ANVISA), a la luz de la evidencia actual, conlleva efectos secundarios comprobados que comprometen la calidad de vida durante el tratamiento y posteriormente, debido a que se desconocen los efectos a largo plazo de estas innovadoras terapias farmacológicas en las condiciones fisiológicas y clínicas de este grupo poblacional vulnerable.

Referencias:

- Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med* 2020; 382:2117-28.
- Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hesse D, Jeppesen OK, et al. Once-weekly semaglutide in adolescents with obesity. *N Engl J Med* 2022; 387:2245-57.
- Wilding JP, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021; 384:989-1002.
- Alorfi NM, Alshehri FS. Usage of glucagon-like peptide-1 for obesity in children; updated review of Clinicaltrials.gov. *J Multidiscip Healthc* 2023; 16:2179-87.
- Cooper DM, Rothstein MA, Amin A, Hirsch JD, Cooper E. Unintended consequences of glucagon-like peptide-1 receptor agonists medications in children and adolescents: a call to action. *J Clin Transl Sci* 2023; 7:e184.
- Wilding JP, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: the STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24:1553-64.
- Kedees MH, Grigoryan M, Guz Y, Teitelman G. Differential expression of glucagon and glucagon-like peptide 1 receptors in mouse pancreatic alpha and beta cells in two models of alpha cell hyperplasia. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 311:69-76.
- Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, Gale EA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care* 2013; 36:2118-25.
- Wang J-Y, Kang J-W, Wu C-Y, Peng T-R, Liao L-M, Lee M-C, et al. The effects of incretin-based therapies on weight reduction and metabolic parameters in children with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2024; 25:e13686.
- World Health Organization. Report of the commission on ending childhood obesity. Geneva: World Health Organization; 2016.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2010.
- Universidade Federal do Rio de Janeiro. Estado nutricional antropométrico da criança e da mãe: prevalência de indicadores antropométrico de crianças brasileiras menores de 5 anos de idade e suas mães biológicas - ENANI 2019. <https://enani.nutricao.ufrj.br/index.php/relatorios/> (accessed on 02/Feb/2024).» <https://enani.nutricao.ufrj.br/index.php/relatorios/>
- Gonçalves H, Barros FC, Buffarini R, Horta BL, Menezes AM, Barros AJ, et al. Infant nutrition and growth: trends and inequalities in four population-based birth cohorts in Pelotas, Brazil, 1982-2015. *Int J Epidemiol* 2019; 48 Suppl 1:i80-8.
- Baidal JAW, Locks LM, Cheng ER, Blake-Lamb TL, Perkins ME, Taveras EM. Risk factors for childhood obesity in the first 1,000 days: a systematic review. *Am J Prev Med* 2016; 50:761-79.
- Sangalli CN, Leffa PS, Valmórbida JL, Lumey LH, Vitolo MR. Impact of promoting healthy infant feeding practices on energy intake and anthropometric measures of children up to 6 years of age: a randomised controlled trial. *J Hum Nutr Diet* 2021; 34:771-83.
- Hampel SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. *Pediatrics* 2023; 151:e2022060640.
- Ludwig DS, Holst JJ. Childhood obesity at the crossroads of science and social justice. *JAMA* 2023; 329:1909-10

Colombia. Laboratorios del Invima amplían y actualizan el alcance de su acreditación

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)

Portal web Sala de prensa, 23 de enero de 2025

<https://www.invima.gov.co/sala-de-prensa/laboratorios-del-invima-amplian-y-actualizan-el-alcance-de-su-acreditacion>

Tags: ampliación del alcance de acreditación de los laboratorios del INVIMA, actualización de los laboratorios del INVIMA en Colombia, validez y confiabilidad de resultados analíticos del INVIMA

Bogotá, 23 de enero del 2025. Comunicado

Los siete laboratorios del Invima ampliaron y actualizaron su alcance de acreditación, conforme certificado 13-LAB-034 emitido por el Organismo Nacional de Acreditación de Colombia (ONAC), lo que asegura la validez y confiabilidad de los resultados analíticos de la entidad.

El ONAC acreditó 99 metodologías de los grupos de Microbiología y Fisicoquímico de Alimentos y Bebidas, Microbiología y Fisicoquímico de productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías, Organismos Genéticamente Modificados, Físico- Mecánico de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías, así como Productos Biológicos, todos pertenecientes a la Oficina de Laboratorios y Control de Calidad del Invima.

“Esta acreditación ratifica la calidad de nuestros servicios analíticos, lo que genera confianza a la población colombiana y asegura el cumplimiento de nuestra misión de proteger y promover la salud, además de dar soporte a los procesos de aceptación de nuestros productos en mercados internacionales”, señaló Francisco Rossi Buenaventura, director general del Invima.

La acreditación de este organismo de evaluación se realizó teniendo en cuenta los requisitos específicos de la norma internacional: ISO/IEC 17025:2017, requisitos generales para la competencia de laboratorios de calibración y de ensayo.

La certificación de acreditación se ha venido ampliando en su alcance, de acuerdo con las necesidades de la entidad, y ha sido renovada en dos ocasiones cada una por periodos de 5 años, conforme a las políticas de ONAC. Esta última acreditación tiene vigencia hasta el año 2027, para los siete laboratorios que conforman la Oficina de Laboratorios y Control de Calidad de Invima.

MSP presentó normativa para regular ensayos clínicos en Ecuador

Ministerio de Salud, 3 de febrero de 2025

<https://www.salud.gob.ec/msp-presento-normativa-para-regular-ensayos-clinicos-en-ecuador/>

La Dirección Nacional de Investigación en Salud del Ministerio de Salud Pública (MSP) presentó el “Reglamento para la Regulación de Ensayos Clínicos con Medicamentos y Productos Naturales Procesados de Uso Medicinal de Uso Humano”. El evento oficial fue organizado con apoyo de la Universidad San Francisco de Quito (USFQ) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS).

Este cuerpo normativo, mediante Acuerdo Ministerial Nro. 00069-2024, fue trabajado para fortalecer la regulación de los ensayos clínicos que se ejecuten en Ecuador, a fin de incrementar la investigación clínica y fomentar el acceso a medicinas y nuevas tecnologías sanitarias.

La necesidad de la supervisión y control de los ensayos clínicos es indispensable para mejorar las labores de respuesta de la Autoridad Sanitaria Nacional en conjunto con la Agencia Nacional de Regulación Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA).

El ministro de Salud Pública, Antonio Naranjo, resaltó la importancia de contar con un sistema de gobernanza que esté encargado de potenciar las tareas de investigación, en concordancia y articulación junto a la academia, comités de ética de investigación, la industria y la OPS/OMS.

«El Reglamento que hoy presentamos tiene una base desde 2017 (...) este ha sido perfeccionado con mesas de trabajo donde han participado varias áreas de la ciencia», precisó el ministro Antonio Naranjo.

Este reglamento se convierte en un hito para la salud pública del país en el desarrollo y acceso a nuevas tecnologías y a mejorar los servicios individuales y colectivos de la población.

Para Sonia Quezada, representante de la OPS/OMS en Ecuador, los estudios clínicos deben estar impulsados con base a las necesidades y evidencias en salud. Al mismo tiempo, dijo que este cuerpo normativo será de gran aporte para el país.

«Este reglamento surge como respuesta del marco normativo para la supervisión y control de los ensayos clínicos. Además, tiene el propósito de fortalecer esta regulación y la investigación», explicó Sonia Quezada, representante de la OPS/OMS.

Finalmente, Diego Quiroga, rector de la USFQ, aplaudió esta iniciativa al reconocer que es un reto para la universidad en temas de estudio de biodiversidad. “Con este reglamento se abre una gran cantidad de oportunidades para el estudio natural de los medicamentos», expresó.

Honduras. Crean tres centros especializados para reforzar la vigilancia sanitaria y farmacológica en el país

Agencia de Regulación Sanitaria (ARSA)

Portal web canal 8, 22 de enero de 2025

<https://tnh.gob.hn/nacional/crean-tres-centros-especializados-para-reforzar-la-vigilancia-sanitaria-y-farmacologica-en-el-pais/>

Tags: nuevos centros especializados en Honduras para la vigilancia y regulación sanitaria, monitoreo de medicamentos en Honduras, vigilancia en seguridad y eficacia de medicamentos en Honduras

Tegucigalpa, Honduras. El Gobierno hondureño marcó el pasado 28 de diciembre un importante hito en la historia sanitaria del país al anunciar la creación de tres nuevos centros especializados mediante el Acuerdo No. 0534-ARSA-2024.

Estas instituciones tienen el objetivo de fortalecer la vigilancia y regulación en áreas clave para la salud pública.

Bajo la supervisión de la Agencia de Regulación Sanitaria (ARSA), los nuevos centros son:

1. Centro Nacional de Tecnovigilancia (CNTV): Enfocado en la supervisión y evaluación de dispositivos médicos y tecnologías utilizadas en el sistema de salud.
2. Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV): Encargado de monitorear medicamentos y garantizar su seguridad y eficacia.

3. Centro Nacional de Enfermedades Transmitidas por Alimentos (Ceneta): Diseñado para prevenir y controlar enfermedades relacionadas con el consumo de alimentos contaminados.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) es especialmente relevante, ya que representa un pilar fundamental para asegurar que los medicamentos y dispositivos médicos en Honduras cumplan con los más altos estándares de seguridad.

En un contexto global donde los tratamientos son cada vez más complejos, los riesgos asociados, como reacciones adversas inesperadas y efectos secundarios graves, también se incrementan, este centro permitirá una evaluación continua de medicamentos, dispositivos médicos y otros productos sanitarios, identificando y mitigando posibles riesgos para la población. Además, fomentará la educación y prevención entre los profesionales de la salud y los ciudadanos, promoviendo un uso informado y seguro de los recursos sanitarios.

México. COFEPRIS refuerza la regulación sanitaria con lineamientos para asegurar buenas prácticas de fabricación de fármacos y dispositivos médicos

Gobierno de México

Portal de prensa de la Secretaría de Salud, 23 de marzo de 2025

<https://www.gob.mx/salud/prensa/060-cofepris-refuerza-la-regulacion-sanitaria-con-nuevos-lineamientos-para-garantizar-buenas-practicas-de-fabricacion-de-farmacos-medicamentos-y-dispositivos-medicos>

Tags: nuevos Lineamientos de COFEPRIS para la presentación de documentos que garanticen Buenas Prácticas de Fabricación de fármacos y dispositivos médicos, Protección contra Riesgos Sanitarios en México.

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), en su compromiso con la regulación sanitaria y la protección de la salud pública, ha emitido los nuevos Lineamientos para la presentación de documentos que garanticen Buenas Prácticas de Fabricación de fármacos, medicamentos y dispositivos médicos.

Este acuerdo, publicado en el Diario Oficial de la Federación, busca fortalecer la seguridad, calidad y eficacia de los insumos para la salud en México.

Con estos lineamientos, COFEPRIS refuerza su papel como autoridad regulatoria y avanza en la modernización de los procesos de autorización sanitaria, alineando su normativa con estándares internacionales y facilitando el acceso a medicamentos y dispositivos médicos seguros y de alta calidad.

Entre los aspectos clave de estos lineamientos se encuentran:

- La aceptación de certificados de Buenas Prácticas de Fabricación (CBPF) o documentos equivalentes emitidos por Autoridades Regulatorias Nacionales reconocidas a nivel internacional.

- La digitalización y modernización de trámites a través de la plataforma DIGIPRIS de COFEPRIS.
- La alineación con acuerdos internacionales como el Esquema de Cooperación de Inspección Farmacéutica (PIC/S) y el Tratado entre México, Estados Unidos y Canadá (T-MEC).
- La implementación de un sistema de reconocimiento de estándares internacionales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la certificación ISO 13485:2016 para dispositivos médicos.
- La vigencia de 30 meses para la certificación de Buenas Prácticas de Fabricación, con posibilidad de una prórroga de hasta 15 meses en ciertos casos.
- La incorporación de disposiciones para facilitar el reconocimiento de regulaciones internacionales y reducir barreras administrativas para la industria farmacéutica.

Estos cambios impulsados por COFEPRIS tienen como finalidad asegurar un acceso más eficiente a medicamentos y dispositivos médicos seguros, al tiempo que fortalecen las capacidades regulatorias de México en el ámbito de la salud pública. Se espera que la implementación de estos lineamientos optimice los procesos de autorización y vigilancia sanitaria, promoviendo una

mayor competitividad en el sector farmacéutico y garantizando que la población mexicana acceda a productos de alta calidad.

La Secretaría de Salud, a través de COFEPRIS, reafirma su compromiso con la mejora regulatoria y la protección de la salud

pública, colaborando estrechamente con organismos nacionales e internacionales para asegurar el cumplimiento de los más altos estándares en la fabricación de insumos para la salud.

Panamá. Reconocimiento acelerado de medicamentos con aval de la OMS: Panamá decreta simplificación del registro sanitario

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(2)

Tags: Nuevo procedimiento de registro automático de medicamentos en Panamá, Panamá adopta vía expedita para registrar medicamentos aprobados por agencias acreditadas por la OMS, Decreto 2-2025 de Panamá, acceso ágil a medicamentos mediante reconocimiento de registros internacionales, facilitar el acceso a medicamentos en Panamá, reconocimiento de registros de autoridades WLA en Panamá

El Decreto Ejecutivo No. 2 del 7 de enero de 2025 de Panamá [1], establece un procedimiento simplificado para el reconocimiento automático de registros sanitarios de medicamentos ya aprobados por autoridades reguladoras clasificadas en el listado de la OMS (WLA, *WHO-Listed Authorities*).

Las principales acciones decretadas son:

1. Reconocimiento automático de registros sanitarios para medicamentos fabricados y registrados en países con autoridades WLA, sin necesidad de análisis de laboratorio previo.
2. Requisitos para solicitar el reconocimiento (Pago de tasa por trámite abreviado, Formulario oficial tramitado vía plataforma FADDI, Poderes legalizados que acrediten la representación en Panamá, Certificado de Producto Farmacéutico original, legalizado o apostillado, Copia legalizada del expediente de registro del país de origen, Estudios de estabilidad para zona climática IVb -correspondiente a Panamá, si aplica- y

Correspondencia entre país de origen y autoridad que emite el certificado).

3. Bioequivalencia: Los productos que la requieran seguirán la normativa vigente de cada país.
4. Plazos:
 - Respuesta de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas: 10 días hábiles.
 - Corrección de observaciones: 5 días hábiles desde la notificación.
 - Asignación de número de registro y certificado: máximo 10 días hábiles tras revisión y pago.
5. Supervisión posterior: La Dirección podrá realizar inspecciones a importadores y distribuidores de estos medicamentos.
6. Vigencia: El decreto entra en vigor desde su promulgación.

Referencia:

1. Acceda al Decreto Ejecutivo Nro. 2 del 7 de enero de 2025, que establece el procedimiento de Reconocimiento de Registros Sanitarios a Medicamentos fabricados y registrados en países que cuente con autoridades reguladoras, que forman parte de la lista de autoridades de la Organización Mundial de la Salud en el siguiente enlace: https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/normatividad/decreto_ejecutivo_no_2_de_7_de_enero_de_2025_-_reconocimiento_de_registros_sanitarios_a_medicamentos_con_registros_de_la_oms.pdf

Perú. No más tragedias como la de Medifarma: reformar DIGEMID con autonomía, no con intereses

Fabiola Torres

Salud con Lupa, marzo 30, 2025

<https://saludconlupa.com/opinion/no-mas-tragedias-como-la-de-medifarma-reformar-digemid-con-autonomia-no-con-intereses/>

Tags: Vigilancia sanitaria, tragedia provocada por suero con exceso de sodio de Medifarma, salud pública, control farmacéutico, crisis de vigilancia sanitaria en Perú

La tragedia provocada por el suero con exceso de sodio de Medifarma ha revelado la grave crisis de vigilancia sanitaria en el Perú. Para evitar que esto se repita, el Estado debe transformar Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) en una entidad con autonomía real, libre de presiones políticas y comerciales, capaz de proteger la salud pública con rigor y transparencia.

La muerte de al menos cuatro personas —incluida una bebé de un año— y más de una docena de pacientes afectados por el uso

de suero fisiológico defectuoso del laboratorio Medifarma no es un accidente, es el resultado de un sistema de control farmacéutico debilitado y sin capacidad de reacción oportuna.

Hoy sabemos que al menos dos personas atendidas en la clínica Sanna de Trujillo presentaron reacciones adversas el 28 de febrero y el 11 de marzo. Sin embargo, la alerta sanitaria de Digemid recién se emitió el 24 de marzo. Esa demora, que puso en peligro la vida de más personas, debe ser investigada a fondo. ¿Por qué no se actuó antes? ¿Quién decidió guardar silencio?

Peor aún, la Digemid no fue transparente. En un primer momento informó que había inmovilizado todo el lote del suero defectuoso por exceso de cloruro de sodio. Pero luego, gracias a información

obtenida por Salud con lupa, se confirmó que se trataba de 20 mil unidades y que al menos 4 mil no se habían recuperado aún. Recién el viernes 29 de marzo, Digemid envió inspectores a farmacias y clínicas del Cusco para buscarlas.

En medio de esta crisis, el director de Digemid, Moisés Mendocilla, fue removido sin haber dado nunca la cara. Y el ministro de Salud, César Vásquez, ha demostrado no tener el liderazgo ni la capacidad para manejar una situación tan compleja. El sábado 29 de marzo, el Minsa anunció la suspensión del registro sanitario del suero defectuoso y de las operaciones de toda la planta de Medifarma, una de las principales proveedoras del sistema de salud. Esta decisión, aunque necesaria, puede generar problemas graves de abastecimiento en hospitales y clínicas del país, y no hay aún un plan claro para prevenir una crisis de escasez de medicamentos esenciales.

Además, en plena emergencia —tras semanas de silencio y una tragedia en marcha— el gobierno recién evalúa qué hacer con Digemid, una dirección que ha sido debilitada durante años, relegada políticamente y sin respaldo técnico real. Hoy enfrentamos las consecuencias más graves de ese abandono. Digemid no tiene autonomía presupuestal: depende de los recursos que recauda el Ministerio de Salud por emitir certificaciones, pero esos fondos no se reinvierten de manera adecuada para mejorar sus procesos ni fortalecer su capacidad operativa. Sin personal suficiente, sin equipos modernos y sin un marco institucional sólido, no puede cumplir eficazmente con su rol de proteger la salud pública.

En este contexto, el pedido de perdón de Medifarma no basta. La empresa debe asumir responsabilidad legal, ética y económica por cada vida perdida y por cada paciente afectado. La justicia y la reparación no pueden quedar sujetas a una disculpa pública.

Pero el foco también debe estar en el futuro de la institución encargada de prevenir que esto vuelva a ocurrir. La solución no pasa solo por nombrar a una nueva persona al frente de Digemid, sino por garantizar que cuente con las condiciones para ejercer su función sin interferencias ni presiones externas. Él o la próxima titular deberá asumir retos urgentes y complejos: recuperar la confianza ciudadana en una autoridad golpeada, romper la subordinación política a un ministro que ha priorizado el control sobre la salud, y resistir la presión de sectores del Congreso que han buscado recortar y debilitar sus funciones.

Hoy más que nunca, es crucial avanzar hacia una transformación real de Digemid: convertirla en un Organismo Técnico Especializado verdaderamente independiente, con autonomía operativa, presupuesto propio, liderazgo técnico y capacidad sancionadora efectiva. Desde Salud con lupa lo decimos con claridad: la autonomía de Digemid no puede ser una promesa vacía ni una reforma a la medida de intereses particulares. Debe ser una herramienta real para blindar la salud pública del cálculo político y de los intereses del mercado, porque cuando la vigilancia sanitaria falla, las consecuencias se cuentan en vidas perdidas.

Europa y el Reino Unido

La mayor reforma del sector farmacéutico de la UE en los últimos 20 años para promover medicamentos más asequibles, accesibles e innovadores

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Regulatoras 2025; 28(2)

Tags: reforma integral de la legislación farmacéutica de la Unión Europea, acceso equitativo y oportuno a medicamentos seguros, eficaces y asequibles, suministro de fármacos esenciales, sostenibilidad ambiental de los medicamentos, incentivos para la innovación en medicamentos

Resumen

La Comisión Europea ha propuesto una reforma integral de la legislación farmacéutica de la Unión Europea (UE) con el objetivo de garantizar que todos los pacientes tengan acceso equitativo y oportuno a medicamentos seguros, eficaces y asequibles [1]. Esta iniciativa pretende crear un mercado único de medicamentos, reducir la carga administrativa y agilizar los procesos de autorización, disminuyendo los tiempos de revisión regulatoria, que ahora requiere alrededor de 400 días a 180. Además, se pretende asegurar el suministro constante de fármacos esenciales, independientemente del lugar de residencia de los pacientes.

La reforma también establece incentivos para fomentar la innovación en áreas de necesidades médicas no cubiertas, como las enfermedades raras, y promueve la sostenibilidad ambiental de los medicamentos. Se prevé una mayor transparencia en la financiación pública para el desarrollo de fármacos y se

incentivará la generación de datos clínicos comparativos. Asimismo, se fortalecerá la voz de los pacientes en la Agencia Europea del Medicamento (EMA) mediante la inclusión de sus representantes en el principal comité científico.

Para garantizar el suministro, las compañías farmacéuticas deberán elaborar planes de prevención de desabastecimiento, y la UE mantendrá una lista de medicamentos esenciales cuya disponibilidad deberá estar siempre asegurada. Sin embargo, la Federación Europea de la Industria Farmacéutica (Efpia) ha expresado su preocupación, argumentando que la reforma podría erosionar los incentivos para la inversión en innovación biofarmacéutica en Europa.

Principales cambios previstos de la reforma del sector farmacéutico:

1. Creación de un mercado único de medicamentos
2. Reducción de la carga administrativa para que el medicamento llegue más rápido al paciente
3. Garantizar un mejor acceso universal a medicamentos eficaces y asequibles

4. Dar prioridad a los pacientes como eje central, con representantes en el comité científico
5. Abordar la escasez de medicamentos y garantizar la seguridad de suministro
6. Promover innovación y competitividad
7. Mejorar la sostenibilidad de los medicamentos desde su impacto ambiental
8. Abordar la pandemia silenciosa de Resistencia a los Antimicrobianos (RAMI)
9. Mejorar la transparencia en la información sobre la financiación pública utilizada para el desarrollo de medicamentos

Opinión de Salud y Fármacos

Esta reforma representa un esfuerzo significativo de la UE por reducir la dependencia de terceros países para la producción y suministro de medicamentos críticos, como los antibióticos, diversificando las cadenas de suministro e incentivando su producción dentro de Europa. Esto es especialmente relevante tras los aprendizajes de lo ocurrido durante la pandemia por la covid-19, que evidenció vulnerabilidades en la cadena de suministro de productos sanitarios e inequidades en su distribución.

La modernización de la legislación farmacéutica europea podría tener repercusiones en América Latina. Si la UE fortalece su producción interna y reduce las importaciones, los países latinoamericanos que exportan productos farmacéuticos o

ingredientes activos podrían enfrentar una disminución en la demanda europea.

Por otra parte, la actualización de las regulaciones en la UE podría influir en los estándares internacionales, llevando a países latinoamericanos a adaptar sus propias normativas para mantener su acceso al mercado europeo.

La UE podría buscar alianzas estratégicas con países de América Latina para fomentar la investigación conjunta y el desarrollo de medicamentos, especialmente en áreas de interés común como enfermedades tropicales o raras. Y, en cuanto a acceso a medicamentos, si la reforma resulta en una mayor disponibilidad y asequibilidad de medicamentos en Europa, puede servir como modelo para que países latinoamericanos implementen políticas similares y mejoren el acceso a tratamientos innovadores.

Es importante que América Latina monitoree de cerca las implicaciones de estos cambios legislativos para la región, y evalúe sus políticas y estrategias en el sector farmacéutico para adaptarse a las nuevas dinámicas del mercado europeo, y así anticipar oportunidades para colaborar en investigación y desarrollo con entidades europeas, aprovechando los incentivos propuestos para estimular la innovación, y con ello que contribuya a la mejora en el acceso a medicamentos para sus poblaciones.

Fuente Original:

1. *European Commission*. Strategy and policy priorities 2019-2024: Promoting our European way of life, European health union and modernizing EU pharmaceutical legislation. Marzo, 2025. https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-of-life/european-health-union/modernising-eu-pharmaceutical-legislation_en ([de libre acceso en español](#))

La EMA y HMA publican la estrategia conjunta de la red regulatoria europea hasta 2028

Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios

AEMPS, 18 de marzo de 2025

<https://www.aemps.gob.es/informa/la-ema-y-hma-publican-la-estrategia-conjunta-de-la-red-regulatoria-europea-hasta-2028/>

Tags: estrategia conjunta de la red regulatoria europea, competitividad europea en el desarrollo y fabricación de medicamentos, EMANS 2028, enfoque integrador One Health

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) y la Red de Jefes de Agencias de Medicamentos (HMA) han publicado su estrategia conjunta hasta 2028 con el objetivo de asegurar que la red regulatoria europea cuente con los recursos necesarios para que, entre otros fines, la Unión Europea sea competitiva en el desarrollo y la fabricación de medicamentos. Titulada “Aprovechando oportunidades en un panorama cambiante de medicamentos” y conocida por las siglas en inglés EMANS 2028, se centra en seis áreas estratégicas: la mejora del acceso a medicamentos; el aprovechamiento de datos, la digitalización y el uso de inteligencia artificial; la mejora del entorno regulatorio para promover y acelerar la innovación de medicamentos; la preparación frente a amenazas como la resistencia antimicrobiana, y el fortalecimiento de la cadena de suministro. El enfoque de “Una sola salud” (*One health*) es un aspecto clave de la estrategia y supone el reconocimiento de que

la salud humana y animal y el medioambiente deben tener un enfoque integral.

Tras su reciente adopción por la Junta de Dirección de la EMA y de HMA, que lidera la directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), esta estrategia ha sido posible gracias a una extensa colaboración con expertos, entre los que figuran técnicos de la AEMPS, y partes interesadas de toda la red reguladora de medicamentos de la UE. A finales de 2024, se llevó a cabo una consulta pública durante la cual se recibieron 77 presentaciones del público y partes interesadas que proporcionaron comentarios que ayudaron a darle forma. Además, La EMA y la HMA, en asociación con la presidencia polaca del Consejo de la UE, celebraron un seminario web en febrero de 2025 con grupos de interés en el que se llevó a cabo la revisión final del texto.

Puntos clave:

- EMANS 2028 tiene el objetivo de asegurar que la red regulatoria europea cuente con los recursos necesarios para

que, entre otros fines, la Unión Europea sea competitiva en el desarrollo y la fabricación de medicamentos

- La estrategia se centra en seis áreas estratégicas entre las que destaca el uso de inteligencia artificial a lo largo del ciclo de vida del medicamento

- Esta estrategia cuenta con un enfoque integrador, *One health*, que reconoce que la salud humana y animal y el medioambiente están estrechamente interrelacionados
- El desarrollo de esta estrategia se ha llevado a cabo gracias a la colaboración de expertos, entre los que figuran técnicos de la AEMPS, y grupos de interés de toda la red reguladora de medicamentos de la UE

Prevención de errores relacionados con las marcas comerciales autorizadas: la EMA aún puede hacer más

(*Prevention of errors related to authorised brand names: the EMA can still do more*)

Prescrire International 2025; 34 (268): 80-83

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2025; 28(2)

Tags: errores relacionados con las marcas comerciales de medicamentos autorizados, revisión de la séptima guía de la EMA para aprobación de marcas comerciales, solicitud de permiso de comercialización en Europa, posibles errores provocados por la confusión entre las marcas comerciales de los medicamentos, uso de la Denominación Común Internacional en las marcas comerciales

En marzo de 2022, *Prescrire* respondió a una consulta pública iniciada por la EMA durante la preparación de la séptima revisión de su guía para aprobar marcas comerciales de medicamentos autorizados mediante el procedimiento centralizado. La nueva versión de esta guía se publicó en diciembre de 2023.

Para los medicamentos que son objeto de una solicitud de permiso de comercialización en Europa, la EMA intensificará su labor para prevenir errores de medicación relacionados con las marcas comerciales. Pero aún no promueve el uso sistemático de la denominación común internacional.

Establecer una evaluación preliminar de los riesgos relacionados con las marcas comerciales en Europa es un paso en la dirección correcta para la seguridad del paciente, pero, desafortunadamente, los requisitos impuestos a las farmacéuticas siguen siendo muy inferiores a los que se implementan hace años en Estados Unidos y Canadá.

Algunas veces, las marcas comerciales de los medicamentos pueden provocar errores de medicación. Son propiedad de las farmacéuticas, que las protegen implacablemente.

Prescrire monitorea cuidadosamente las políticas que implementan las agencias reguladoras de medicamentos, especialmente en Europa, para prevenir los errores y los efectos adversos relacionados con las marcas comerciales.

Independientemente de los problemas relacionados con las marcas comerciales, que están fuera de su competencia, la EMA controla las marcas comerciales de los medicamentos durante el procedimiento centralizado del permiso de comercialización [1]. En marzo de 2022, *Prescrire* hizo su aporte a una consulta pública iniciada por la EMA durante la preparación de la séptima revisión de la guía para aprobar las marcas comerciales de los medicamentos [2,3]. Ninguna otra organización que represente a pacientes o profesionales de la salud contribuyó a esta consulta (a). La nueva versión de la guía se publicó en diciembre de 2023 [1]. ¿Cuáles son las principales modificaciones que incluyó?

Las marcas paraguas ya no son aceptables a nivel europeo: una postura bien recibida. La EMA considera que añadir cualquier segmento a una marca comercial constituye una marca comercial nueva, pero rechaza explícitamente las marcas “paraguas”, que agrupan a medicamentos y productos médicos con diferentes composiciones bajo variantes de la misma marca comercial. La EMA señala que el uso de marcas paraguas dificulta la identificación correcta de un producto médico y crea un riesgo de confusión y de errores de medicación [1,3].

Esta postura europea es un adelanto muy necesario en términos de la seguridad del paciente: *Prescrire* ha solicitado este cambio muchas veces, y apoya la recomendación de la Agencia Francesa de Productos para la Salud (ANSM) de abolir las marcas paraguas, que fue aprobada por el Conseil d’Etat, la corte suprema administrativa de Francia [4-7]. Estas decisiones atinadas tienen el objetivo de prevenir que se incorporen nuevas marcas paraguas en el mercado europeo.

Iniciativas para anticipar mejor los posibles errores provocados por la confusión entre las marcas comerciales. En comparación con la versión anterior publicada en 2013, esta séptima revisión de la guía aporta más información sobre la evaluación de marcas comerciales que hace el Grupo de Revisión de Nombres (NRG, por sus siglas en inglés) de la EMA, y los criterios en los que basa sus decisiones [1,5]. Mientras tanto, la EMA creó una guía de buenas prácticas para la prevención de errores de medicación [8].

Por ejemplo, además de las similitudes visuales y fonéticas, la EMA exige que, al evaluar el riesgo de errores, las farmacéuticas tomen en cuenta la posible confusión con otras marcas comerciales, incluso si no incluyen las mismas letras en el mismo orden. La evaluación también debe considerar cómo se usará el producto en la práctica, la complejidad de su manipulación para los profesionales de la salud, las particularidades de la población de pacientes a la que se destina y los contextos en el que se usará el nombre [1].

La EMA exige que las farmacéuticas propongan nombres que sean compatibles con el envase del producto y que, por ejemplo, sean lo suficientemente cortos como para ajustarse a elementos pequeños del envase básico (es decir, lo que está en contacto directo con el fármaco), como los viales o los blísteres. Se reserva el derecho de remitir casos nuevamente al NRG durante la etapa de revisión de las muestras del envasado, que las

farmacéuticas presentan como parte de la solicitud del permiso de comercialización, y de rechazar los nombres que no cumplan con esta guía [1].

Alentar a las empresas a presentar el nombre que proponen junto con una evaluación preliminar de los riesgos asociados a esos nombres representa un adelanto para mejorar la seguridad. Sin embargo, a finales de agosto de 2024, los nuevos requisitos de la EMA no se habían incorporado al formulario de la solicitud del NRG [1,9].

Una metodología de revisión mucho menos rigurosa que la de las agencias reguladoras de Norteamérica. La nueva revisión de la guía establece finalmente el método que la EMA usa para controlar las similitudes entre los nuevos nombres propuestos y los que ya existen: proporciona información sobre sus reglas generales, expone sus criterios, explica el proceso de revisión lingüística que siguen las agencias reguladoras nacionales y presenta su propia lista de verificación para la evaluación [1].

El análisis de similitud de la EMA se basa en un conjunto de datos, que se actualizan regularmente, extraídos de la base de datos europea de medicamentos, que está disponible al público en una planilla de cálculos desde julio de 2018 y que tiene funciones limitadas para hacer búsquedas de este tipo [10,11]. En respuesta a nuestra solicitud —como parte de la consulta— de que se provea una herramienta de búsqueda más sofisticada, como el programa que la FDA de EE UU hizo disponible en 2009, la EMA indicó que está desarrollando su propio algoritmo para evaluar las similitudes fonéticas y ortográficas entre los nombres de los productos médicos [3,12].

Desde 2006, el desarrollo de métodos psicolingüísticos y ergonómicos para analizar los factores humanos que contribuyen a errores de confusión entre nombres de medicamentos hizo que los reguladores de Estados Unidos y de Canadá refuerzan sus procedimientos de revisión y los requisitos que imponen a las farmacéuticas [5]. El procedimiento de revisión de la FDA se basa en un *dossier* específico para la presentación, que incluye el etiquetado y el envasado correspondientes, junto con cualquier dispositivo de administración o medición, y la evaluación del nombre, el etiquetado y el envasado realizada por la farmacéutica (b). Esta revisión toma en cuenta el contexto en el que se usará el medicamento, e incluye: la búsqueda en bases de datos para identificar nombres similares y la ejecución de un análisis de similitud usando su propio programa “POCA” (siglas en inglés para “análisis fonético y ortográfico por ordenador”) de acceso público; una lista de casos reportados de errores por confusión; la ejecución de estudios de simulación de las diferentes etapas del uso de un medicamento; y la búsqueda activa de posibles causas de confusión usando un Análisis del Modo y Efecto de Fallas (AMEF) [12,13]

Desde 2014, la agencia reguladora de medicamentos de Canadá (Health Canada) ha adoptado un procedimiento más metódico y ha exigido que las farmacéuticas ejecuten tres pasos: realizar una búsqueda sistemática para identificar nombres de medicamentos similares que creen un riesgo de confusión; simular la percepción del medicamento, en particular en el contexto de la información electrónica; y elaborar una síntesis de todos sus descubrimientos, incluyendo un AMEF. Health Canada también aporta muchas aclaraciones metodológicas y ejemplos, incluyendo listas de

atributos que se deben tomar en cuenta cuando se determina el grado de similitud entre marcas comerciales que podrían causar confusión [14].

Por tanto, la metodología estipulada en la guía europea parece muy inferior a las que usan la FDA y Health Canada [13,14].

Denominación común internacional: la EMA no prefiere su uso en las marcas comerciales. En su contribución a la consulta, *Prescrire* sugirió que la EMA podría alentar a las farmacéuticas a usar marcas comerciales compuestas por la denominación común internacional (DCI) combinada con el nombre del titular del permiso de comercialización. *Prescrire* sostuvo que, en la Unión Europea, no existe una obligación de usar un nombre de fantasía, y que se debería imponer esta solución cuando se rechace una marca comercial propuesta por una farmacéutica (c). Esto podría actuar como incentivo al proporcionar una opción de vía rápida con un costo menor para las farmacéuticas y las agencias [1,3].

La EMA se opuso a esta propuesta: a pesar de que afirma que no quiere desalentar el uso de las DCI, exige que los nombres compuestos por la DCI combinada con el nombre de una empresa o una marca comercial se sometan al mismo proceso de revisión que los nombres de fantasía. La EMA también rechazó la idea de adoptar esta solución si el NRG no aceptaba ningún nombre de fantasía [1,3,4]. Sus razones para justificar esta postura incluyen: el argumento de que sería un obstáculo para el libre comercio (que de hecho facilitaría al usar marcas comerciales globales); la falta de evidencia de que los errores de medicación disminuyen cuando las DCI se usan en los nombres de los productos médicos; y la extensión de las marcas comerciales que se crearían, que no serían compatibles con el etiquetado en los elementos pequeños del envasado y conllevarían un riesgo de errores de selección en las listas electrónicas, sobre todo con las combinaciones a dosis fijas [1,3].

Por definición, la puntuación de la similitud del nombre es desfavorable para las DCI que incluyen una raíz común compartida por un grupo de medicamentos, aunque ayuda a reconocer su relación. La nueva guía de la EMA fija el umbral para revisar la similitud ortográfica entre una marca comercial y su DCI en el 50% [1].

Fuerte influencia de las consideraciones comerciales en relación con las marcas. A diferencia de las DCI, se pueden asignar diferentes marcas comerciales para el mismo fármaco en sus diferentes indicaciones [1]. Esto es lo que sucede con la *semaglutida*, autorizada bajo la marca Ozempic para la diabetes tipo 2 y Wegovy para la obesidad.

Las farmacéuticas invierten considerables recursos para desarrollar marcas comerciales que sean fáciles de recordar y, por tanto, se puedan promocionar fácilmente. A menudo, este proceso involucra a expertos de agencias especializadas, algunos de los cuales contribuyeron de manera activa a la consulta sobre esta guía (a) [3].

Se ha ampliado considerablemente la sección de la guía que establece los detalles del proceso de revisión y de las condiciones bajo las cuales el NRG de la EMA toma sus decisiones [1]. Por ejemplo, se considera que los nombres propuestos se “*aceptan condicionalmente*” cuando existe un riesgo de confusión entre

dos candidatos que se están revisando; el primero que obtenga el permiso de comercialización se mantiene y el otro se rechaza. En tales casos, la EMA puede, frente a la solicitud de una de las dos farmacéuticas involucradas, poner a ambas empresas en contacto directo para que negocien, sin participar más en el diálogo [1,3].

La guía también incorpora una decisión desarrollada por el NRG en 2011: la reutilización de las marcas que ya se han comercializado, algo que no se incluía en la sexta revisión de la guía, publicada en 2013 [15]. A pesar de que el NRG afirma que, al revisar un nombre reutilizado, toma en cuenta aspectos relativos a la experiencia con el producto y a los problemas de seguridad, esto representa un riesgo para la seguridad del paciente [1,3]. Las marcas comerciales que son idénticas o muy similares a las que se usan en otros países, pero que contienen principios activos diferentes, crean confusión y pueden provocar errores de medicación o hacer que los usuarios consulten la información del medicamento equivocado. Se han identificado diferentes casos en Europa y otros lugares, incluyendo al Candazol (que corresponde al *sertaconazol* en Francia, pero al *omeprazol* en Grecia), y Previscan (que corresponde a la *fluindiona* en Francia, pero a la *pentoxifilina* en Argentina) [3,16,17].

En la práctica, aún se puede mejorar. En su respuesta a la consulta pública, *Prescrire* celebró las mejoras que se hicieron a la guía sobre las marcas comerciales autorizadas mediante el procedimiento centralizado. Pero es una lástima, por ejemplo, que solo se aliente a las farmacéuticas a reportar directamente los errores relacionados con los nombres de sus medicamentos al NRG, siendo que cualquiera que observe tal error debería reportarlo a los sistemas de farmacovigilancia [1]. Que se establezca una evaluación preliminar (por parte de las farmacéuticas) de los riesgos relacionados con una marca comercial representa un avance para la seguridad del paciente, pero, desafortunadamente, los requisitos siguen muy por debajo de los que se han implementado durante años en Estados Unidos y Canadá.

a- La EMA recibió únicamente 11 respuestas a esta consulta pública, la mayoría provenientes de farmacéuticas (incluyendo a Novartis, Gamida Cell y Gedeon Richter) o de organizaciones responsables de proteger los intereses de las farmacéuticas, incluyendo a la Asociación Europea de la Industria de Autocuidado (AESGP), la Asociación para el Autocuidado de la Salud, la Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (EFPIA), el Grupo Europeo de Farmacéuticos Industriales (EIPG), y organizaciones o firmas consultoras especializadas en marcas comerciales, como Addison Whitney, el Instituto de Seguridad de Medicamentos y la Asociación Internacional de Marcas (ref. 3).

b- Esta “revisión de marcas comerciales” se incluye como parte de los documentos de aprobación publicados en el sitio en línea de la FDA (en la sección *drugs@fda*).

c- El Artículo 1 (20) de la directiva europea define el “nombre del producto médico” como “el nombre que se da al producto

médico, que puede ser un nombre de fantasía o una denominación común o científica, junto con una marca o con el nombre del fabricante; el nombre de fantasía no debe poder confundirse con la denominación común” (ref. 18).

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de *Prescrire*

1. EMA - CHMP “Guideline on the acceptability of names for human medicinal products processed through the centralised procedure (EMA/ CHMP/287710/2014, Revision 7)” 4 December 2023: 27 pages.
2. *Prescrire* Editorial Staff “Consultation on proprietary drug names” *Prescrire Int* 2023; **32** (246): 82.
3. EMA “Overview of comments received on draft ‘Guideline on the acceptability of names for human medicinal products processed through the centralised procedure’ (EMA/CHMP/287710/2014 – Rev. 7)” 15 December 2023: 105 pages.
4. *Prescrire* Editorial Staff “*Prescrire*’s advice: brand names: reorient the EMEA draft guidelines towards patients’ interests” *Prescrire Int* 2008; **17** (94): 85.
5. *Prescrire* Rédaction “Noms commerciaux: la sécurité des patients doit primer sur la promotion des marques” *Rev Prescrire* 2014; **34** (368): 462.
6. *Prescrire* Rédaction “Gammes ombrelles: vers leur arrêt sur initiative de l’ANSM” *Rev Prescrire* 2018; **38** (417): 506-507.
7. *Prescrire* Editorial Staff “France’s supreme administrative jurisdiction confirms the importance of abolishing umbrella brands” *Prescrire Int* 2020; **29** (216): 165.
8. EMA “Good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors (EMA/606103/2014)” 18 November 2015: 41 pages.
9. EMA “Name Review Group form”. ema.europa.eu accessed 8 July 2024.
10. “Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency (Text with EEA relevance)”: 33 pages.
11. EMA “Public data from Article 57 database”. ema.europa.eu accessed 8 July 2024.
12. US Food & Drug Administration (FDA) “Phonetic and Orthographic Computer Analysis (POCA) - Public Search”. poca-public.fda.gov accessed 8 July 2024.
13. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research “Best Practices in Developing Proprietary Names for Human Prescription Drug Products. Guidance for Industry” December 2020; 42 pages. fda.gov accessed 10 February 2024.
14. Health Canada “Guidance Document for Industry - Review of Drug Brand Names” 2 July 2014: 44 pages.
15. EMA “NRG position paper re-use of invented names of medicinal products (EMA/648795/2009)” 23 May 2011: 5 pages.
16. *Prescrire* Editorial Staff “Drugs’ brand names are a source of confusion” published online at <https://english.prescrire.org> 2009: 1 page.
17. Merchant L et al. “Identical or similar brand names used in different countries for medications with different active ingredients: a descriptive analysis” *BMJ Qual Saf* 2020; **29** (12): 988-991.
18. “Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use”: 62 pages.

Revisión de marcas comerciales de medicamentos de la EMA: cientos de presentaciones por año

(Review of drug brand names by the EMA: hundreds of submissions per year)

Prescrire International 2025; 34 (268): 81

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(2)*

Tags: revisión de marcas comerciales de medicamentos por la EMA, Grupo de Revisión de Nombres de la EMA, aumento en objeciones a la actividad relacionada con revisión de nombres de medicamentos comerciales

Dentro de la EMA, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) delega la revisión de las marcas comerciales de los medicamentos a un grupo de trabajo específico, el Grupo de Revisión de Nombres (NRG, por sus siglas en inglés). El NRG es dirigido por un representante de la EMA y está compuesto por representantes de cada una de las agencias reguladoras nacionales de la Unión Europea. Los representantes de la Comisión Europea y de la Organización Mundial de la Salud, así como expertos de Europa, también pueden participar en sus actividades [1]. De acuerdo con las estadísticas incluidas en el registro de las reuniones del CHMP, el NRG recibe muchas más

presentaciones que las aproximadamente cien autorizaciones de principios activos nuevos que la EMA publica cada año [2].

En 2023, el NRG analizó 498 presentaciones de marcas comerciales, de las cuales aprobó el 62%. Durante esas revisiones, se hicieron 1118 objeciones o comentarios, de los cuales se rechazaron 749. El número de objeciones o comentarios ha aumentado con los años. En 2023, consistían principalmente en similitudes con otras marcas comerciales (77%), seguidas de similitudes con denominaciones comunes internacionales (DCI) (7,6%) o la inclusión de raíces de las DCI (0,8%) y nombres que transmitían un mensaje promocional (4,4%) [2].

En resumen, si bien el número de presentaciones parece ser estable de año en año, la actividad relacionada con las objeciones y los comentarios parece aumentar.

Gestionando los conflictos de interés (Handling competing interests) La Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/handling-competing-interests>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28 (2)*

Tags: políticas de control de conflictos de interés en la EMA, conflictos de interés entre grupos de expertos, imparcialidad de la EMA

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se asegura de que su personal, sus expertos científicos y los miembros de su Consejo de Administración no tengan intereses financieros o de otro tipo que puedan afectar a su imparcialidad. La EMA tiene políticas separada para cada uno de estos grupos.

Miembros del comité científico y expertos

La política de la EMA sobre la gestión de los conflictos de interés de los miembros del comité científico y de los expertos ('Política 0044') le permite restringir o excluir la posible participación de un experto en cualquier actividad de la EMA debido a sus intereses en la industria farmacéutica o en la industria de los dispositivos médicos. Esto incluye a los miembros de los comités científicos, grupos de trabajo y otros organismos de la EMA.

A continuación, se incluye una versión revisada de su política, que se aplicará a partir de mayo de 2025.

El Consejo de Administración de la EMA la adoptó en diciembre de 2024.

Esta revisión tiene como objetivo alinearse con las conclusiones de las sentencias del Tribunal de Justicia en los asuntos C-6/21 y C-16/21 P [1] y el asunto C-291/22 P [2].

Hasta mayo de 2025, la EMA seguirá aplicando la política vigente actualmente, teniendo en cuenta las sentencias judiciales mencionadas. La versión vigente del documento también está disponible más abajo.

Los principales cambios que se incluyen en la última revisión de la política son los siguientes:

- Se incrementan las restricciones para los expertos que, en ese momento, tienen interés en un producto y se alinean para todos los roles y grupos, incluyendo su exclusión de los procedimientos relacionados con el producto en cuestión y también de los productos que se haya declarado que serán útiles para la misma condición. Los expertos con conflictos de interés como investigador principal e investigador estarán sujetos a las mismas restricciones.
- Restricciones alineadas en todos los roles y grupos, incluyendo un período de tres años desde el último empleo en una empresa farmacéutica, incluyendo consultorías/asesoría estratégica y actividades como investigador (principal). Las mismas reglas que se aplican a los miembros del Comité se aplicarán a los expertos que participen de manera *ad hoc*.
- Gestión fortalecida de los conflictos de interés en la industria de dispositivos médicos.
- Nuevas reglas para manejar ciertos intereses en organizaciones de investigación.
- Aclaración sobre el uso de testigos expertos para ofrecer asesoría especializada sobre cuestiones específicas

Para más información, ver (en inglés): [Handling of competing interests: revised rules for committee members and experts \(10/10/2024\)](https://www.ema.europa.eu/en/news/handling-competing-interests-revised-rules-for-committee-members-and-experts) <https://www.ema.europa.eu/en/news/handling-competing-interests-revised-rules-committee-members-experts>

Una versión preliminar de esta política estuvo abierta a consulta pública del 10 de octubre al 10 de noviembre de 2024. Para

obtener más información sobre la consulta pública, incluido un resumen de los comentarios recibidos de las partes interesadas, consulte los documentos que aparecen a continuación.

La política de la EMA sobre la gestión de los conflictos de intereses de los miembros del Consejo de Administración ('Política 0058') también se ha revisado para alinearla con esta versión de la 'Política 0044'.

Para obtener más información sobre la «Política 0058», consulte la siguiente sección de esta página:

Miembros del Consejo de

Administración <https://www.ema.europa.eu/node/69100#management-board-members-11511>

Política 44: Política de la Agencia Europea de Medicamentos sobre la gestión de los conflictos de intereses de los miembros y expertos de los comités científicos

Fecha de entrada en vigor legal: 01/01/2023 Número de

referencia: EMA/136875/2022

Inglés (EN) (534,94 KB – PDF)

Primera publicación: 07/10/2004 Última actualización: 16/10/2023

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/policy-44-european-medicines-agency-policy-handling-competing-interests-scientific-committees-members-and-experts_en.pdf

Política 44: Política de la Agencia Europea de Medicamentos sobre la gestión de los conflictos de intereses en de los miembros y expertos de los comités científicos – en vigor a partir de mayo de 2025

Fecha de entrada en vigor legal adoptada: 01/05/2025 Número de referencia: EMA/54457/2024

Inglés (EN) (357,82 KB – PDF)

Primera publicación: 14/01/2025

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/policy-44-european-medicines-agency-policy-handling-competing-interests-scientific-committees-members-experts-effective-may-2025_en.pdf

Referencias:

1. Judgment of the Court (Third Chamber), 22 June 2023 In Joined Cases C-6/21 P and C-16/21 P, 22 June 2023 https://curia.europa.eu/juris/document/document_print.jsf
2. Judgment of the Court (Fourth Chamber), 14 March 2024 (*) In Case C-291/22 P, https://curia.europa.eu/juris/document/document_print.jsf

Nota de Salud y Fármacos:

Puede obtener más información en inglés en el enlace que aparece en el encabezado.

Según ha informado Diario Medico [1], el motivo de este endurecimiento está en dos litigios recientes contra EMA por el resultado de la evaluación de dos fármacos: [Aplidin](#) [2] y [Hopveus](#) [3]. De hecho, se mencionan las sentencias de apelación del Tribunal de Justicia de la Unión Europea (TJUE) en los [asuntos acumulados C-6/21 y C-16/21 P](#) [4] y el [asunto C-291/22 P](#) [5].

En concreto, la EMA señala que ambos fallos la han “obligado a ajustar determinados aspectos de su estrategia. Las revisiones

propuestas de la política garantizan la conformidad con las conclusiones del Tribunal y su objetivo es descartar cualquier posible duda en cuanto a la imparcialidad de las evaluaciones de la EMA”.

Uno de los casos se refiere a la [reevaluación que se ve obligada a hacer la EMA del fármaco Aplidin, de PharmaMar -para mieloma múltiple-, por requerimiento de la Comisión Europea, por conflicto de interés](#) [2] en la evaluación previa. La CE observó que se permitió, de conformidad con las normas de la EMA aplicables en aquel momento, participar en el procedimiento de autorización de comercialización de Aplidin a uno de los expertos del grupo científico consultivo que intervino en el desarrollo de un producto rival. [En junio de 2023](#) el Tribunal de Justicia de la Unión Europea resolvió en contra de la farmacéutica, pero PharmaMar adelanta que va a seguir litigando [6].

La otra sentencia se refiere a la anulación, por parte del Tribunal de Justicia de la Unión Europea (TJUE), de la [negativa de la EMA a autorizar Hopveus](#) [3], el fármaco de D&A Pharma contra el alcoholismo, por conflicto de intereses de un evaluador.

El alcance de la política se relaciona con el manejo de los intereses en competencia de los miembros, suplentes y expertos involucrados en las actividades de los comités científicos, grupos de trabajo y otros grupos de la Agencia [por ejemplo, grupos asesores científicos (SAG), grupos de expertos ad hoc (AHEG), así como otros organismos (por ejemplo, el Grupo de Trabajo de Emergencia (ETF), el Grupo Directivo sobre Escasez de Medicamentos (MSSG), el Grupo Directivo sobre Escasez de Dispositivos Médicos (MDSSG)].

Fuente Original

1. La EMA endurecerá su política de gestión de conflictos de intereses. Abre una consulta pública, derivada de dos fallos del TJUE sobre la evaluación de ‘Aplidin’ y ‘Hopveus’. Se espera que la Agencia adopte la versión definitiva a final de año. Diario Médico, 10 de noviembre de 2024 https://www.diariomedico.com/farmacia/industria/ema-endurecera-politica-gestion-conflictos-intereses.html?check_logged_in=1

Referencias

2. La CE requiere a la EMA la reevaluación de ‘Aplidin’, de PharmaMar, para mieloma múltiple. Diario Médico, 8 de julio de 2024 <https://www.diariomedico.com/farmacia/industria/ce-requiere-ema-reevaluacion-aplidin-pharmamar-mieloma-multiple.html>
3. El TJUE anula la negativa de la EMA a autorizar ‘Hopveus’ contra el alcoholismo por conflicto de intereses de un evaluador. Diario Médico, 14 de marzo de 2024 <https://www.diariomedico.com/farmacia/industria/tjue-anula-negativa-ema-autorizar-hopveus-alcoholismo-conflicto-intereses-evaluador.html>
4. Tribunal de Justicia de la Unión Europea (TJUE) en los [asuntos acumulados C-6/21 y C-16/21 P](#) https://curia.europa.eu/juris/document/document_print.jsf
5. [Asunto C-291/22 P](#) https://curia.europa.eu/juris/document/document_print.jsf
6. El recurso de PharmaMar contra la EMA por su parcialidad en la negativa a su huérfano ‘Aplidin’ no termina aquí. Diario Médico, 22 de junio de 2023 <https://www.diariomedico.com/farmacia/investigacion/el-recurso-de-pharmamar-contra-la-ema-por-su-parcialidad-en-la-negativa-su-huerfano-aplidin-no-termina-aqui.html>

La EMA modifica su recomendación sobre el *lecanemab* (Leqembi)*(The EMA changes its recommendation for lecanemab (LEQEMBI®))**Prescrire International 2025; 34 (266): 17*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(2)***Tags: recomendación sobre Leqembi, recomendación sobre *lecanemab*, solicitud de permiso de *lecanemab*, enfermedad de Alzheimer, anticuerpo monoclonal contra el amiloide beta, comercialización de Leqembi**

En julio de 2024, la EMA publicó una opinión negativa sobre la solicitud de permiso de comercialización del *lecanemab* (Leqembi) para tratar a pacientes con enfermedad de Alzheimer cuyos trastornos se consideran leves [1]. El *lecanemab* es un anticuerpo monoclonal que se dirige contra el amiloide beta, un péptido que se encuentra en forma de placas en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Esta fue la segunda solicitud de permiso de comercialización para Europa presentada a la EMA por un anticuerpo monoclonal que se dirige contra el amiloide beta. La primera (para el *aducanumab*) fue rechazada en 2021.

La EMA tomó en cuenta principalmente los resultados de un ensayo clínico controlado con placebo en 1795 pacientes. Tras 18 meses de tratamiento, la diferencia entre el grupo *lecanemab* y el grupo placebo en un puntaje que evaluaba la gravedad de los síntomas, fue de 0,45 puntos en una escala de 0 a 18, que la EMA consideró muy pequeña para justificar que se expusiera a los pacientes al riesgo de padecer los efectos adversos graves identificados del *lecanemab*, en particular de edema y hemorragias cerebrales que requirieron hospitalización [1].

Se cree que estos efectos adversos se asocian a las anomalías relacionadas con los amiloides que se observan frecuentemente en las imágenes cerebrales de los pacientes que reciben *lecanemab*. La EMA también tomó en cuenta el hecho de que los pacientes que albergan el gen *ApoE4* tienen un riesgo mayor de padecer estos efectos adversos graves, y también tienen un riesgo mayor de padecer la enfermedad de Alzheimer y de ser tratados con este medicamento [1].

En noviembre de 2024, basándose en los mismos datos, la EMA publicó una nueva recomendación para otorgar el permiso de comercialización al *lecanemab* para tratar a un subgrupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer incipiente: a quienes tienen “solo una o ninguna copia de *ApoE4*”.

Habrá que esperar para ver si la Comisión Europea sigue esta recomendación.

Referencias

1. EMA “Refusal of the marketing authorisation for Leqembi (*lecanemab*)” 26 July 2024 + 5 August 2024: 2 pages.
2. Eisai/Biogen “Update on regulatory review of *lecanemab* for early Alzheimer’s disease in the European Union” 26 July 2024: 4 pages.
3. EMA “Leqembi recommended for treatment of early Alzheimer’s disease” <https://www.ema.europa.eu/en/news/leqembirecommended-treatment-early-alzheimers-disease> accessed 14 November 2024.

La Agencia Europea de Medicamentos recomienda rechazar la autorización de comercialización de *Kisunla*, un medicamento para tratar el Alzheimer en etapa temprana*(The European Medicines Agency has recommended the refusal of the marketing authorisation for Kisunla, a medicine intended for the treatment of early Alzheimer’s disease)**European Medicines Agency, Science Medicine Health, 27 de marzo de 2025*<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisunla>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(2)***Tags: rechazo en la autorización de comercialización de *Kisunla*, enfermedad de Alzheimer en etapa temprana, placas cerebrales de beta amiloide, deterioro cognitivo, demencia debida a enfermedad de Alzheimer, evaluación de *Kisunla***

La Agencia emitió su opinión el 27 de marzo de 2025. La empresa que solicitó la autorización, Eli Lilly Nederland B.V., tiene un periodo de 15 días a partir de la fecha en que recibió la opinión de la EMA para solicitar que se vuelva a evaluar.

Kisunla (donanemab-azbt) se desarrolló para ralentizar la progresión de la enfermedad de Alzheimer en adultos con placas cerebrales de beta amiloide y deterioro cognitivo leve (problemas de memoria y de razonamiento) o demencia leve debido a la enfermedad de Alzheimer (Alzheimer sintomático temprano).

Durante el proceso, la empresa propuso restringir el uso de *Kisunla* a pacientes sin *ApoE4*, un gen de la proteína apolipoproteína E. Las personas con una o dos copias de este gen tienen un mayor riesgo de desarrollar efectos secundarios graves al consumir medicamentos que actúan de manera similar a *Kisunla*.

Kisunla contiene la sustancia activa *donanemab* y debía administrarse en forma de infusión (goteo) en una vena una vez cada 4 semanas.

La sustancia activa en *Kisunla*, *donanemab*, es un anticuerpo monoclonal (un tipo de proteína), que se adhiere a una sustancia en el cerebro llamada beta amiloide. En las personas con Alzheimer, la beta amiloide forma placas que pueden afectar la función cerebral. Al unirse al beta amiloide, se esperaba que el medicamento redujera estas placas en el cerebro y ralentizara la progresión de la enfermedad.

La empresa proporcionó datos de un estudio que incluyó a 1.736 pacientes con Alzheimer en etapa temprana, que tenían placas de beta amiloide en su cerebro, y quienes recibieron *Kisunla* o un placebo (tratamiento inactivo). El estudio incluyó a pacientes tanto con, como sin copias del gen *ApoE4*.

La principal medida de efectividad fue el cambio en los síntomas a las 76 semanas, medido a través de la escala integrada de

evaluación de la enfermedad de Alzheimer (iADRs). Esta escala mide cuánto afecta la enfermedad a la capacidad cognitiva y funcional del paciente (su capacidad para realizar tareas diarias). Los puntajes en la iADRs varían de 0 a 144, y los valores más bajos indican peor capacidad cognitiva y funcional.

Resultados del estudio: El principal problema de seguridad de Kisunla fue la alta frecuencia de anomalías en imágenes relacionadas con el amiloide (ARIA), un efecto secundario conocido de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra la beta amiloide. El 36,8% de los pacientes que recibieron Kisunla presentaron ARIA, en comparación con el 14,9% de los que estaban en el grupo placebo. Aunque la mayoría de los casos fueron asintomáticos, el 1,6% de los pacientes tratados con Kisunla experimentó eventos graves de ARIA, lo que resultó en tres muertes.

Análisis adicionales evaluaron la incidencia de ARIA en un subgrupo de pacientes sin copias del gen ApoE4, quienes tienen menor riesgo de desarrollar este efecto secundario. En esta población, el ARIA ocurrió en el 24,7% de los pacientes que recibieron Kisunla, en comparación con el 12% en el grupo placebo. Es más, en este grupo se siguieron presentando eventos graves relacionados con ARIA, incluyendo una muerte (0,8%).

En términos de eficacia, el estudio mostró que, en general el puntaje en la iADRs empeoró en 10 puntos en los pacientes que recibieron Kisunla, comparado con 13 puntos en el grupo placebo. En los pacientes sin copias del gen ApoE4, la diferencia

fue menor: 14 puntos con Kisunla y 16 con placebo. No había datos de eficacia a largo plazo para respaldar estos resultados en pacientes sin copias del gen ApoE4.

La Agencia concluyó que los beneficios de Kisunla no eran suficientes para compensar los riesgos de eventos potencialmente fatales por ARIA, ni siquiera en el grupo restringido de pacientes sin el gen ApoE4.

Al llegar a esta conclusión, la Agencia reconoció la necesidad médica no cubierta de tratar el Alzheimer y consideró las opiniones de los pacientes y profesionales de la salud que compartieron sus necesidades y experiencias, ya sea por estar viviendo con la enfermedad o tratándola. También consultó con un grupo asesor científico, compuesto por neurólogos y personas que viven con la enfermedad, y tuvo en cuenta los testimonios de organizaciones de pacientes y profesionales médicos que compartieron sus opiniones sobre las necesidades insatisfechas de los pacientes con Alzheimer.

La Agencia determinó que los beneficios de Kisunla en pacientes sin el gen ApoE4 no superaban sus riesgos y recomendó rechazar la autorización de comercialización.

Consecuencias para los pacientes en ensayos clínicos: La empresa informó a la Agencia que esta decisión no afecta a los pacientes que actualmente participan en ensayos clínicos con Kisunla.

La EMA impulsa la aceleración de Ensayos Clínicos en la Unión Europea

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(2)

Tags: aceleración de Ensayos Clínicos en Europa, calidad, eficiencia y agilidad de ensayos clínicos en la Unión Europea

La EMA, la Comisión Europea y los directores de las agencias nacionales de medicamentos (HMA, *Heads of Medicines Agencies*), presentaron su tercer plan de trabajo correspondiente al periodo 2025-2026 [1]. El objetivo central del plan de trabajo es mejorar la calidad, eficiencia y agilidad de los ensayos clínicos en Europa mediante innovación regulatoria, tecnológica y de procesos, con el compromiso de fomentar un entorno de colaboración entre múltiples partes interesadas.

El plan de trabajo consiste en cinco áreas funcionales principales, cada una con acciones prioritarias específicas.

1. Actividades transversales:

- Gobernanza para la Aceleración de Ensayos Clínicos en la Unión Europea (ACT EU, *Accelerating Clinical Trials in the European Union*), que incluye reuniones mensuales del grupo directivo y gestión conjunta por la EMA, HMA y la Comisión Europea.
- La Plataforma Multiactor (MSP) consiste en un foro anual y reuniones trimestrales para recabar las necesidades de los actores y canalizarlas hacia las autoridades reguladoras.

- Logros 2024: creación formal de la MSP y cierre del mapeo de gobernanza de los ensayos clínicos.

2. Operación del Reglamento de Ensayos Clínicos (CTR, por sus siglas en inglés *Clinical Trials Regulation* - Regulación EU No. 536/2014)

- Apoyo a patrocinadores no comerciales con una red de servicios de asistencia y talleres específicos.
- Seguimiento de la implementación del CTR con reportes trimestrales, revisión de materiales de formación, e iniciativas para abordar dificultades identificadas.
- Seguridad en ensayos clínicos con el fortalecimiento de la farmacovigilancia mediante el grupo SAFE CT (*Joint Action 12 – Safe Clinical Trials*, del Programa para la salud de la UE), mesas redondas y formación especializada.

3. Diseño y conducción de ensayos clínicos de excelencia

- Modernización de las buenas prácticas clínicas con la implementación del ICH E6(R3), la actualización de las guías de la UE y talleres de formación.
- Asesoramiento consolidado con pilotos que facilitan el diálogo temprano entre patrocinadores y autoridades y

orientan a mejorar la calidad científica y regulatoria de los ensayos.

- Metodologías en ensayos clínicos coordinados con mayor rigor según guías y creación de herramientas para facilitar el acceso a orientaciones vigentes.

4. Ensayos clínicos en emergencias de salud pública

- Facilitar ensayos multinacionales en crisis sanitarias mediante evaluación acelerada de solicitudes, colaboración entre agencias reguladoras y comités éticos nacionales, flexibilidades regulatorias derivadas de la experiencia con la pandemia y publicación de un paquete de solicitud simplificado y recomendaciones operativas.

5. Actividades de soporte

- Comunicación: campañas anuales de sensibilización, boletines y actualización continua del portal ACT EU.

- Analítica de ensayos clínicos con el desarrollo de un mapa web de ensayos para facilitar el reclutamiento de pacientes y el diseño de futuras convocatorias de financiación pública.
- Diagnóstico de necesidades educativas para mejorar la formación en reguladores, en la academia y en pymes; desarrollo de currículos adaptados a cada grupo, metodologías innovadoras y áreas específicas.

En conclusión, el Plan ACT EU 2025-2026 fortalece la transformación del entorno de ensayos clínicos en la UE, promueve la eficiencia, la cooperación, la calidad y refuerza el papel de la UE como líder en investigación clínica. Así mismo, este Plan de acción mejora la respuesta frente a emergencias sanitarias con mayor inclusión de patrocinadores no comerciales y con la adopción de prácticas regulatorias modernas basadas en la evidencia y el diálogo entre los diferentes actores.

Fuente Original:

European Commission (EC), European Medicines Agency (EMA) and Heads of Medicines Agencies (HMA). ACT EU workplan 2025 – 2026, version 3. December 2024. https://accelerating-clinical-trials.europa.eu/document/download/0f53c5bd-292f-4407-b891-6259f2d187aa_en

Se lanza nuevo mapa de ensayos clínicos en la Unión Europea (*New clinical trial map launched in the EU*)

European Medicines Agency, marzo 3, 2025

<https://www.ema.europa.eu/en/news/new-clinical-trial-map-launched-eu>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Regulatoras 2025; 28(2)*

Tags: nuevo mapa de ensayos clínicos en la UE, Sistema de Información de Ensayos Clínicos, acceso a la investigación clínica

Un nuevo mapa de ensayos clínicos ya está disponible en el sitio web del Sistema de Información de Ensayos Clínicos (CTIS, por sus siglas en inglés) que es de libre acceso. Este mapa está diseñado para que pacientes y profesionales de la salud tengan acceso fácil y en tiempo real a información completa sobre los ensayos clínicos que se llevan a cabo en su área, facilitando así el acceso a la investigación clínica en la Unión Europea (UE).

El mapa se basa en la información pública contenida en el CTIS, y contribuye a mejorar la forma en que las personas utilizan el sistema y encuentran información sobre ensayos clínicos. Los usuarios pueden buscar ensayos en curso por área geográfica y por condición médica. La búsqueda admite consultas en lenguaje sencillo e incluye un sistema de autocorrección que ofrece sugerencias en caso de cometer errores ortográficos. Los resultados de búsqueda muestran los datos de contacto de los investigadores, permitiendo que el público se comunique directamente para obtener información sobre su posible participación en un ensayo clínico. La primera versión del mapa está disponible en inglés, pero en futuras actualizaciones se añadirán más idiomas de la UE.

La creación del mapa está incluida en el plan de trabajo 2025-2026 de la iniciativa Aceleración de Ensayos Clínicos en la Unión Europea (*Accelerating Clinical Trials in the European Union* o ACT EU). Esta iniciativa responde a las solicitudes de que el CTIS incluyera un panel de información sencillo y accesible para los pacientes, con el fin de ayudar a las partes interesadas, en especial a los pacientes, a encontrar ensayos clínicos de su interés en Europa. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) organizará un seminario web público el 7 de marzo de 2025, en el que se ofrecerá una demostración en vivo sobre el uso de todas sus funciones. La grabación de la sesión estará disponible para referencia futura.

El CTIS incluye una base de datos pública que pueden consultar los profesionales de la salud, los pacientes y los ciudadanos, con el objetivo de garantizar el alto nivel de transparencia previsto por el Reglamento de Ensayos Clínicos. La autorización y supervisión de los ensayos clínicos es responsabilidad de los Estados miembros de la UE/EEE, mientras que la EMA se encarga de mantener el CTIS. La Comisión Europea supervisa la implementación del Reglamento de Ensayos Clínicos.

Menos ensayos, más acceso: Europa rediseña la vía de aprobación más eficiente para la aprobación de medicamentos biosimilares sin comprometer la seguridad

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(2)

Tags: nuevo marco regulatorio de la EMA para aprobación de biosimilares, respuesta de la EMA con nueva ruta de aprobación de biosimilares, mayor acceso a medicamentos biosimilares con rediseño de la EMA a la ruta de aprobación

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha propuesto un nuevo enfoque regulatorio para optimizar el desarrollo y la evaluación de medicamentos biosimilares [1]. Este planteamiento, plasmado en un borrador de documento de reflexión, pretende mantener los estándares europeos de calidad, seguridad y eficacia, al tiempo que se reduce la carga de datos clínicos requeridos para la autorización de estos productos biotecnológicos.

Los biosimilares, definidos como productos biológicos altamente similares a un medicamento de referencia previamente autorizado, desempeñan un papel esencial en el tratamiento de enfermedades como el cáncer, las enfermedades autoinmunes y la enfermedad inflamatoria intestinal.

Los medicamentos biosimilares ofrecen una eficacia clínica y un perfil de seguridad equiparables a los del producto original, y favorecen la sostenibilidad de los sistemas sanitarios mediante la generación de competencia y la ampliación del acceso a terapias esenciales.

El nuevo enfoque de la EMA se apoya en más de 20 años de experiencia acumulada en el campo de los biosimilares y en los recientes avances en métodos analíticos de caracterización estructural y funcional.

La propuesta sugiere que, cuando un biosimilar demuestre categóricamente que es de calidad comparable y tiene un perfil farmacocinético similar al del biológico de referencia, podría prescindirse de estudios clínicos confirmatorios extensos, salvo en casos donde persistan incertidumbres.

Este modelo regulatorio simplificado no compromete la seguridad ni la eficacia, sino que agiliza la disponibilidad de biosimilares en el mercado europeo, optimizando los recursos regulatorios, científicos y financieros.

La EMA ha abierto un período de consulta pública, invitando a partes interesadas a emitir comentarios hasta el 30 de septiembre de 2025, con el fin de validar o refinar esta estrategia.

Acceda aquí a la versión PDF en inglés del documento borrador de reflexión de la EMA sobre el rediseño propuesto para la aprobación de biosimilares:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/reflection-paper-tailored-clinical-approach-biosimilar-development_en.pdf

Fuente Original:

1. EMA. Streamlining development and assessment of biosimilar medicines. Apr 1, 2025.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/streamlining-development-assessment-biosimilar-medicines>

Reforma regulatoria de la investigación en animales: estrategias de la EMA para reducir las y mejorarlas

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(2)

Tags: reforma regulatoria en pruebas de medicamentos de uso humano, aplicación de los principios 3R en las pruebas de uso humano, Documento de reflexión de la EMA sobre pruebas regulatorias actuales de medicamentos de uso humano

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) y el Comité de Medicamentos Veterinarios (CVMP, *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use*) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), revisaron el documento de reflexión sobre las investigaciones con fines regulatorios vigente, con el objetivo de actualizarlo e incluir enfoques emergentes que promuevan la aplicación de los principios de las 3Rs (Reemplazo, Reducción y Refinamiento o mejorar) en las pruebas reguladas de medicamentos de uso humano.

A continuación, Salud y Fármacos resume los principales elementos del borrador oficial del documento [1].

El documento de la EMA describe las pruebas en animales que se requieren actualmente, las oportunidades ya implementadas para aplicar los principios 3Rs, y aquellas en desarrollo o futura evaluación. La EMA presentó estas oportunidades en tablas

divididas según las competencias de los distintos grupos de trabajo de la Agencia (calidad, seguridad, productos biológicos, medicamentos biosimilares, vacunas y terapias avanzadas).

La EMA aceptó el uso de metodologías alternativas validadas, siempre que proporcionen el mismo nivel de información sobre la calidad, seguridad o eficacia. Los solicitantes pueden justificar el uso de metodologías 3Rs y someterlas a revisión científica. Además, los desarrolladores de métodos alternativos pueden solicitar la opinión o asesoría cualificada del grupo de trabajo de consejería científica o entablar diálogo con el *Innovation Task Force* (ITF).

En 2021, la Farmacopea Europea suprimió el ensayo de pirógenos en conejos (RPT, *Rabbit Pyrogen Test*) e inició la transición hacia pruebas alternativas como Pruebas de Activación de Monocitos (MAT, *Monocyte Activation Test*) o Pruebas de Endotoxinas Bacterianas (BET, *Bacterial Endotoxins Test*).

En 2024, la Farmacopea Europea actualizó 57 monografías para implementar dichas medidas en 2025. Igualmente, eliminó la prueba de toxicidad anormal en ratones (ATT, *Abnormal Toxicity*

Test) y los estudios innecesarios de distribución fisiológica en preparados radiotrazadores.

En cuanto a los ensayos de toxicidad por dosis repetidas, carcinogenicidad, genotoxicidad, toxicocinética y toxicidad reproductiva también visualizan oportunidades de aplicar metodologías integradas, de reducir el uso de especies no humanas y de aplicar tecnologías como microdispositivos fisiológicos, modelado in silico o genómica.

En biosimilares, la EMA afirmó que los estudios in vivo son generalmente innecesarios (salvo casos excepcionales). En lo referente a los productos biológicos, promovió el uso de ensayos in vitro y tecnologías sin animales como el “*phage display*”, que es un opción para desarrollar y seleccionar anticuerpos terapéuticos, reemplazando procesos que antes requerían inmunización de animales. (Nota de SyF: La expresión “*phage display*” se refiere a una técnica biotecnológica que se utiliza para estudiar interacciones proteína-proteína, proteína-péptido o proteína-anticuerpo, mediante el uso de bacteriófagos).

La EMA subrayó que la aplicación de los principios 3Rs no debe comprometer la información sobre la seguridad ni la eficacia, y recomendó que los métodos alternativos se integren en estrategias de evaluación por peso de evidencia (WoE, *Weight of Evidence*), y se cualifiquen para contextos regulatorios específicos.

Finalmente, la EMA invitó a los solicitantes a contribuir con datos voluntarios para acelerar la aceptación regulatoria de

enfoques innovadores que reduzcan o eliminen el uso de animales en investigación regulatoria.

En conclusión, el documento de reflexión se articula con las iniciativas globales orientadas a sustituir, minimizar y perfeccionar el uso de animales en los estudios científicos requeridos para la aprobación de medicamentos.

El nuevo documento normativo sustituirá la versión previa adoptada en 2018, y su objetivo es motivar a los desarrolladores a crear métodos innovadores alineados con los principios de las 3R y someterlos a evaluación y validación por parte de las autoridades competentes.

El nuevo documento de reflexión complementa la “Guía sobre los Principios de Reconocimiento Regulatorio de los Métodos de Prueba de las 3R”, publicada en diciembre de 2016, dándole continuidad.

La fecha de cierre de consulta pública para comentarios al Documento de reflexión es el 30 de junio de 2025.

Fuente Original:

1. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the current regulatory testing. 2 December 2024. EMA/CHMP/CVMP/3Rs/742466/2015 Rev. 1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-reflection-paper-current-regulatory-testing-requirements-medicinal-products-human-use-opportunities-implementation-3rs-revision-1_en.pdf

La nueva normativa de la UE sobre evaluación de las tecnologías sanitarias da paso a una nueva era en el acceso de los pacientes a la innovación

EMA, 9 de enero de 2025

https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/es/ip_25_226

Tags: nueva normativa sobre evaluación de tecnologías sanitarias, se modifica la norma del acceso de pacientes a la innovación

A partir del domingo 12 de enero será aplicable el Reglamento sobre evaluación de las tecnologías sanitarias (ETS) [1], lo que supondrá una mejora significativa para garantizar que los pacientes dispongan de tecnologías sanitarias innovadoras y eficaces en toda la UE.

La nueva normativa crea un marco de la UE para la evaluación de las tecnologías sanitarias, como los medicamentos y los productos sanitarios, mediante el fomento de la colaboración y la coordinación entre los Estados miembros de la UE, lo cual ayudará a las autoridades nacionales a tomar decisiones más oportunas y fundadas sobre la fijación de precios y el reembolso de las tecnologías sanitarias, y racionalizará el procedimiento para los desarrolladores de tecnologías sanitarias. Esto, a su vez, contribuirá a que los pacientes accedan más rápida y ampliamente a un mayor número de productos innovadores nuevos y más eficaces.

La normativa será aplicable a las empresas que soliciten autorización de comercialización para sus productos, con la introducción de un marco nuevo y permanente de la UE para la evaluación de las tecnologías sanitarias, en particular mediante:

- la presentación de un único expediente a escala de la UE para las evaluaciones clínicas conjuntas, a fin de garantizar la puesta en común de recursos a nivel de la UE y el refuerzo de la calidad científica de la ETS en toda la UE, al tiempo que se evita la duplicación de las evaluaciones a nivel nacional;
- el establecimiento de procedimientos más rápidos que exijan que las evaluaciones clínicas conjuntas se completen en un plazo de treinta días a partir de la autorización del medicamento;
- la consulta sistemática a pacientes y médicos durante la elaboración de las evaluaciones, así como la participación de las partes interesadas en la ETS y la consulta a estas.

Como primer paso, a partir del 12 de enero, esta nueva normativa será aplicable a las solicitudes de autorización de comercialización para los nuevos medicamentos contra el cáncer o los nuevos medicamentos de terapia avanzada. La normativa se ampliará a los medicamentos huérfanos en enero de 2028 y, a partir de 2030, abarcará todos los nuevos medicamentos. A partir de 2026, también se evaluará una selección de productos sanitarios de alto riesgo.

El nuevo marco de la UE sustituye a la cooperación de larga duración entre los Estados miembros, financiada por la UE y basada en proyectos, en materia de evaluación de las tecnologías sanitarias y respeta plenamente la responsabilidad de los Estados miembros sobre la gestión de los servicios sanitarios que exija su contexto nacional.

Contexto

La evaluación de las tecnologías sanitarias es un proceso científico basado en pruebas, cuyo objetivo es fundamentar la creación de políticas sanitarias seguras y eficaces resumiendo información sobre las cuestiones médicas, sociales, económicas y éticas relacionadas con el uso de cada tecnología sanitaria.

El 31 de enero de 2018, la Comisión adoptó su propuesta de Reglamento sobre evaluación de las tecnologías sanitarias. El Reglamento, que fue adoptado en diciembre de 2021 y es un resultado clave de la [Estrategia Farmacéutica para Europa](#) [1], entró en vigor en enero de 2022. Es aplicable a partir del 12 de enero de 2025. Durante este trienio transitorio, la Comisión y los Estados miembros han preparado la estructura de gobernanza necesaria y han elaborado documentos preparatorios para ayudar a que la aplicación sea eficaz.

Más información

1. Preguntas y respuestas: Reglamento sobre evaluación de las tecnologías sanitarias https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/es/qanda_25_227 Reglamento sobre evaluación de las tecnologías sanitarias <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=celex%3A52018PC0051> Sitio web de la Comisión. Evaluación de las tecnologías sanitarias https://ec.europa.eu/health/technology_assessment/overview_es

Nota de Salud y Fármacos: Para obtener más información y conocer la postura de la industria puede leer: Akosua Mireku EU reshapes HTAs: is the industry ready for it? New EU regulations aim to speed up health technology assessments (HTAs), but the pharma industry raises logistical concerns. Pharmaceutical Technology, 14 de febrero de 2025 <https://www.pharmaceutical-technology.com/newsletters/eu-reshapes-htas-is-the-industry-ready-for-it/> (en inglés)

Referencia

EMA. Una estrategia farmacéutica para Europa. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe_es

Acceso diferenciado y protección de datos en tiempos de escasez: la respuesta digital de EMA

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(2)

Tags: protección de datos en tiempos de escasez, respuesta digital de la EMA ante posibles desabastecimientos, acceso diferenciado en tiempos de desabastecimiento de medicamentos

El 27 de febrero de 2025, la EMA publicó la política de acceso a datos de la Plataforma Europea de Monitoreo de Desabastecimientos (ESMP), establecida conforme al Reglamento (UE) 2022/123. Esta norma exige que los titulares de una autorización de comercialización establezcan planes de prevención y mitigación del desabastecimiento de medicamentos esenciales, y respalda la creación de un sistema digital que facilite la vigilancia de estos eventos críticos.

La ESMP tiene como objetivo recolectar y distribuir información sobre la oferta, demanda y escasez de medicamentos en la Unión Europea y el Espacio Económico Europeo, especialmente

durante crisis sanitarias; esta plataforma se volvió plenamente operativa el 29 de enero de 2025.

La política promueve el acceso segmentado a la información, alineado con los principios de transparencia de la UE y las normas de protección de datos.

El marco propuesto garantiza el acceso reglamentario obligatorio, la publicación actualizada de los productos que escasean (escasez de medicamentos), la protección de información comercial sensible y el cumplimiento de los reglamentos europeos de privacidad.

La siguiente tabla resume los grupos de interés y el tipo de acceso según los niveles de la Plataforma Europea de Monitoreo de desabastecimiento:

Nivel	Grupo de Interés	Tipo de Acceso
Nivel 1	Público general, pacientes, profesionales de la salud, academia	Acceso a datos procesados sobre desabastecimientos evaluados por EMA. No permite modificaciones. Divulgación limitada a información pública.
Nivel 2	Titulares de autorización de comercialización, contratistas y proveedores	Acceso a sus propios datos de escasez. Se divide en: 2a: acceso a información confidencial comercial. 2b: solo a datos públicos e industriales.
Nivel 3	Autoridades nacionales competentes y sus proveedores autorizados	Acceso completo a información pública y restringida sobre productos autorizados en su jurisdicción. Acceso limitado fuera de su país.
Nivel 4	EMA, Comisión Europea, Grupo Directivo sobre Desabastecimientos	Acceso irrestricto a todos los datos sobre desabastecimientos, incluyendo el acceso a la información confidencial comercial y datos analíticos.

Fuente: Salud y Fármacos a partir del documento oficial de la EMA: European Shortages Monitoring Platform (ESMP) Data access policy EMA/90987/2025 Version 1.0, disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-shortages-monitoring-platform-esmp-data-access-policy_en.pdf

Esta política fortalece la capacidad de las autoridades de salud para actuar de manera anticipada y coordinada frente a posibles crisis de suministro. Al permitir distintos niveles de acceso basados en la sensibilidad de los datos y las responsabilidades del actor, la EMA quiere equilibrar la transparencia pública, la seguridad de la información y la eficiencia regulatoria.

La ESMP representa un avance en la digitalización del control de medicamentos, favorece decisiones basadas en evidencia y simplifica las obligaciones de reporte para los titulares de

autorización. También fortalece la gestión supranacional del suministro de medicamentos esenciales, un elemento crucial tras la experiencia de la pandemia de covid-19.

Fuente Original:

[Eglovitch, J. EMA spells out data access policy for shortage monitoring platform. Regulatory Focus, March 10, 2025.
https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2025/3/ema-spells-out-data-access-policy-for-shortage-mon](https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2025/3/ema-spells-out-data-access-policy-for-shortage-mon)

Reino Unido. Folletos Informativos para el Paciente: rediseñar las estrategias de información para proteger la salud y disminuir los riesgos inherentes al consumo de medicamentos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: Folletos Informativos para el Paciente (PIL), rediseño de estrategias de información, protección de la salud, disminución de riesgos inherentes al consumo de medicamentos

Un análisis crítico sobre el diseño de los Folletos de Información para el Paciente (PIL, por sus siglas en inglés), resalta su evolución, limitaciones actuales y la necesidad urgente de reformarlos. Ya en 1981, la *Drug and Therapeutics Bulletin* (DTB) señaló la importancia de ofrecer información clara y accesible a los pacientes sobre sus medicamentos, para fomentar su uso seguro y eficaz. En el Reino Unido, aunque inicialmente la etiqueta de dispensación sólo ofrecía información básica para los pacientes, a partir de 1994 (y completamente desde 1999), existe la obligación legal de incluir PIL en todos los medicamentos.

Estos folletos están regulados legalmente e incluyen datos como nombre del medicamento, concentración, uso, efectos adversos, interacciones, excipientes y fabricantes. Estos folletos están estandarizados y no deben ser promocionales.

No obstante, múltiples estudios y encuestas han mostrado que se considera que los PIL son demasiado técnicos, están mal diseñados, son poco accesibles y, en muchos casos, son ignorados o desechados por los pacientes. La UE está

considerando reemplazar los PIL impresos por versiones electrónicas accesibles mediante códigos QR, como parte de una estrategia medioambiental, pero esta medida no resuelve el problema de fondo: el contenido no es útil ni relevante para la toma de decisiones informadas por parte de los pacientes o profesionales de salud.

Un análisis reciente publicado en *The BMJ* señala que los PIL no comunican adecuadamente información esencial como la magnitud del beneficio clínico de un fármaco o la probabilidad de que un paciente experimente dicho beneficio. También destaca la importancia de que la información sobre beneficios se comunique de forma no promocional, basada en evidencia, y emitida por fuentes confiables, evitando términos exagerados como “innovador” o “revolucionario”.

El artículo concluye que es necesario transformar el PIL en una herramienta verdaderamente útil que facilite la toma de decisiones compartida entre el paciente y el profesional de la salud, ofreciendo una visión equilibrada entre riesgos y beneficios.

Fuente Original:

David Phizackerley. PILs: all harms and no benefits. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2025;63:2. <https://dtb.bmj.com/content/63/1/2>

Actualización del documento de posición de Swissmedic y swissethics sobre los ensayos clínicos descentralizados (ECD) con medicamentos

(Update of the position paper of Swissmedic and swissethics on decentralised clinical trials (DCTs) of medicinal products)
Agencia Suiza para productos terapéuticos, 10 de febrero de 2025

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/clinical-trials/clinical-trials-on-medicinal-products/publikationen.html>

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(2)*

Tags: actualización documento de posición de Swissmedic y swissethics sobre ensayos clínicos descentralizados (ECD), Documento de posición sobre ensayos clínicos descentralizados (ECD) en Suiza

Este documento de posición ha sido exhaustivamente modificado y actualizado (nueva versión 3.1). Entre las novedades se incluye una comparación entre Suiza y los Estados miembros europeos en lo relacionado con la viabilidad de diversos elementos de los ensayos clínicos descentralizados (ECD).

A continuación, Salud y Fármacos resume los principales ítems del Documento de posición sobre los ensayos clínicos descentralizados (ECD) con medicamentos en Suiza – Swissmedic y Swissethics, versión 3.1, febrero de 2025:

Swissmedic y Swissethics elaboraron una posición conjunta para regular y facilitar la realización de Ensayos Clínicos Descentralizados (ECD) con medicamentos en Suiza. El documento técnico interpreta el marco jurídico vigente y

proporciona directrices regulatorias para patrocinadores, investigadores y proveedores de servicios relacionados con los ECD.

Los ECD trasladan parcialmente actividades del ensayo clínico desde el centro investigador hacia el domicilio del participante, mediante el uso de tecnologías digitales. Esto incluye la captación electrónica de participantes, el consentimiento informado remoto, la administración del medicamento en el hogar y la recopilación de datos mediante dispositivos móviles. Swissmedic y Swissethics promueven esta modalidad innovadora para aumentar la accesibilidad, reducir la carga al participante y mantener la integridad científica.

El marco legal aplicable incluye la Ley suiza sobre productos terapéuticos (TPA), la Ley sobre investigación en seres humanos (HRA) y la Ley de protección de datos (FADP), complementadas por las directrices internacionales ICH-GCP E6(R2)/E6(R3).

El documento establece criterios regulatorios básicos:

1. Las autoridades deben garantizar la seguridad, el cuidado óptimo y los derechos de los participantes.
2. Los patrocinadores deben validar dispositivos, asegurar la adherencia a las buenas prácticas de fabricación y distribución, y mantener mecanismos de monitoreo adaptados al diseño descentralizado.

3. Los investigadores deben ejercer vigilancia continua, revisar los datos generados remotamente y asegurar el cumplimiento de los protocolos, incluso al delegar tareas a personal externo.

4. Todas las actividades que se realicen y los datos que se recopilen deben cumplir los requisitos éticos, legales y de protección de datos, incluyendo el uso de consentimiento electrónico conforme a las ordenanzas vigentes desde noviembre de 2024.

Swissmedic y Swissethics definen condiciones específicas para la entrega del medicamento en el hogar, el uso de tecnologías certificadas, la verificación remota de datos fuente y el archivo de datos clínicos.

Swissmedic y Swissethics recomiendan una evaluación caso a caso de cada componente descentralizado propuesto, y promueven un enfoque armonizado con la Unión Europea y los lineamientos del Consejo Internacional para la Armonización (ICH, *International Council for Harmonisation*).

En conclusión, el documento reafirma el compromiso de las autoridades suizas con la innovación regulatoria, la protección de los participantes y la generación de evidencia científica robusta en el contexto de los ensayos clínicos modernos.

Guía. Información sobre el producto para los medicamentos de uso humano.

(Guidance document. Product information for human medicinal products)

Swissmedic, ZL000_00_027, Version: 5.1

<https://mangeat.ch/wp-content/uploads/2019/12/Pharmaceutical-Advertising-in-Switzerland-MANGEAT.pdf> (disponible en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Regulatoras 2025; 28(2)*

Introducción y objetivo

Esta guía describe los requisitos de información sobre el producto que hay que proveer para los medicamentos de uso humano y está dirigido principalmente a los organismos administrativos. Swissmedic utiliza este documento como guía para aplicar las disposiciones legales de forma uniforme y equitativa. El documento pretende aclarar a los solicitantes los requisitos específicos que se deben cumplir para que los textos que informan sobre el producto se procesen con la mayor rapidez y eficiencia posible.

La comunicación del organismo regulador suizo, Swissmedic, describe los parámetros nacionales para la publicidad de medicamentos. El organismo regulador supervisa la publicidad

para garantizar que los anuncios tengan base científica, no emitan afirmaciones falsas sobre la seguridad y la eficacia de los medicamentos, ni inciten a los pacientes a tomar cantidades excesivas de medicamentos.

Ámbito de aplicación

Esta guía se aplica a los textos que informen sobre medicamentos de uso humano (Información para profesionales sanitarios e Información para el paciente), incluyendo medicamentos complementarios, medicamentos a base de plantas y radiofármacos. Los requisitos relativos a los materiales de envasado se describen en la Ley de Materiales de Envasado para Medicamentos de Uso Humano.

Canadá y EE UU

Valor terapéutico de los productos oncológicos que recibieron la aprobación condicional de Health Canada: un estudio transversal (*Therapeutic value of oncology products with a conditional approval from Health Canada: a cross-sectional study*)

Joel Lexchin

Journal of the Royal Society of Medicine Open 2025;16(3) 1–5 DOI: 10.1177/20542704251325314
<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/20542704251325314>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(2)*

Tags: valor terapéutico de productos oncológicos, aprobación condicional de Health Canada a productos oncológicos, nuevos fármacos oncológicos aprobados condicionalmente por Health Canada, Aviso de Cumplimiento con Condiciones

Resumen:

Objetivos: Determinar el valor terapéutico adicional que aportan los nuevos fármacos oncológicos que han recibido una aprobación condicional (Aviso de Cumplimiento con Condiciones, NOC/c) por parte de Health Canada, en comparación con el valor terapéutico que tienen los oncológicos existentes, utilizando las calificaciones terapéuticas de cuatro organizaciones independientes.

Diseño: Se elaboró una lista de todos los nuevos fármacos oncológicos aprobados con un NOC/c desde el inicio del programa en 1998 hasta finales de 2023. Se determinó el estatus de primero en su clase y de medicamento huérfano para todos los fármacos. Las calificaciones de valor terapéutico se obtuvieron del Consejo de Revisión de Precios de Medicamentos Patentados de Canadá, el boletín francés de medicamentos *Prescrire International*, la agencia francesa *Haute Autorité de Santé* y el Instituto Alemán de Calidad y Eficiencia en la Atención Sanitaria. Si más de una organización calificaba un medicamento, se utilizó la calificación más alta.

Ámbito: Canadá.

Involucrados: Medicamentos oncológicos con aprobación condicional.

Principales mediciones de resultado: Aporte terapéutico adicional que aportan los medicamentos oncológicos con aprobación condicional en comparación con los aportes de los productos comercializados previamente.

Resultados: Se aprobaron 54 fármacos oncológicos, las empresas cumplieron los compromisos y realizaron las actividades a las que se habían comprometido para 29 de ellos, para 22 todavía no lo habían hecho, y 3 fármacos fueron descontinuados por el fabricante o sometidos a acceso restringido. Dieciocho fármacos tenían tanto el estatus de medicamento huérfano como de primero en su clase.

Se encontraron evaluaciones terapéuticas para 50 fármacos, y se analizó la distribución del valor terapéutico adicional para el grupo completo de 50 fármacos, para los 29 que habían cumplido las condiciones impuestas por Health Canada y para los 18 que tenían tanto estatus de medicamento huérfano como de primero en su clase. En estos tres grupos, el 8,0%, 10,3% y 11,7%, respectivamente, aportaron una mejora terapéutica significativa.

Conclusiones: Pocos de los nuevos fármacos oncológicos aprobados a través del proceso NOC/c aportan valor terapéutico significativo en comparación con los medicamentos existentes.

Recomendaciones de reembolso antes y después de la adopción de tasas por servicio por parte de la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud: un estudio transversal (*Reimbursement recommendations before and after adoption of application fees by the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: a cross-sectional study*)

Joel Lexchin

Journal of Pharmaceutical Health Services Research, 2025, 16, rmaf004
<https://doi.org/10.1093/jphsr/rmaf004>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(2)*

Resumen

Objetivos: Determinar si la introducción del pago de tasas de solicitud por parte de las compañías farmacéuticas a la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH) influyó en sus recomendaciones de reembolso a los financiadores públicos de medicamentos para indicaciones oncológicas y no oncológicas.

Métodos: Se analizaron las solicitudes de medicamentos de 2009 a 2019 (no oncológicos) y de 2012 a 2020 (oncológicos) y se registró la recomendación de la CADTH (reembolsar/no reembolsar). Las indicaciones de los medicamentos se clasificaron como oncológicas o no oncológicas. Se introdujeron siete covariables que podrían haber afectado las recomendaciones de CADTH en una ecuación de regresión

logística y se calculó el cambio en la razón de probabilidades (OR) para recomendar el reembolso tras la introducción de las tasas de solicitud para ambos grupos de fármacos.

Hallazgos clave: CADTH formuló recomendaciones para 258 fármacos. Tras la introducción de las tasas de solicitud, se observó un cambio de 0,8333 (IC del 95 %: 0,1640; 3,374) en la OR para recomendar el reembolso frente a la ausencia de reembolso para fármacos con indicación oncológica. Para fármacos con indicación no oncológica, se observó un cambio de 6,096 (IC del 95 %: 2,943; 13,39) en la OR.

Conclusiones: La financiación de CADTH por parte de la industria crea un conflicto de intereses que podría haber

modificado sus recomendaciones de reembolso para fármacos no oncológicos.

El papel de la importación para abordar la escasez de medicamentos genéricos en Estados Unidos

(The Role of Importation in Remediating U.S. Generic Drug Shortages).

Bollyky TJ, Nagar SN, Searchinger C, Kesselheim AS.

N Engl J Med. 2025;392(4):315-318. doi: 10.1056/NEJMp2413253.

Párrafos seleccionados y traducidos por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(2)*

Hace décadas que hay desabastecimiento de medicamentos críticos en EE UU, y el problema ha ido empeorando. A principios de 2024, más de la mitad del número récord de medicamentos en situación de escasez eran medicamentos inyectables estériles genéricos. Según se informa, los márgenes bajos y los desafíos para superar el control de calidad de estos medicamentos han hecho que muchos fabricantes estadounidenses salgan del mercado.

El costo y el tiempo que se requiere para recibir la aprobación de la FDA pueden limitar el número de empresas que quieran responder a aumentos repentinos de la demanda.

Consecuentemente, una vez que se produce una escasez de medicamentos, esta tiende a persistir y ahora dura un promedio de tres años (frente a dos años en 2020). Para abordar esa escasez, la FDA ha recurrido cada vez más a la importación temporal de versiones extranjeras de medicamentos no aprobadas en EE UU que están autorizadas en otro mercado bien regulado, pero sólo después de meses de retraso. Mientras tanto, el uso de otros medicamentos, como resultado de esta escasez, puede conllevar reacciones adversas a los medicamentos, mayores costos hospitalarios y daños innecesarios a los pacientes.

Creemos que la FDA debería autorizar más fácilmente la importación temporal desde mercados bien regulados para prevenir o resolver más rápidamente la escasez de medicamentos críticos y reforzar la resiliencia de las cadenas de suministro en EE UU. La agencia podría comenzar a explorar y evaluar posibles fuentes extranjeras de medicamentos que salvan vidas para los que hay dos o menos fabricantes estadounidenses, y estar preparada para emitir órdenes de importación tan pronto

como se agregue un medicamento a su lista de escasez. Los fabricantes podrían ayudar actualizando sus planes de gestión de riesgos de escasez de medicamentos, que exige la Ley de Ayuda, Alivio y Seguridad Económica por Coronavirus (*Coronavirus Aid, Relief, and Economic Security* o CARES), para identificar posibles proveedores extranjeros alternativos, incluyendo sus propias subsidiarias que producen el medicamento para otros mercados bien regulados.

El Secretario de Salud y Servicios Humanos de EE UU ya tiene la autoridad para permitir la importación temporal de versiones extranjeras de medicamentos en la lista de escasez de la FDA durante períodos en que la “demanda o demanda potencial” de EE UU excede la oferta. La FDA tiene protocolos apropiados para hacer una evaluación basada en el riesgo de la formulación y los atributos de los candidatos a la importación, y la calidad y seguridad de las instalaciones de fabricación pertinentes.

Dado que la escasez de medicamentos suele limitarse a un solo país, es posible importarlos desde países de confianza. Un estudio reciente sobre la escasez de medicamentos en Finlandia, España, Noruega, Suecia y EE UU mostró que el 41% de la escasez en los EE UU afectó solo a los EE UU, y solo el 1% de las 99 escaseces estudiadas afectó a los cinco países. Dado que la importación de versiones extranjeras de medicamentos aprobados en EE UU ocurre solo en tiempos de escasez, el riesgo para la fabricación a largo plazo en EE UU es limitado.

Nota de SyF. El artículo describe las veces que la FDA ha recurrido a la importación de medicamentos y las políticas que han adoptado otros países para resolver el desabastecimiento.

Crisis institucional en la FDA: los despidos generan vacíos regulatorios y amenazan a la salud pública

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(2)

Tags: vacíos regulatorios, debilitamiento del control sanitario, amenazas a la salud pública en EE UU, crisis institucional de la FDA durante la administración Trump 2025

Según informa Regulatory News [1], bajo la administración Trump, el 1 de abril de 2025, el Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) despidió a aproximadamente 10.000 empleados, incluyendo a 3.500 que trabajaban en la FDA. Esto ha desintegrado a equipos técnicos esenciales para la supervisión sanitaria, como el laboratorio de la Oficina de Inspecciones e Investigaciones en San Francisco, y eliminó casi por completo las áreas de comunicación científica del Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER).

Este despido masivo ha afectado funciones clave para la salud pública: la emisión de alertas de seguridad, la publicación de retiros de medicamentos del mercado y la vigilancia de los productos en circulación. La FDA también perdió liderazgo en centros críticos como el de Nuevos Medicamentos, Productos del Tabaco y Biológicos, dejando vacantes estratégicas sin cubrir.

Expertos como el excomisionado Robert Califf advirtieron que la medida destruye capacidades institucionales en regulación y seguridad de medicamentos. La congresista Rosa DeLauro alertó que estos recortes comprometen la respuesta a brotes infecciosos, enfermedades prevenibles como el sarampión, y áreas terapéuticas prioritarias como el cáncer, la enfermedad de Alzheimer y las adicciones.

El Comité de Energía y Comercio del Congreso en EE UU advirtió sobre el riesgo que implica desarticular al personal técnico en un contexto sanitario inestable. La Asociación para Medicamentos Accesibles (AAM, por su sigla en inglés), también expresó preocupación por el impacto negativo en la aprobación de genéricos y biosimilares, advirtiendo que esta reducción compromete el acceso oportuno y seguro a tratamientos asequibles.

Trump ordena que la FDA elimine regulaciones

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(2)

Tags: administración Trump ordena a la FDA eliminar regulaciones, análisis costo-beneficio bajo la administración Trump 2025 de mantener ciertas regulaciones de la FDA

La orden ejecutiva del presidente Donald Trump del 31 de enero de 2025 [1] exige la eliminación de 10 regulaciones, normas o directrices por cada regulación nueva que se emita, afectando el trabajo de la FDA y de otras agencias de salud.

Según Regulatory Focus [2], esta orden hace eco a la controvertida orden “dos afuera, uno adentro” de Trump de principios de su primer gobierno en 2017. Al emitir la nueva orden, Trump afirmó que aumentar las regulaciones federales conlleva costos significativos y obstaculiza la innovación y la competitividad, y dijo “Es política de mi Administración reducir significativamente los gastos privados necesarios para cumplir con las regulaciones federales para garantizar la prosperidad económica y la seguridad nacional de EE UU y la mayor calidad de vida posible para cada ciudadano”.

La orden dice que cualquier nueva regulación tendría que tener un costo neto cero o costar menos que eliminar las regulaciones antiguas. Será interesante ver como estos costos se contabilizan, pues a veces se calcula cuanto va a costar implementar una

Fuente Original:

1. Ferdous AI-Faruque. Thousands of FDA staff fired in latest RIF. Regulatory Focus_Regulatory News, Apr 1, 2025. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2025/4/thousands-of-fda-staff-fired-in-latest-rif>

regulación, pero no se incluye lo que costará a las empresas cumplir con la misma.

Los partidarios de la orden ejecutiva consideran que hay miles de regulaciones vigentes y que muchas de ellas se pueden derogar fácilmente. Sin embargo, la definición de lo que se consideran reglas y regulaciones que se incluye en la orden es amplia, por lo que no está claro cómo la Administración Trump y la OMB piensan interpretarla.

Algunos expertos consideran que la orden de 2017 obligó a la FDA a hacer una limpieza de normas, reglamentos y directrices que estaban en los libros pero que realmente no se usaban, y la nueva orden pone aún más presión sobre la FDA para que sea reflexiva sobre el análisis costo-beneficio de mantener ciertas regulaciones y pautas versus tratar de adoptar otras nuevas.

Referencias

1. Executive Order 14192 of January 31, 2025, Unleashing Prosperity Through Deregulation. Federal Registry, 6 de febrero de 2025 <https://www.federalregister.gov/documents/2025/02/06/2025-02345/unleashing-prosperity-through-deregulation>
2. AI-Faruque, Ferdous. Trump's 10-for-1 order puts pressure on FDA to find regulations to nix. Regulatory News, 7 February 2025 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2025/2/trumps-10-for-1-order-puts-pressure-on-fda-to-find>

La independencia de la FDA

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(2)

A lo largo de los años ha habido varias propuestas para convertir a la FDA en una agencia reguladora independiente, con el fin de aislarla de presiones políticas o de la intromisión del Departamento de Salud (Department of Health and Human Services HHS). Pero el 18 de febrero de 2025, Donald Trump emitió un decreto ejecutivo [1] que acabaría con los argumentos a favor de su independencia, porque según Trump, todas las agencias deberían estar obligadas a presentar proyectos de regulaciones para que las revise la Casa Blanca y consultar con la Casa Blanca sobre sus prioridades.

La hoja informativa sobre la orden [2] dice que “La Oficina de Administración y Presupuesto (*Office of Management and Budget* o OMB) ajustará las asignaciones a las llamadas agencias independientes para garantizar que el dinero de los impuestos se gaste de manera inteligente”. Ese lenguaje indica que la OMB probablemente hará uso de la llamada autoridad de

“confiscación” para reducir los presupuestos efectivos de las agencias, una estrategia que puede extenderse a otras agencias como la FDA.

La hoja informativa también afirma que el fiscal general y el presidente “interpretarán la ley para el poder ejecutivo, en lugar de que agencias separadas adopten interpretaciones conflictivas”. Esto podría resultar en que a la FDA no pueda defender algunas de sus políticas existentes.

Referencia

1. White House. Ensuring Accountability for All Agencies, 18 de febrero de 2025 <https://www.whitehouse.gov/presidential-actions/2025/02/ensuring-accountability-for-all-agencies/>
2. White House. Fact Sheet: President Donald J. Trump Reins in Independent Agencies to Restore a Government that Answers to the American People. 18 de febrero de 2025. <https://www.whitehouse.gov/fact-sheets/2025/02/fact-sheet-president->

[donald-j-trump-reins-in-independent-agencies-to-restore-a-government-that-answers-to-the-american-people/](https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/donald-j-trump-reins-in-independent-agencies-to-restore-a-government-that-answers-to-the-american-people/)

La FDA, las tasas para el usuario y Trump 2.0 (*The FDA, User Fees and Trump 2.0*)

Worst Pills, Best Pills, febrero 2025

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28 (2)*

Tags: presupuesto para la FDA proveniente de fondos públicos, tasas al usuario pagadas a la FDA, Ley de Reautorización de Tasas de Usuario de la FDA de 2022, *Prescription Drug User Fee Act (PDUFA)*, presupuesto para la unidad de medicamentos para uso humano, presupuesto de la unidad de productos biológicos, presupuesto de la unidad de dispositivos y salud radiológica

En el año fiscal 2024, la FDA tuvo un presupuesto de unos US\$6.900 millones, lo que equivale a US\$10,68 por estadounidense al año [1]. Puede que le sorprenda saber que solo el 52% del presupuesto de la FDA (US\$3.600 millones) procedía de fondos públicos. De hecho, el 48% del presupuesto se obtuvo de los US\$3.300 millones provenientes de las tasas al usuario que paga la industria.

La proporción del presupuesto que proviene de fondos públicos y de las tasas al usuario que recibe cada programa de la FDA varía mucho. Las tasas al usuario financian el 69% del presupuesto para la unidad de medicamentos para uso humano, el 53% del de la unidad de productos biológicos y el 44% del presupuesto de la unidad de dispositivos y salud radiológica. Aunque los fondos públicos aportan el 99% del presupuesto de la FDA para alimentos, el 100% del presupuesto para el control del tabaco procede de las tasas al usuario.

Las tasas que paga la industria se establecieron en la Ley de Reautorización de Tasas de Usuario de la FDA de 2022, que incluía la sexta reautorización de la Ley de tasas sobre medicamentos de venta con receta (PDUFA o *Prescription Drug User Fee Act*) [2]. En 1992, los fabricantes de medicamentos comenzaron a pagar para que la FDA revisara sus solicitudes de nuevos fármacos; y las empresas de dispositivos médicos empezaron a pagar tasas de usuario diez años después [3].

Aunque la ley de 2022 ayuda a garantizar que la FDA cuente con financiamiento estable y constante hasta septiembre de 2027, las tasas al usuario también hacen que la agencia esté en deuda con las empresas que regula. Sin el dinero de la industria, la FDA perdería a miles de sus casi 20.000 puestos de tiempo completo (el número total de personas es superior a esa cifra) [4], lo que imposibilitaría que pudiera mantener los plazos de revisión de los productos médicos y llevar a cabo muchas otras actividades importantes.

La FDA sostiene que conserva “*toda la autoridad para tomar decisiones relativas a la autorización de comercialización de productos médicos*” [5]. Aunque técnicamente es cierto, el enorme conflicto de intereses que generan los más de US\$3.000 millones al año que proceden de los pagos de la industria, es obvio. Desde 1992, la FDA está en manos de las industrias que regula [6].

Aunque el Congreso debería poner fin a la financiación de la FDA, a través de las tarifas de los usuarios y restablecer su financiación total con fondos públicos, nunca ha mostrado

ningún interés en revertir el rumbo. Sin embargo, la reelección del expresidente Donald Trump puede ofrecer una vía para avanzar. A Robert F. Kennedy Jr., candidato a secretario de Salud y Servicios Humanos, no le gustan las tasas de usuario [7] y ha prometido reducir la influencia de la industria farmacéutica sobre la agencia.

Dado que las tasas al usuario de la FDA se reautorizan cada cinco años y que el proceso de reautorización es complejo, la planificación de la reautorización de 2027 puede comenzar en julio de 2025, con una reunión pública sobre la PDUFA VIII. Si se sigue la cronología de la reautorización anterior, habrá una reunión pública de lanzamiento en septiembre de 2025, que probablemente incluirá presentaciones de la FDA, de la industria y de grupos de partes interesadas que no pertenecen a la industria, sobre las tasas, el progreso, los logros y los retos del programa.

Si la Administración Trump tiene verdaderamente la intención de restaurar la independencia de la FDA, podría comenzar a planificar de inmediato un presupuesto para la FDA que esté libre de la financiación de la industria [8]. En 2027, en lugar de pedir al Congreso que vuelva a autorizar las tarifas de usuario de la FDA, existe la oportunidad de trazar un nuevo camino para que los contribuyentes financien la agencia, reemplazando totalmente los dólares de las tarifas de usuario. Las medidas políticas pueden ser difíciles, pero la FDA es una agencia de salud pública, no un socio de las industrias reguladas.

Las tasas al usuario de la FDA tienen la capacidad intrínseca de corromper, y deben ser eliminadas.

Referencias:

1. FDA at a Glance. Distribution of FDA FY2024 budget by program and source. October 2024. <https://www.fda.gov/media/182749/download>. Accessed December 17, 2024.
2. Food and Drug Administration. PDUFA VII: Fiscal Years 2023-2027. April 24, 2023. <https://www.fda.gov/industry/prescription-drug-user-fee-amendments/pdufa-vii-fiscal-years-2023-2027>. Accessed December 17, 2024.
3. Prescription Drug User Fee Act. https://en.wikipedia.org/wiki/Prescription_Drug_User_Fee_Act#:~:text=FDA%20calculates%20fees%20based%20on,per%20supplement%20requiring%20clinical%20data. Accessed December 17, 2024.
4. FDA at a Glance. Distribution of FDA FY2024 budget by program and source. October 2024. <https://www.fda.gov/media/182749/download>. Accessed December 17, 2024.
5. FDA: user fees explained. May 22, 2024. <https://www.fda.gov/industry/fda-user-fee-programs/fda-user-fees-explained>. Accessed December 17, 2024.
6. Carome M. Outrage of the Month: Congress reauthorizes FDA-corrupting user fees for five more years. *Health Letter*. December 2022. <https://www.citizen.org/article/outrage-of-the-month-congress-reauthorizes-fda-corrupting-user-fees-for-five-more-years/>. Accessed December 17, 2024.

7. Karlin-Smith S. Trump's US FDA user fee cycle: 'an underappreciated threat.' Pink Sheet. November 16, 2024. <https://insights.citeline.com/pink-sheet/pathways-and-standards/user-fees/trumps-us-fda-user-fee-cycle-an-underappreciated-threat-GVVSHUIRXBDOHDLWOXHSLC2U4A/>. Accessed December 17, 2024.
8. Kesselheim AS, Sharfstein JM. Will the new administration's FDA be a threat or an opportunity for the public's health? *Health Affairs Forefront*. December 13, 2024. <https://www.healthaffairs.org/content/forefront/new-administration-s-fda-threat-opportunity-public-s-health>. Accessed December 17, 2024.

Características de los ensayos previos a la aprobación por parte de la FDA de nuevos fármacos psiquiátricos (*Characteristics of Trials Preceding FDA Approval of Novel Psychiatric Drugs*)

Rosa Y. Ahn-Horst; Erick H. Turner; Aaron S. Kesselheim.

JAMA Network Open. 2025;8(1):e2456588. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.56588

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2829552> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28 (2)*

Tags: limitaciones en la aprobación de fármacos psiquiátricos, fármacos aprobados por la FDA para enfermedades mentales, fármacos para enfermedades mentales rechazados varias veces antes de aprobación, fármacos para enfermedad mental aprobados con menos de la mitad de ensayos de eficacia positivos, eficacia de *brexipiprazol*, eficacia de *pimavanserina*, eficacia de *gepirona*, fármacos considerados no aprobables por revisores médicos de la FDA, decisiones de rechazo de aprobación revocadas por votación favorable del comité asesor

Introducción: Las enfermedades mentales se encuentran entre las enfermedades más comunes e incapacitantes, con una importante necesidad insatisfecha [1]. A diferencia de muchos otros campos de la medicina, los diagnósticos psiquiátricos carecen de biomarcadores validados [2], y se sabe relativamente poco sobre la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos [3], lo que plantea importantes desafíos para el desarrollo de fármacos [4].

Objetivo: Evaluar las aprobaciones de fármacos psiquiátricos en la última década para comprender el contexto regulatorio de los nuevos medicamentos psiquiátricos y la evidencia en la que las agencias se basaron para su aprobación.

Métodos: Este estudio transversal examinó todos los nuevos fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de indicaciones psiquiátricas entre enero de 2013 y octubre de 2024.

Los nuevos fármacos incluyeron Nuevas Entidades Moleculares (NME, Por su sigla en inglés), nuevos principios activos y fármacos reformulados para los cuales se realizaron ensayos de eficacia (durante el período del estudio), cada uno de los cuales recibió la aprobación de la FDA para su primera indicación psiquiátrica [5]. Se incluyeron fármacos dirigidos al estado de ánimo, trastornos del comportamiento, déficit de atención/hiperactividad y trastornos psicóticos. Este estudio siguió la guía de informes STROBE (Fortalecimiento de la Notificación de Estudios Observacionales en Epidemiología).

Utilizamos Drugs@FDA, una base de datos de acceso público, para obtener las características regulatorias de cada fármaco [5]. También extrajimos los datos demográficos de los participantes del estudio y las características clave del diseño del ensayo (aleatorización, enmascaramiento, comparador, criterio de valoración principal del ensayo y duración del ensayo) en los ensayos clínicos pivotales que condujeron a la aprobación de

cada fármaco. Clasificamos los resultados de los ensayos pivotales como positivos o negativos según la evaluación del revisor de la FDA. Además de los ensayos pivotales, incluimos todos los demás ensayos de eficacia presentados a la FDA como estudios de apoyo y extrajimos los resultados de las variables principales de valoración. Utilizamos estadística descriptiva para caracterizar todos los resultados. Los datos se analizaron con STATA versión 18 (StataCorp LLC).

Resultados: Entre 2013 y 2024, la FDA aprobó 16 nuevos fármacos para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas (**Tabla 1**). El mecanismo de acción de estos fármacos involucró una combinación de los sistemas de serotonina, noradrenalina y/o dopamina (11 fármacos), N-metil-D-aspartato (1 fármaco), ácido γ -aminobutírico (2), receptores α -2 adrenérgicos (1 fármaco) y receptores muscarínicos de acetilcolina (1 fármaco). Las aprobaciones de la FDA en esta muestra se asociaron con 73 ensayos clínicos, de los cuales la FDA consideró 45 (62%) positivos. Hubo 3 fármacos para los cuales menos de la mitad de los ensayos de eficacia presentados fueron positivos: *brexipiprazol* (3 de 7 [43%]), *pimavanserina* (1 de 4 [25%]) (un fármaco considerado no aprobable por los revisores médicos de la FDA, cuya decisión fue revocada por la dirección tras una votación favorable del comité asesor), y *gepirona* (2 de 12 [17%]), un fármaco que fue rechazado tres veces antes de obtener la aprobación.

Entre los 73 ensayos clínicos, 46 fueron designados por la FDA como ensayos pivotales (mediana de 3 ensayos pivotales/fármaco [rango, 1-6]) (**Tabla 2**). Tres fármacos (19%) fueron aprobados después de un único ensayo pivotal. Entre los participantes en los ensayos pivotales, hubo una representación similar de mujeres (8.700 [48,9%]) y hombres Participantes (9.099 [51,1%]); 946 pacientes eran asiáticos (5,3%), 5.328 eran negros (30,0%) y 10.884 eran blancos (61,2%). Todos los ensayos pivotales fueron aleatorizados y doble ciego. La mayoría de los ensayos fueron controlados con placebo (38 [83%]) y otros 7 ensayos (15,2%) tuvieron ambos, controles con placebo y principio activo, definiendo el criterio de valoración principal con escalas clínicas (45 [97,8%]). Las tres escalas clínicas más utilizadas fueron la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) (12 ensayos [26%]), la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) (12 ensayos [26%]) y la Escala de Depresión de Hamilton (7 ensayos [15%]).

Tabla 1. Nuevos fármacos psiquiátricos aprobados por la FDA, 2013-2024

Nombre del fármaco, por indicación	Año de aprobación	Mecanismo de acción	Designación especial de la FDA	Duración en años de los ensayos clínicos (IND a NDA)	Ensayos + /total de ensayos de eficacia presentados No. (%)	No.ª de Ensayos pivota les positivos	Criterio de valoración primario del ensayo pivotal b
Depresión de Montgomery-Ashberg (MDD)							
<i>Levomilnaciprán</i>	2013	Inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina	Ninguna	3.6	4/6 (67)	3	Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS)
<i>Vortioxetina</i>	2013	Inhibición de la captación de serotonina	Ninguna	5.4	6/10 (60)	6	MADRS; escala de calificación de Hamilton para la depresión (HAMD) -24
<i>Gepirona</i>	2013	Agonista 5-HT 1A	Ninguna	17.7	2/12 (17)	2	HAMD-17
Depresión resistente al tratamiento							
<i>Esketamina</i>	2019	Antagonista del receptor NMDA	Vía rápida; revisión prioritaria; innovador	6.3	3/5 (60)	2	MADRS; tiempo hasta la recaída usando la MADRS, u hospitalización
Depresión postparto							
<i>Brexanolona</i>	2019	Modulador alostérico positivo del receptor GABA _A	Innovador; revisión prioritaria	3.8	3/3 (100)	3	HAMD
<i>Zuranolona</i>	2023	Modulador alostérico positivo del receptor GABA _A	Innovador; revisión prioritaria; vía rápida	6.2	2/2 (100)	2	HAMD-17
Terapia complementaria para MDD							
<i>Brexipirazol</i>	2015	Agonista parcial del receptor 5-HT 1A y D 2 antagonista de 5-HT2A	Ninguna	6.3	1/4 (25)	1	MADRS
Esquizofrenia							
<i>Brexipirazol</i>	2015	Agonista parcial del receptor 5-HT 1A y D 2 antagonista de 5-HT2A	Ninguna	6.3	2/3 (67)	2	Escala de síndrome positivo y negativo (PANSS)
<i>Aripirazol lauroxil</i>	2015	Agonista parcial del receptor 5-HT 1A y D 2	Ninguna	3.9	1/1 (100)	1	PANSS
<i>Lumateperona</i>	2019	Antagonistas de los receptores 5-HT2 y D2	Vía rápida	10.8	2/3 (67)	2	PANSS

<i>Olanzapina /samidorfano^c</i>	2021	Antagonismo de la dopamina y del 5-HT ₂ ; antagonismo de los receptores opioides	Ninguna	12	3/3 (100)	2	PANSS; cambio porcentual en el peso corporal
<i>Tartrato de xanomelina y cloruro de tropio</i>	2024	Agonista muscarínico antagonista muscarínico	Ninguna	8.2	3/3 (100)	2	PANSS
<i>Cariprazina</i>	2015	Agonista parcial del receptor 5-HT _{1A} y D ₂ ; antagonista de 5-HT _{2A}	Ninguna	7.4	3/4 (75)	3	PANSS
Trastorno bipolar^d							
<i>Cariprazina</i>	2015	Agonista parcial del receptor 5-HT _{1A} y D ₂ antagonista de 5-HT _{2A}	Ninguna	7.4	3/3 (100)	3	Escala de calificación de manía de Young (YMRS)
Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (ADHD)							
<i>Serdexmetilfenidato dexametilfenidato</i>	2021	Inhibición de la recaptación norepinefrina y dopamina	Ninguna	3.5	1/1 (100)	1	Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn y Pelham combinados (SKAMP-C)
<i>Viloxazina</i>	2021	Inhibición de la recaptación norepinefrina	Ninguna	10.4	3/4 (75)	3	Escala de calificación del TDAH-5 (ADHD-RS-5)
Psicosis en enfermedad de Parkinson							
<i>Pimavanserina</i>	2016	Antagonista de 5-HT _{2A}	Revisión prioritaria; innovador	11.8	1/4 (25)	1	Escala para la evaluación de síntomas positivos adaptada para la enfermedad de Parkinson (SAPS-PD)
Agitación aguda asociada a la esquizofrenia o al trastorno bipolar							
<i>Dexmedetomidina</i>	2022	Agonista adrenérgico alfa 2	Vía rápida	2.3	2/2 (100)	2	Componente de Excitación (síntomas de agitación) (PEC)

Abreviaturas:

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad; ADHD-RS-5: Escala de calificación del TDAH-5; GABA: Ácido γ -aminobutírico; HAMD: Escala de calificación de Hamilton para la depresión; 5-HT: 5-hidroxitriptamina (serotonina); IND: nuevo fármaco en investigación; MADRS, Escala de calificación de la Depresión de Montgomery-Ashberg; MDD: Trastorno Depresivo Mayor; NDA: solicitud de nuevo fármaco; NE: noradrenalina; NMDA: N-metil-D-aspartato; PANSS: Escala de síndrome positivo y negativo; PEC: Componente de Excitación (síntomas de agitación), de la PANSS; SAPS-PD: Escala para la evaluación de síntomas positivos adaptada para la enfermedad de Parkinson; SKAMP-C: Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn y Pelham combinados; YMRS: Escala de calificación de manía de Young.

a) La FDA no considera necesariamente que los ensayos positivos sean pivotaes si no se consideran esenciales para la aprobación (p. ej., ensayos de fase 2). b) Se enumeran múltiples criterios de valoración principales cuando existe más de un ensayo fundamental para una indicación dada, y los ensayos fundamentales tienen diferentes criterios de valoración principales entre sí. c) No se incluyó su segunda indicación para el trastorno bipolar (tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos como monoterapia y como complemento al litio o al valproato) porque la *olanzapina/samidorfano* se probó solo en la población con esquizofrenia, ya que la FDA no tenía "ninguna razón para creer que la eficacia de la *olanzapina* se vería afectada únicamente por el *samidorfano* en personas con trastorno bipolar 1". d) Tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar

Tabla 2. Características de los ensayos pivotaes con nuevos fármacos psiquiátricos	
Características	No. (%)
Total de ensayos pivotaes, No.	46
Ensayos pivotaes positivos	41 (89,1)
Ensayos pivotaes por fármaco, mediana (intervalo)	3 (1-6)
Total de fármacos, No.	16
Total de participantes, mediana (IQR)	392 (238-568)
Sexo	
Mujeres	8.700 (48,9)
Hombres	9,099 (51,1)
*Raza^a	
Indígena americano o nativo de Alaska	95 (0,5)
Asiático	946 (5,3)
Negro	5.328 (30,0)
Nativos de Hawai y de otras islas del Pacífico	21 (0,1)
Blancos	10.884 -61,1
Razas múltiples	104 (0,6)
*Otras ^b	404 (2,3)
Comparador	
Activo	1 (2,2)
Placebo	38 (82,6)
Placebo y control activo	7 (15,2)
Enmascaramiento	
Doble	46 (100)
Simple	0
Abierto	0
Criterio de valoración primario del ensayo	
Escalas clínicas	45 (97,8)
Otros	1 (2,0)
Duración del ensayo, mediana (IQR), (semanas)	6 (4-8)

* a Los valores son para estudios solo con valores disponibles

* b Otros incluye pacientes con raza no reportada o desconocida

En la última década, se ha aprobado un número limitado de fármacos psiquiátricos, y la mayoría de sus mecanismos de acción (que involucran los sistemas de serotonina, dopamina y/o noradrenalina) son similares a los de fármacos desarrollados décadas atrás [6]. Aunque la mayoría de los fármacos fueron respaldados por múltiples ensayos clínicos de fase 3 positivos, tres de ellos tuvieron más ensayos de eficacia negativos o fallidos que los positivos, incluyendo uno que fue aprobado con base en dos ensayos clínicos positivos en el contexto de otros diez ensayos clínicos negativos o fallidos. Cabe destacar que solo uno de estos tres fármacos fue designado para revisión acelerada. Las limitaciones incluyen resultados que podrían no ser generalizables a fármacos dirigidos a otras enfermedades (p. ej., trastornos del movimiento y relacionados con el consumo de sustancias) y la inclusión de profármacos y combinaciones de fármacos si al menos un fármaco era una Nueva Entidad Molecular. La calidad de la evidencia que respalda las aprobaciones de fármacos psiquiátricos varió sustancialmente, lo que subraya la necesidad de una mayor claridad y una aplicación consistente de los estándares de aprobación de la FDA para los fármacos que tratan enfermedades mentales.

Declaración de conflicto de intereses: El Dr. Turner declaró haber trabajado anteriormente (1998-2001) como revisor de fármacos psicotrópicos para la FDA. El Dr. Kesselheim declaró haber

recibido honorarios personales de Alosa Health, ajenos al trabajo presentado. No se declararon otros conflictos de interés.

Financiación/Apoyo: Este trabajo fue financiado por el Programa de Formación de Médicos Científicos del Hospital General de Massachusetts/McLean (subvención 1R25MH135837-01 del Instituto Nacional de Salud Mental). El trabajo del Dr. Kesselheim está financiado por Arnold Ventures y la Fundación Commonwealth.

Rol del financiador/patrocinador: Los financiadores no participaron en el diseño ni la realización del estudio; la recopilación, la gestión, el análisis ni la interpretación de los datos; la preparación, la revisión ni la aprobación del manuscrito; ni en la decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

Referencias:

1. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(2):137-150. doi:10.1016/S2215-0366(21)00395-3
2. Yatham LN. Biomarkers for clinical use in psychiatry: where are we and will we ever get there? *World Psychiatry*. 2023;22(2):263-264. doi:10.1002/wps.21079
3. Hyman SE. Psychiatric drug development: diagnosing a crisis. *Cerebrum*. 2013;2013:5.
4. Paul SM, Potter WZ. Finding new and better treatments for psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2024;49(1):3-9. doi:10.1038/s41386-023-01690-5
5. FDA. Drugs@FDA: FDA-approved drugs. Accessed August 23, 2024. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
6. Hyman SE. Revolution stalled. *Sci Transl Med*. 2012;4(155):155cm11. doi:10.1126/scitranslmed.3003142

Opinión de Salud y Fármacos:

Los procesos actuales de aprobación regulatoria para medicamentos antipsicóticos, especialmente en el contexto de los ensayos clínicos pivotaes utilizados como base para la aprobación de nuevos fármacos, muestran limitaciones estructurales profundas. En la mayoría de los estudios, los medicamentos antipsicóticos aprobados tienen una eficacia modesta según los resultados de las escalas estandarizadas utilizadas, con diferencias mínimas frente al placebo y una alta heterogeneidad clínica y metodológica.

La evidencia del fallo estructural regulatorio en los criterios de exigencia científica aplicados por agencias como la EMA y la FDA, muestra cómo se han priorizado medidas de eficacia estadísticamente significativas, pero clínicamente irrelevantes, sin asegurar que los medicamentos ofrezcan mejoras tangibles en la funcionalidad o calidad de vida de los pacientes. Esta situación se agrava cuando los resultados de los ensayos clínicos no se traducen en beneficios observables en la práctica clínica, y cuando las decisiones regulatorias no se acompañan de una evaluación rigurosa del balance riesgo-beneficio en condiciones reales de uso.

Para los países de ingresos bajos y medianos ingresos (PBMI), las implicaciones de este fallo regulatorio son más graves. Estos países, con recursos sanitarios limitados, adoptan con frecuencia las aprobaciones de las agencias reguladoras de alto perfil como la FDA o la EMA, sin realizar procesos de evaluación independientes. Como consecuencia, se destinan recursos

públicos a la adquisición de medicamentos de alto costo que no garantizan eficacia clínicamente significativa ni superioridad frente a alternativas disponibles y esto compromete la sostenibilidad financiera de los sistemas sanitarios y puede perpetuar modelos de atención ineficaces centrados en la medicalización de los trastornos mentales, en lugar de priorizar intervenciones psicosociales y de psicoterapia conductual integral.

En este contexto, acciones por parte de los sistemas regulatorios y de evaluación de tecnologías sanitarias en los PBMI, como el fortalecimiento de sus capacidades técnicas, la adopción de criterios de eficacia clínica más estrictos y la exigencia de evidencia de efectividad comparativa y de resultados centrados en el paciente podrían mejorar los resultados.

Es importante que los entes regulatorios establezcan mejores mecanismos de farmacovigilancia activa y reevaluación post comercialización para garantizar que las decisiones sobre incorporación y financiación de nuevos medicamentos se basen en su valor terapéutico real y no sólo en aprobaciones aceleradas o decisiones por votación de comités asesores externos; esto último es particularmente relevante para proteger la salud en casos de rechazo reiterado del proceso de aprobación de Nuevas Entidades Moleculares.

Dado que en psiquiatría el uso de escalas clínicas estandarizadas es crítico para demostrar eficacia en poblaciones con alta variabilidad de respuesta, Salud y Fármacos resume a continuación, en una tabla comparativa, las escalas mencionadas en el artículo original, aceptadas por la FDA como criterios primarios de valoración (en teoría, siempre que sean validadas, reproducibles y clínicamente relevantes).

Comparación de escalas clínicas psiquiátricas utilizadas en ensayos clínicos y su aplicación por indicación					
Escala	Nombre completo (Entire Name)	Traducción	Trastornos evaluados	Dominio principal	Uso habitual en ensayos clínicos
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale	Escala de Síntomas Positivos y Negativos	Esquizofrenia	Síntomas positivos, negativos y generales	Medicamentos antipsicóticos; eficacia en esquizofrenia
*PEC	PANSS Excited Component	Componente de Agitación de la Escala PANSS	Esquizofrenia, trastorno bipolar (episodios agudos)	Agitación, excitación, impulsividad	Evaluación rápida de la agitación en contextos agudos
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale	Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg	Trastorno depresivo mayor (MDD)	Gravedad de la depresión	Ensayos de antidepresivos (> sensibilidad que HAMD)
HAMD	Hamilton Depression Rating Scale	Escala de Depresión de Hamilton	Trastorno depresivo mayor	Síntomas afectivos y somáticos	Históricamente estándar en depresión; menor uso hoy
YMRS	Young Mania Rating Scale	Escala de Manía de Young	Trastorno bipolar (episodios maníacos)	Manía, hiperactividad, euforia, irritabilidad	Ensayos de estabilizadores del ánimo y antipsicóticos para manía
ADHD-RS-5	ADHD Rating Scale-5	Escala de Evaluación para TDAH versión 5	Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad	Inatención e hiperactividad	Ensayos en población general con TDAH
SKAMP-C	Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn, and Pelham-Combined	SKAMP Combinada	TDAH (evaluación en ambiente escolar o simulado)	Comportamiento y atención observacional	Ensayos de eficacia aguda de estimulantes en TDAH
SAPS-PD	Scale for the Assessment of Positive Symptoms - Parkinson's Disease adaptation	Escala de Evaluación de Síntomas Positivos adaptada para Parkinson	Psicosis en enfermedad de Parkinson	Alucinaciones, delirios	Ensayos específicos para psicosis en Parkinson

Fuente: Salud y fármacos, *Boletín Fármacos: Agencias Regulatoras 2025; 28(2)* *PEC: Esta escala es un subconjunto de cinco ítems específicos de la escala PANSS (habitualmente P4, P7, G4, G8 y G14), que evalúan síntomas de agitación como hostilidad, tensión, conducta desorganizada, peligrosidad y agitación/excitación.

Ácido obeticólico (Ocaliva): un medicamento para enfermedades hepáticas que la FDA nunca debió aprobar

(*Obeticholic Acid [OCALIVA]: A Liver Disease Drug the FDA Never Should Have Approved*)

Worst Pills, Best Pills, febrero de 2025.

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)*

Tags: seguridad y efectividad de *ácido obeticólico*, Ocaliva, interacciones farmacológicas de *ácido obeticólico*, reductor de síntesis de ácidos biliares, Ocaliva para la colangitis biliar primaria, *ácido obeticólico* para la colangitis biliar primaria, trasplante de hígado, cirrosis hepática

En mayo de 2016, la FDA concedió la aprobación acelerada al *ácido obeticólico* (Ocaliva) —un fármaco oral que reduce la síntesis de ácidos biliares— como tratamiento de segunda línea para adultos que padecen una enfermedad hepática conocida como colangitis biliar primaria [1]. En septiembre de 2024, más de ocho años después, un comité asesor de la FDA votó casi por unanimidad que la evidencia disponible tras su comercialización no respaldaba el beneficio del *ácido obeticólico* en la clínica. El comité también se mostró preocupado por los problemas significativos de seguridad asociados a este costoso fármaco (con un precio aproximado de US\$85.000 al año) [2].

La colangitis biliar primaria (antes denominada cirrosis biliar primaria) es una enfermedad autoinmune crónica poco frecuente que se caracteriza por la destrucción gradual de los pequeños conductos biliares [3], los cuales transportan la bilis (un líquido amarillo verdoso que ayuda a digerir las grasas) desde el hígado hasta los intestinos. El daño de los conductos biliares provoca la acumulación de bilis en el hígado, lo que causa inflamación y cicatrización. La cicatrización progresiva puede resultar en cirrosis e insuficiencia hepática.

Al menos el 90% de los pacientes con colangitis biliar primaria son mujeres, y la mayoría se diagnostican entre los 30 y los 60 años. Cuando se diagnostica por primera vez, hasta el 60% de los pacientes afectados no presenta ningún síntoma. La fatiga y el picor (prurito) son los síntomas más frecuentes.

El fármaco de primera línea para el tratamiento de la colangitis biliar primaria es el ácido ursodesoxicólico, comúnmente conocido como *ursodiol* (Actigall, Urso 250, Urso Forte y genéricos), que suele ser bien tolerado [4].

Antecedentes regulatorios del ácido obeticólico

La FDA aprobó el *ácido obeticólico* por la vía acelerada, basándose en un pequeño ensayo clínico aleatorizado en el que participaron 216 sujetos (143 de los cuales recibieron al menos una dosis del fármaco; los restantes recibieron un placebo) [5]. El criterio de valoración principal de este ensayo fue un marcador de laboratorio compuesto por los niveles sanguíneos de fosfatasa alcalina y bilirrubina total, un criterio de valoración indirecto que se consideró "que tenía una probabilidad razonable" de predecir el beneficio clínico.

Tras 12 meses de seguimiento, alrededor del 47% de los sujetos tratados con *ácido obeticólico* alcanzaron una respuesta favorable en el criterio de valoración indirecto, en comparación con el 10% de los sujetos que recibieron placebo. Los efectos adversos más frecuentes relacionados con el *ácido obeticólico* fueron la toxicidad hepática y el empeoramiento del prurito (incluido el prurito grave que requirió el uso de productos

antipruriginosos), la reducción de la dosis o la frecuencia del fármaco, y los períodos de descanso o la interrupción del fármaco. Aunque el 92% de los sujetos del ensayo padecían cirrosis biliar primaria en fase inicial, la FDA aprobó el fármaco para todos los pacientes con la enfermedad, independientemente de su gravedad.

En febrero de 2018, la FDA agregó una advertencia de caja negra (la advertencia más prominente que la agencia puede requerir) al etiquetado/ficha técnica del *ácido obeticólico* para resaltar que, en pacientes con colangitis biliar primaria, de moderada a grave, que recibieron dosis del medicamento más altas que las recomendadas conlleva un mayor riesgo de muerte y lesión hepática grave [6]. La FDA adoptó esta medida tras recibir informes de efectos adversos espontáneos relacionados con el medicamento.

Posteriormente, la FDA recibió más informes de lesiones hepáticas graves que provocaron descompensación o insuficiencia hepática debido al uso de dosis de *ácido obeticólico* en pacientes con cirrosis avanzada (incluso con dosis adecuadas). Esto condujo a que, en 2021, la agencia restringiera el uso del *ácido obeticólico* únicamente a los adultos con colangitis biliar primaria sin cirrosis hepática avanzada o con cirrosis compensada (leve) pero sin hipertensión portal (menos del 50% de las personas inicialmente candidatas a recibir el fármaco, en lo sucesivo denominada "población actualmente indicada") [7].

Evidencias posteriores a la comercialización

En septiembre de 2024, la FDA convocó una reunión del comité asesor para discutir si las evidencias posteriores a la comercialización mostraban que el *ácido obeticólico* aporta beneficios clínicos para la población en la que está actualmente indicado, que es más reducida [8].

El comité revisó la evidencia de dos estudios: un ensayo clínico post comercialización, que la FDA solicitó, y un estudio observacional (no intervencional) que Intercept Pharmaceuticals (el fabricante del fármaco) llevó a cabo de manera voluntaria.

En el ensayo clínico posterior a la comercialización participaron 334 sujetos aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir *ácido obeticólico* o placebo [9]. El ensayo no demostró que el fármaco aportara beneficio clínico, según el criterio de valoración clínico primario (una combinación de trasplante de hígado, muerte y descompensación hepática), ni en todos los sujetos, ni en el subconjunto de 149 sujetos que cumplían los criterios de la población para la que estaba actualmente indicado. En este último grupo, 11 sujetos que recibieron *ácido obeticólico* murieron o se tuvieron que someter a un trasplante de hígado, en comparación con solo dos sujetos del grupo placebo. Este hallazgo indica que los sujetos que recibieron *ácido obeticólico* tenían menos probabilidades de sobrevivir sin un trasplante de hígado que los que recibieron placebo.

Además, seis de los ocho sujetos que recibieron *ácido obeticólico* y se tuvieron que someter a un trasplante de hígado no padecían

cirrosis hepática antes del ensayo y no se esperaba que necesitaran un trasplante durante el mismo. Estos resultados llevaron a los científicos de la FDA a concluir que el *ácido obeticolico* conlleva una toxicidad hepática similar a la causada por la progresión de la colangitis biliar primaria.

El estudio observacional combinó datos retrospectivos de facturas administrativas de seguros médicos y otras fuentes, para comparar los resultados clínicos durante el tratamiento con *ácido obeticolico*, con los de pacientes que no recibieron tratamiento. La FDA determinó que el análisis de este estudio era defectuoso por varias razones, entre ellas el uso de métodos cuestionables para vincular los datos de las facturas con fuentes de datos externas y la dependencia de códigos de diagnóstico para la colangitis biliar primaria, sin confirmar que los pacientes tuvieran la enfermedad.

Aunque el criterio de valoración del estudio incluía dos resultados objetivos (muerte y trasplante de hígado), también incluyó la descompensación hepática, que se puede codificar erróneamente. De hecho, la FDA hizo un análisis por separado del estudio observacional que excluía la descompensación hepática del criterio de valoración primario, y encontró que el *ácido obeticolico* no aportó ningún beneficio clínico a los pacientes que lo recibieron, en comparación con pacientes similares que no lo recibieron.

Por lo tanto, el comité asesor de la FDA votó 13-1 que la evidencia disponible no verifica el *ácido obeticolico* aporte beneficios en los resultados clínicos en la población indicada [10]. Del mismo modo, el comité votó 10-1 (con tres abstenciones), que el *ácido obeticolico* tenía una relación beneficio-riesgo desfavorable.

En noviembre de 2024, Intercept Pharmaceuticals anunció que la FDA había denegado la aprobación regular del *ácido obeticolico*, para el tratamiento de la colangitis biliar primaria [11]. El 12 de diciembre de 2024, la agencia emitió un comunicado de seguridad del fármaco para alertar a médicos y pacientes sobre el riesgo de lesión hepática, que podría desembocar en un trasplante de hígado, en pacientes para los que estaba indicado el fármaco [12]. La FDA también instó a los médicos a monitorear con frecuencia las pruebas de hígado en pacientes tratados con *ácido obeticolico*.

A finales de diciembre de 2024, la FDA seguía manteniendo el *ácido obeticolico* en el mercado estadounidense al conservar su estatus de aprobación acelerada. Dado que la FDA nunca debió aprobar el *ácido obeticolico* con base en datos de laboratorio, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen insta a la agencia a anular inmediatamente su aprobación acelerada para el *ácido obeticolico*, como lo hizo la Agencia Europea de Medicamentos en junio de 2024 [13].

¿Qué hacer?

Si padece colangitis biliar primaria, absténgase de beber alcohol; manténgase al día con las vacunas contra los virus de la hepatitis A y B, según proceda; y comente las opciones de tratamiento con su médico [14]. Si necesita tratamiento con medicamentos, considere tomar *ursodiol* y no tome *ácido obeticolico*. Esté alerta a los síntomas de toxicidad hepática y póngase en contacto con

su médico inmediatamente si experimenta ciertos síntomas, incluyendo:

- hinchazón abdominal;
- heces sanguinolentas o negras;
- tos o vómitos con sangre;
- cambios en el estado mental, como confusión, dificultad para hablar, cambios de humor, cambios de personalidad o aumento de la somnolencia o dificultad para despertarse; y
- ojos o piel amarillentos [15].

Referencias

1. Intercept Pharmaceuticals. Label: obeticholic acid (OCALIVA). February 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/07999s0081bl.pdf. Accessed November 26, 2024.
2. Wehrwein P. ICER gives NASH drug resmetirom high marks, formulary watch (USA). *Formul Watch*. February 20, 2023.
3. Poupon R. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of primary biliary cholangitis (primary biliary cirrhosis). Updated October 2024. *UpToDate*.
4. Poupon R. Overview of the treatment of primary biliary cholangitis (primary biliary cirrhosis). Updated October 2024. *UpToDate*.
5. Food and Drug Administration. FDA briefing document for the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee (GIDAC) meeting regarding obeticholic acid (NDA# 207999). September 13, 2024. <https://www.fda.gov/media/181747/download>. Accessed November 26, 2024.
6. Food and Drug Administration. FDA adds boxed warning to highlight correct dosing of Ocaliva (obeticholic acid) for patients with a rare chronic liver disease. February 1, 2018. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-highlight-correct-dosing-ocaliva-obeticholic-acid-patients-rare-chronic-liver>. Accessed November 26, 2024.
7. Food and Drug Administration. Due to risk of serious liver injury, FDA restricts use of Ocaliva (obeticholic acid) in primary biliary cholangitis (PBC) patients with advanced cirrhosis Adding and updating warnings. May 26, 2021. <https://www.fda.gov/media/149516/download?attachment>. Accessed November 26, 2024.
8. Food and Drug Administration. Final summary minutes of the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee meeting regarding obeticholic acid (NDA# 207999). October 10, 2024. <https://www.fda.gov/media/182630/download>. Accessed November 26, 2024.
9. Food and Drug Administration. FDA briefing document for the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee (GIDAC) meeting regarding obeticholic acid (NDA# 207999). September 13, 2024. <https://www.fda.gov/media/181747/download>. Accessed November 26, 2024.
10. Food and Drug Administration. Final summary minutes of the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee meeting regarding obeticholic acid (NDA# 207999). October 10, 2024. <https://www.fda.gov/media/182630/download>. Accessed November 26, 2024.
11. Intercept Pharmaceuticals. Press release. Intercept receives complete response letter from FDA addressing Ocaliva supplemental new drug application (sNDA). November 12, 2024. <https://www.interceptpharma.com/about-us/news/?id=2979130>. Accessed November 26, 2024.
12. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication. Serious liver injury being observed in patients without cirrhosis taking Ocaliva (obeticholic acid) to treat primary biliary cholangitis. December 12, 2024. <https://www.fda.gov/media/184316/download?attachment>. Accessed December 29, 2024.

13. European Medicines Agency. EMA recommends revoking conditional marketing authorisation for Ocaliva. June 28, 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-revoking-conditional-marketing-authorisation-ocaliva>. Accessed November 26, 2024.
14. Poupon R. Overview of the treatment of primary biliary cholangitis (primary biliary cirrhosis). Updated October 2024. *UpToDate*.
15. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication. Serious liver injury being observed in patients without cirrhosis taking Ocaliva (obeticholic acid) to treat primary biliary cholangitis. December 12, 2024. <https://www.fda.gov/media/184316/download?attachment>. Accessed December 29, 2024.

Vacíos regulatorios y riesgos en la aprobación acelerada de *sotorasib*

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: inhibidor dirigido al cáncer de pulmón no microcítico con mutación KRAS^{G12C}, seguridad y dosis recomendada de *sotorasib*, aprobación acelerada.

El *sotorasib* es un inhibidor dirigido al cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, por sus siglas en inglés) con la mutación KRAS^{G12C}, que recibió la aprobación acelerada de la FDA en 2021. Esta aprobación se basó en un estudio de un solo brazo que mostró una tasa de respuesta del 36% en pacientes previamente tratados con quimioterapia.

La vía de aprobación acelerada fue creada para permitir el acceso temprano a medicamentos prometedores, con la obligación de posteriormente hacer estudios confirmatorios, pero en esta aprobación acelerada se evidencian varias falencias.

La FDA aprobó en 2021 el *sotorasib* a una dosis de 960 mg/día pero en 2023, un estudio comparativo con una dosis de 240 mg mostró igual eficacia y considerable menor toxicidad. A pesar de esta evidencia, la FDA no modificó la dosis recomendada en el etiquetado.

El ensayo comparativo entre *sotorasib* 960 mg y *docetaxel* fue considerado no interpretable por problemas de sesgo sistémico, retiros asimétricos y deficiencias metodológicas, incluyendo una revisión radiológica independiente que ha sido cuestionada.

En lugar de retirar la aprobación acelerada tras los resultados negativos, la FDA permitió que la farmacéutica realizara un nuevo estudio confirmatorio, pero para una indicación diferente, pacientes no tratados previamente, y en combinación con otros fármacos.

El *sotorasib* está cubierto por Medicare Parte D, lo cual obliga a incluirlo en los formularios de los planes de salud, independientemente de las preocupaciones sobre su eficacia real o su dosificación. Los informes regulatorios sobre los estudios post comercialización, no se han hecho públicos, ni se han incorporado en la información oficial para la prescripción, lo cual aumenta los riesgos clínicos y económicos.

En conclusión, el artículo indica que los estudios confirmatorios deben realizarse para la misma indicación que la aprobación acelerada y menciona que la evaluación de la dosis óptima y segura debe ser tan rigurosa como la evaluación de eficacia.

La FDA necesita una vía expedita para actualizar las etiquetas, no solo por seguridad sino también por eficacia, especialmente

cuando los ensayos clave aún están en curso, por lo que el Congreso podría fortalecer la autoridad de la FDA para hacer cumplir estas medidas.

Opinión de Salud y Fármacos:

Este caso evidencia deficiencias en el proceso de aprobación acelerada, un mecanismo diseñado para facilitar el acceso a tratamientos prometedores para enfermedades graves sin opciones de tratamiento o con opciones limitadas. Sin embargo, la falta de rigor en la validación de la dosis y la flexibilidad en los estudios confirmatorios comprometen la seguridad del paciente y la credibilidad de la FDA.

Desde una perspectiva internacional, agencias como la EMA (Europa) y la PMDA (Japón) exigen estudios más sólidos antes de otorgar una autorización de comercialización, lo que contrasta con la permisividad observada en este caso. La ausencia de mediciones y ajustes rigurosos en la dosis recomendada y la falta de transparencia en la evaluación de los estudios post comercialización, generan incertidumbre en la comunidad médica y mayores costos para los sistemas de salud.

Fortalecer los procesos que utilizan las agencias reguladoras y la forma en que verifica la eficacia y seguridad de nuevas moléculas, especialmente ante solicitudes de aprobación acelerada, es vital para proteger la salud y la vida de la población que presuntamente se beneficiará de esas moléculas, y para garantizar que los medicamentos aprobados por las vías aceleradas cumplan con estándares de eficacia y seguridad rigurosos y sólidos.

La Ley Ómnibus de Reforma de la FDA de 2022, una legislación que forma parte de un paquete más amplio de financiamiento federal aprobado por el Congreso de los EE UU, pretendía fortalecer la regulación en esta materia, y reautorizó y reformó múltiples programas de la FDA, con énfasis en la supervisión de los medicamentos y dispositivos médicos, incluyendo los productos aprobados bajo la vía de aprobación acelerada. La implementación efectiva de las reformas regulatorias sigue siendo un reto.

Fuente Original:

Mark J. Ratain, Aaron S. Kesselheim. Sotorasib's Accelerated Approval Wrong Dose and Indication. *JAMA Oncol*. Published online March 13, 2025. doi:10.1001/jamaoncol.2025.0039. <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2830963>

Historia de un fracaso regulatorio: el caso de la *cisaprida* (Propulsid)

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(2)

Tags: fracaso regulatorio de Propulsid, muertes evitables en el caso *cisaprida*, promoción engañosa de medicamentos, encubrimiento corporativo, permisividad regulatoria en el caso *cisaprida*

Un blog reciente recopila la aprobación regulatoria de la *cisaprida* [1], a continuación, traducimos algunos de los aspectos más importantes.

Aprobación y primeros indicios de riesgo

La *cisaprida* fue aprobada por la FDA en 1993 para tratar la acidez nocturna por la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE), aunque desde antes de su aprobación ya se conocía que conllevaba riesgos de arritmias cardíacas.

En ensayos clínicos, el 2,4% de los pacientes presentaron trastornos del ritmo cardíaco y a pesar de ello, la aprobación siguió adelante sin consultar a la división cardiológica de la FDA. El fármaco prolongaba el intervalo QT, lo que ya se sabía que podía provocar muerte súbita, como se había documentado con otros medicamentos previamente retirados del mercado (Seldane, Hismanal).

Expansión de uso y primeras muertes

Tras la aprobación de *cisaprida*, su uso para indicaciones no aprobadas (*off-label*), se expandió masivamente especialmente en niños y neonatos, a pesar de no contar con evidencia de eficacia ni seguridad en población pediátrica. A mediados de los años 90's, comenzaron a reportarse muertes súbitas en lactantes y arritmias graves en adultos. En 1995, se incorporó la primera advertencia de caja negra al etiquetado y para entonces, ya se habían reportado 34 casos de "*torsades de pointes*" y 23 casos de QT prolongado (la torsión de puntas y el intervalo QT prolongado son hallazgos de interpretación electrocardiográfica).

Negligencia persistente y promoción engañosa

Pese a las advertencias, las ventas de *cisaprida* continuaron creciendo y superaron los US\$1.000 millones anuales. Johnson & Johnson promovió activamente el uso en niños, financiando asociaciones médicas y líderes de opinión; incluso cuando sus propios estudios internos no demostraban eficacia, se llegó a prescribir a más del 20% de los bebés en unidades neonatales de EE UU.

Encubrimiento corporativo y permisividad de la FDA

Documentos revelados a través de las demandas judiciales mostraron que Johnson & Johnson ocultó estudios negativos, evitó realizar los estudios de seguridad que se le exigieron y obstaculizó las advertencias regulatorias. La FDA nunca informó públicamente sobre su ineficacia en niños, ni tomó medidas drásticas hasta que la exposición masiva fue inminente y, cuando finalmente se planificó una audiencia pública, la empresa retiró

el medicamento del mercado en julio del 2000, evitando el escrutinio público.

Entre los aspectos del fracaso regulatorio frente al uso pediátrico de *cisaprida* destacan: 1. la aprobación apresurada sin revisión multidisciplinaria (según el autor del artículo original, no se consultó a expertos en cardiología pese a las señales claras de riesgo); 2. la permisividad con el etiquetado débil, porque se usaron expresiones vagas como "casos raros", para describir efectos potencialmente mortales (las advertencias llegaron tarde y fueron ineficaces para frenar el uso masivo); 3. la falta de control post-comercialización al permitir la promoción y el uso *off-label* de la *cisaprida* (especialmente en pediatría), sin consecuencias sancionatorias, pues, según el autor, la FDA ignoró o minimizó las pruebas internas de ineficacia. En cuanto a la omisión, se mantuvieron confidenciales datos críticos, bajo la excusa de que se trataba de "secretos comerciales" y se delegó en los médicos el juicio sobre uso pediátrico, sin darles información completa. Se evidencia la negativa a asumir la responsabilidad, al culpar posteriormente a los médicos por las prescripciones.

Este fracaso regulatorio tuvo implicaciones importantes para la salud pública, ya que se produjeron muertes prevenibles. Según el autor, hubo más de 300 muertes por arritmias atribuibles a la *cisaprida*, la mayoría en lactantes. El evento también contribuyó a la pérdida de confianza, porque quedó en evidenciada la vulnerabilidad del sistema regulatorio ante las presiones comerciales.

Este caso deja un precedente peligroso, que es la falta de consecuencias claras o sanciones para los responsables, y esto facilita futuras negligencias y puede tener un impacto social duradero ya que el marco regulador que debe velar por la protección de la salud y la vida se percibe como débil, además, sienta las bases de futuras tragedias similares ante la persistencia de las mismas flexibilidades con otros medicamentos. A pesar de ser uno de los escándalos más graves, no hubo cambios estructurales profundos en la FDA.

En conclusión, el caso de *cisaprida* (Propulsid) es un ejemplo emblemático de cómo una agencia reguladora puede fallar en su mandato primario de proteger la salud pública. La FDA actuó más como mediadora comercial que como garante sanitario, permitiendo que un fármaco potencialmente mortal permaneciera años en el mercado, a pesar de la evidencia acumulada de daños.

Fuente Original:

Shiven Chabria. The (cisa) pride before the fall. The Sovereign Mind, Uncommon knowledge and uncomfortable truths. Jan 26, 2025.

<https://thesovereignmind.substack.com/p/the-cisa-pride-before-the-fall>

Aprobaciones con evidencia reducida, un retroceso en la protección de la salud pública por parte de entes regulatorios

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28 (2)

Tags: medicamentos nuevos aprobados por la FDA se basan en la evidencia de un único ensayo fundamental, análisis sobre aprobación de medicamentos nuevos por parte de la FDA, Entidades Moleculares Nuevas (EMN)

La tendencia de la FDA a aprobar nuevos medicamentos en base a la evidencia que surge de un solo ensayo clínico pivotal se ha incrementado. En 2024, según el etiquetado original de las Entidades Moleculares Nuevas (NME, por su sigla en inglés) aprobadas por el Centro de investigación y desarrollo de medicamentos (CDER, por su sigla en inglés), el 66% de las aprobaciones se sustentaron en un solo ensayo clínico.

En el análisis de la Agencia IQ [1] se define un medicamento novedoso como aquel que nunca ha sido aprobado para ninguna indicación y se les conoce como NME, aunque su definición ha variado con el tiempo.

La FDA publica datos de aprobación a lo largo del año, y la Agencia IQ los compila a partir de las fuentes oficiales.

Según la Ley FD&C, la FDA requiere "evidencia sustancial" de seguridad y eficacia para autorizar la comercialización de un producto. Tradicionalmente, esto implicaba al menos dos ensayos clínicos bien controlados. Desde los años 90, ha sido cada vez más frecuente aceptar un solo ensayo clínico respaldado

por evidencia confirmatoria. En 2023, 35 de las 55 NME aprobadas se basaron en un solo ensayo clínico; en 2024, 33 de 50 aprobaciones (66%) siguieron este patrón.

En el 2024, de los fármacos aprobados con un solo ensayo clínico, el 70% fueron designados como huérfanos y el 20% recibieron la aprobación acelerada. La Oficina de Enfermedades Oncológicas de la FDA sigue siendo la que más aprobaciones otorga en base a los resultados de un solo ensayo clínico.

Análisis y conclusiones

La aprobación basada en un solo ensayo clínico se ha convertido en la norma, especialmente en enfermedades graves con necesidades insatisfechas, aunque la tendencia también se está expandiendo a otras indicaciones. Este enfoque podría afectar el mercado del desarrollo clínico y la cantidad de evidencia disponible para los productos aprobados. Se prevén cambios con la transición administrativa en la FDA, ya que el liderazgo entrante puede modificar este enfoque.

Fuente original:

- Conti, A. Analysis: The majority of novel drugs approved by FDA rely on evidence from a single pivotal trial Agency IQ, Life Sciences. Feb 7, 2025 <https://www.agencyiq.com/blog/analysis-the-majority-of-novel-drugs-approved-by-fda-rely-on-evidence-from-a-single-pivotal-trial/>

Evidencia confirmatoria utilizada en solicitudes de comercialización de nuevas entidades moleculares para enfermedades raras no oncológicas aprobadas por la FDA, 2020–2023 (*Confirmatory Evidence Used in Non-Oncologic Rare Disease New Molecular Entity Marketing Applications Approved by FDA, 2020–2023*)

Bridget Nugent, Anuradha Ramamoorthy, Jennifer Pippins, Salvatore Pepe, Mary Doi, Audrey Thomas, et al.
Clinical Pharmacology & Therapeutics

<https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.3630>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28 (2)*

Tags: medicamentos aprobados para tratar enfermedades raras no oncológicas, evidencia confirmatoria, efectividad de medicamentos aprobados recientemente, falta de herramientas para el desarrollo de fármacos

Resumen

El desarrollo de fármacos para enfermedades raras suele ser complejo porque, entre otras razones, la comprensión de la biología de la enfermedad es limitada, hay heterogeneidad y las poblaciones de pacientes son pequeñas. Para que una nueva entidad molecular reciba un permiso de comercialización del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA a través de una solicitud de nuevo fármaco o una solicitud de licencia de biológico original, el producto debe demostrar que es seguro y eficaz.

En algunos casos, un ensayo clínico adecuado y bien controlado, junto con evidencia confirmatoria, son suficientes para establecer evidencia sustancial de eficacia. Este importante tema es el centro de un borrador de guía de septiembre de 2023 titulada "Demostración de evidencia sustancial de eficacia basada en una investigación clínica adecuada y bien controlada y evidencia confirmatoria (*Demonstrating Substantial Evidence of*

Effectiveness Based on One Adequate and Well-Controlled Clinical Investigation and Confirmatory Evidence)".

La mayoría de las solicitudes de comercialización para enfermedades raras no oncológicas (67%) aprobadas entre 2020 y 2023 utilizaron un único ensayo adecuado y bien controlado, además de evidencia confirmatoria, para demostrar su eficacia.

Si bien las solicitudes utilizaron diferentes tipos de evidencia confirmatoria, la evidencia mecanicista o farmacodinámica respaldó el 77,5 % de las solicitudes de comercialización para enfermedades raras recientes, que se aprobaron con base en un ensayo clínico adecuado y bien controlado, además de evidencia confirmatoria.

La cantidad de evidencia confirmatoria necesaria para respaldar la eficacia puede variar según el programa de desarrollo. Las conversaciones tempranas y frecuentes con la Agencia para coordinar el plan de desarrollo facilitarán el desarrollo eficiente de fármacos y la evaluación regulatoria.

Opinión de Salud y Fármacos:

La flexibilización de los requisitos tradicionales de evidencia clínica para que la FDA apruebe Nuevas Entidades Moleculares (NME) para tratar enfermedades raras no oncológicas es un tema crucial en la regulación de medicamentos huérfanos. Aunque esta aproximación regulatoria puede entenderse como una respuesta pragmática a los desafíos inherentes al desarrollo de fármacos para poblaciones pequeñas y heterogéneas, sugiere al mismo tiempo una preocupante erosión del rigor científico y metodológico exigido para demostrar eficacia.

La aceptación de un solo ensayo clínico adecuado y controlado, complementado por “evidencia confirmatoria”, plantea riesgos importantes para la salud pública. El artículo señala que en el 67% de los casos aprobados entre 2020 y 2023 se recurrió a este enfoque, y que en el 77.5% de esos casos, dicha evidencia confirmatoria fue de tipo mecanicista o farmacodinámico. Este tipo de evidencia, aunque útil para generar hipótesis, rara vez es suficiente por sí sola para demostrar beneficios clínicos tangibles para los pacientes; por lo tanto, su utilización como base fundamental para la aprobación regulatoria puede llevar a una sobreestimación de la efectividad del medicamento, especialmente en condiciones donde hay mucha incertidumbre biológica, como lo son las enfermedades huérfanas.

Si el documento de orientación preliminar de la FDA (septiembre de 2023), mencionado en el artículo, es un reflejo de la intención de estandarizar esta vía regulatoria alternativa, existe el riesgo de

institucionalizar una vía de aprobación acelerada sin los controles post comercialización estrictos que deberían acompañarla. Si ese modelo regulatorio alternativo no se acompaña de firmes exigencias de seguimiento durante la postcomercialización, puede resultar en la exposición prolongada de pacientes vulnerables a terapias con beneficios clínicos no comprobados y posibles daños inadvertidos.

En este sentido, ese enfoque alternativo podría interpretarse como una concesión excesiva a los intereses comerciales, especialmente si se tiene en cuenta la posibilidad de que las compañías farmacéuticas elijan deliberadamente desarrollar productos para nichos regulatoriamente más “permeables” y rentables. Además, se diluye la confianza en la rigurosidad del sistema regulatorio, comprometiendo la función esencial de proteger la salud pública y la confianza de la población en los entes regulatorios.

En conclusión, aunque se entiende que la FDA intenta adaptarse a las realidades del desarrollo farmacéutico para enfermedades raras, la tendencia a aceptar evidencia confirmatoria débil, junto con un único ensayo controlado puede poner en entredicho el equilibrio entre desarrollo e innovación científica y responsabilidad regulatoria. Salvaguardas más firmes, como revisiones aceleradas condicionadas a resultados clínicos confirmatorios post-aprobación, y una mayor transparencia en la justificación del tipo y cantidad de evidencia aceptada podría fortalecer la función regulatoria.

Factores temporales hasta la aprobación completa o retiro de los medicamentos oncológicos aprobados por la FDA a través de una vía de aprobación acelerada

(Factors in Time to Full Approval or Withdrawal for Anticancer Medicines Granted Accelerated Approval by the FDA)

Ariadna Tibau; Thomas J. Hwang; Alejandra Romano; Maria Borrell; Ignasi Gich; Consolacion Molto; et al.

JAMA Network Open. 2025;8(3):e252026 doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.2026

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2831876> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28 (2)*

Tags: vía de aprobación acelerada, factores temporales de aprobación o retiro de medicamentos oncológicos, obligatoriedad de ensayos confirmatorios

Resumen

La FDA desarrolló la vía de aprobación acelerada para agilizar la aprobación de medicamentos para condiciones potencialmente mortales, y se basa en cambios en las mediciones de variables indirectas o subrogadas no validadas. Estas aprobaciones pueden convertirse posteriormente en aprobaciones regulares, cuando el medicamento resulta efectivo en un ensayo confirmatorio obligatorio. Sin embargo, es posible que los ensayos confirmatorios no se completen de manera oportuna.

Objetivo: Analizar los factores temporales asociados con la conversión a aprobación regular.

Diseño, contexto y participantes: Este estudio de cohorte con medicamentos oncológicos aprobados por la FDA entre 1992 y 2022 recopiló datos sobre las características de los ensayos clínicos pivotaes y confirmatorios, sus resultados, los datos de seguridad y el estado de los estudios confirmatorios en el momento de la aprobación, a partir de las etiquetas/fichas técnicas de los medicamentos y de los informes publicados. El

beneficio clínico se evaluó utilizando la Escala de Magnitud del Beneficio Clínico de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO-MCBS, por sus siglas en inglés), para los ensayos pivotaes y confirmatorios. Se definió un beneficio alto como grado A o B (para ensayos con intención curativa) y 4 o 5 (para los que tenían intención paliativa), mientras que un beneficio bajo se consideró grado C y 2 o inferior. Los datos se analizaron entre agosto de 2023 y agosto de 2024.

Mediciones y resultados principales: Tiempo hasta la aprobación completa o el retiro del medicamento del mercado.

Resultados: Este estudio de cohorte analizó 102 indicaciones de medicamentos contra el cáncer que recibieron la aprobación acelerada por parte de la FDA entre 1992 y 2022, y que fueron convertidas a aprobación regular antes del 31 de agosto de 2024. El tiempo medio (RIC: Rango Intercuartílico) de conversión fue de 3,1 (1,9-4,8) años. De estas, 83 (81%) recibieron revisión prioritaria y 27 (26%) incluían advertencias en recuadro negro. En la escala ESMO-MCBS, 12 de 101 ensayos pivotaes evaluables, mostraron un beneficio alto (12%), 27 un beneficio intermedio (27%) y 62 un beneficio bajo (61%). Veintiún ensayos confirmatorios (21%) se iniciaron después de la aprobación acelerada.

Los factores que estaban presentes en el momento de la aprobación acelerada que se asociaron con tiempos más cortos hasta la aprobación completa incluyeron la designación de revisión prioritaria, la ausencia de advertencias en recuadro negro, el inicio de estudios confirmatorios antes de recibir la aprobación acelerada y el contar con ensayos pivotaes que mostraron beneficios intermedios o altos en la escala ESMO-MCBS. Entre los 102 ensayos confirmatorios, 34 (33%) demostraron mejoras significativas en la supervivencia global, y 14 de 35 ensayos (40%) que evaluaron calidad de vida mostraron beneficios significativos. La escala ESMO-MCBS fue aplicable a 98 ensayos, de los cuales 46 (47%) aportaron un beneficio clínico alto, 29 (30%) intermedio y 23 (23%) bajo.

Se produjo una conversión más rápida a la aprobación completa cuando Indicaciones habían demostrado beneficios en la supervivencia global (mediana [RIC], 2,15 [1,40-3,38] vs. 3,70 [2,33-5,78] años), en la calidad de vida (mediana [RIC], 2,29 [1,85-3,53] vs. 4,22 [2,52-5,72] años) y alto beneficio clínico en

ensayos confirmatorios (mediana [RI], 2,34 [1,52-3,39] vs. 3,91 [2,59-6,42] años).

Conclusiones y relevancia: En este estudio de cohorte, los medicamentos que aportaron bajo beneficio clínico o conllevaban preocupaciones de seguridad en el momento de recibir la aprobación acelerada se vincularon con retrasos en los estudios confirmatorios, mientras que los que aportaron un alto beneficio clínico en los ensayos confirmatorios se correlacionaron con una conversión más rápida. Estas asociaciones pueden ayudar a guiar la toma de decisiones de los pacientes en relación con los medicamentos aprobados mediante la vía acelerada.

Punto clave

Significado: Estos resultados sugieren que los medicamentos que aportan mayor beneficio clínico al recibir la aprobación acelerada tienden a completar los ensayos confirmatorios más rápidamente, lo que indica que los retrasos en la finalización de estos estudios deberían considerarse como una señal de alerta para los pacientes y oncólogos que estén considerando estos tratamientos.

Ingresos por la exclusividad pediátrica de los medicamentos oncológicos.

(Pediatric Exclusivity Revenues for Cancer Drugs)

Sarpawari A., Bendicksen L., Hawkins, D., Gore L. y Bourgeois F.

JAMA Pediatr. 2025;179(1):91-93. doi:10.1001/jamapediatrics.2024.4449, 11 de noviembre de 2024

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11555575/>, (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Propiedad Intelectual*, 2025; 28 (1)

Tags: investigación pediátrica, ensayos clínicos, exclusividad de medicamentos, oncología pediátrica, industria farmacéutica, regulación de medicamentos, Ley de Mejores Medicamentos para Niños, Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), Grupo de Oncología Pediátrica (COG), Instituto Nacional del Cáncer.

Para impulsar la investigación de medicamentos pediátricos y el etiquetado de productos, el Congreso de EE UU incluyó un programa de incentivos en la Ley de Mejores Medicamentos para Niños (*Best Pharmaceuticals for Children Act*), que proporciona seis meses adicionales de exclusividad en el mercado a los medicamentos de marca cuando los fabricantes completan los ensayos pediátricos que solicite la FDA [1]. Desde el inicio del programa en 2002 hasta 2023, 254 medicamentos recibieron exclusividad pediátrica, de los cuales 42 (17%) eran oncológicos [2]. Algunos de los fabricantes contrataron al Grupo de Oncología Pediátrica (COG), una red sin fines de lucro que hace ensayos clínicos pediátricos y está respaldada por el Instituto Nacional del Cáncer, para realizar los ensayos necesarios [3] para obtener esa extensión de la exclusividad en el mercado. Para evaluar el valor de los datos de los ensayos pediátricos, estimamos la inversión en los ensayos pediátricos y los ingresos por la exclusividad pediátrica para una muestra de medicamentos.

Métodos. La cohorte del estudio incluyó a los medicamentos contra el cáncer que recibieron exclusividad pediátrica entre enero de 2010 (fecha en que empiezan los datos disponibles del COG) y junio de 2023, para los cuales el COG lideró al menos un ensayo que contribuyó a la determinación de extender su exclusividad, y para los que se conocían los ingresos generados durante los seis meses previos a la entrada de genéricos. Según la Regla Común, este estudio de cohortes estuvo exento de revisión

ética y del requisito de consentimiento informado porque no se consideró una investigación con participantes humanos. Seguimos la guía para informar STROBE [4].

Identificamos todos los ensayos realizados para obtener la exclusividad pediátrica para cada medicamento, incluidos los ensayos que no involucraron al COG. Usamos la información del COG sobre los pagos que recibieron de los fabricantes para realizar los ensayos liderados por el COG, estimamos los costos de todos los ensayos solicitados por la FDA (eMethods en el Suplemento 1). Utilizamos un costo de capital del 10% para estimar el costo de inversión [5].

Para estimar los ingresos por la exclusividad pediátrica, primero identificamos la fecha de entrada de genéricos real o esperada para cada medicamento, tras sumar el período de exclusividad de seis meses (eMethods en el Suplemento 1). Los ingresos totales reales o estimados durante este período se obtuvieron de las bases de datos *SSR Health* y *Cortellis Drug Discovery Intelligence*, respectivamente. Los ingresos por exclusividad se calcularon asumiendo una tasa de erosión de cuota de mercado del 55% [6], que representa el porcentaje de uso de medicamentos de marca que se reemplaza por los medicamentos genéricos durante los primeros seis meses de competencia.

En análisis de sensibilidad, utilizamos estimaciones de costo de capital del 5% y 15%, y tasas de erosión de cuota de mercado del 40% y 70%. Todos los costos e ingresos se ajustaron a dólares estadounidenses de 2022. El análisis de datos se realizó con Excel 16.89 Microsoft.

Resultados. Nueve medicamentos contra el cáncer recibieron exclusividad pediátrica basada en ensayos del COG, y contamos con los datos de ingresos que se requerían para el análisis para cuatro (44%): *sunitinib*, *dasatinib*, *eribulina* y *ruxolitinib*. Se realizaron dos ensayos pediátricos para *sunitinib* y *ruxolitinib*, 3 para *eribulina* y 5 para *dasatinib*. Nueve de estos 12 ensayos (75%) fueron realizados por el COG.

La inversión de los fabricantes en los ensayos pediátricos fue de US\$156 millones, correspondiente a una media (DE) de US\$13 (US\$11) millones por cada ensayo y US\$39 (US\$ 12) millones por la exclusividad. Los ingresos por exclusividad sumaron US\$1.237 millones, con una media (DE) de US\$309 (US\$329) millones por exclusividad, con un rango desde US\$42 millones para *eribulina* hasta US\$741 millones para *ruxolitinib*. En los análisis de sensibilidad, el costo total de inversión varió de US\$20 a US\$75 millones por exclusividad y los ingresos variaron de US\$228 millones a US\$400 millones por exclusividad.

Discusión. Este estudio de cohortes incluye a cuatro medicamentos oncológicos que recibieron exclusividad pediátrica en base a ensayos realizados a través de redes de investigadores que realizan ensayos clínicos pediátricos y encontró que la exclusividad puede generar ingresos sustanciales. Este hallazgo destaca la oportunidad de asegurar que el valor de la exclusividad pediátrica para los fabricantes sea proporcional a los beneficios para los programas de investigación pediátrica. Por ejemplo, los fabricantes podrían invertir una parte de los ingresos en iniciativas de investigación pediátrica, que históricamente han estado subfinanciadas [7].

Las limitaciones del estudio incluyeron la dependencia de estimaciones para los costos de ensayos que no hizo la COG, los ingresos y la erosión de la participación de mercado son proyecciones, y el haberse centrado en medicamentos

oncológicos, lo que puede limitar la generalizabilidad de los resultados a otros tipos de medicamentos. No obstante, este estudio estima el valor potencial de los datos generados por redes de ensayos clínicos pediátricos, que podrían aprovecharse para apoyar avances adicionales en la atención pediátrica.

Referencias:

1. Bourgeois FT, Kesselheim AS. *Promoting pediatric drug research and labeling—outcomes of legislation.* N Engl J Med. 2019;381(9):875-881. doi:10.1056/NEJMhle1901265 <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMhle1901265>
2. *Pediatric exclusivity granted.* US Food and Drug Administration. January 25, 2024. Accessed July 16, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/pediatric-exclusivity-granted>
3. Hawkins DS, Gore L. *Children's Oncology Group's 2023 blueprint for research.* *Pediatr Blood Cancer.* 2023;70(suppl 6):e30569. doi:10.1002/pbc.30569 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.30569>
4. Equator Network, The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. 6 de marzo de 2023 <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/strobe/>
5. Sinha MS, Najafzadeh M, Rajasingh EK, Love J, Kesselheim AS. *Labeling changes and costs for clinical trials performed under the US Food and Drug Administration pediatric exclusivity extension, 2007 to 2012.* *JAMA Intern Med.* 2018;178(11):1458-1466. doi:10.1001/jamainternmed.2018.3933 https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2702288#google_vignette
6. Grabowski H, Long G, Mortimer R, Bilginsoy M. *Continuing trends in U.S. brand-name and generic drug competition.* *J Med Econ.* 2021;24(1):908-917. doi:10.1080/13696998.2021.1952795 <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2021.1952795>
7. Gitterman DP, Hay WW Jr, Langford WS. *Making the case for pediatric research: a life-cycle approach and the return on investment.* *Pediatr Res.* 2023;93(4):797-800. doi:10.1038/s41390-022-02141-5 <https://www.nature.com/articles/s41390-022-02141-5>

Evidencia de ensayos clínicos que respaldan la aprobación de nuevos medicamentos huérfanos por parte de la FDA entre 2017 y 2023

(Clinical trial evidence supporting FDA approval of novel orphan drugs between 2017 and 2023)

Qi Chen, Yang Xu, Ruoxuan Qu, Xingxian Luo, Yue Yang

Drug Discovery Today 2024; 29 (9), 104102

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359644624002277>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28 (2)*

Tags: evidencia de ensayos clínicos fundamentales, aprobación de nuevos medicamentos para enfermedades huérfanas, calidad del diseño y ejecución de los ensayos clínicos

El análisis de caracterización de 87 ensayos clínicos pivotaes para 72 nuevos medicamentos huérfanos (correspondientes a 76 indicaciones huérfanas) aprobados por la FDA entre 2017 y 2023, reveló que la evidencia clínica que respalda estas aprobaciones con frecuencia carece de diseños de gran calidad. A menudo, los ensayos clínicos no incorporaron elementos clave como aleatorización, enmascaramiento, control con placebo o sin tratamiento, o metodologías basadas en criterios de valoración de tipo clínico.

Además, se observó flexibilidad regulatoria en la cantidad de evidencia de ensayos clínicos requerida, que incluyó opciones

como un solo ensayo más evidencia confirmatoria, un único ensayo multicéntrico de gran tamaño o al menos dos ensayos. Asimismo, la solidez general de la evidencia clínica varió entre los diferentes medicamentos huérfanos e indicaciones, influenciada por factores como el área terapéutica y la concesión de aprobaciones aceleradas.

Aspectos destacados:

- Las aprobaciones de medicamentos huérfanos por parte de la FDA a menudo carecen de ensayos clínicos con diseños rigurosos, e incluyen características limitadas de evidencia de gran calidad.
- La flexibilidad regulatoria permite la aceptación de distintos tipos de evidencia procedente de los ensayos clínicos.

- Los estándares de evidencia clínica varían entre los medicamentos huérfanos, influenciados por el área terapéutica y los mecanismos de aprobación acelerada.
- Es fundamental contar con guías específicas para la aprobación de tratamientos para enfermedades raras, que tengan en cuenta sus características únicas en los procesos de aprobación acelerada, oncología y para las enfermedades ultra rara

Confianza en riesgo: ¿Puede la FDA garantizar la regulación transparente de los medicamentos huérfanos?

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28 (2)

Tags: transparencia de agentes regulatorios, medicamentos para enfermedades huérfanas, reglamentación pública sobre información divulgable en ensayos clínicos para enfermedades raras, divulgación reglamentada de datos de eficacia, seguridad y evaluaciones regulatorias en enfermedades huérfanas

En el mundo hay más de 300 millones de personas que padecen enfermedades raras, pero la FDA ha aprobado tratamientos para menos del 5% de esas enfermedades. Según un artículo reciente publicado en el NEJM [1], para solucionar ese problema se necesita una FDA más transparente, por las razones que se exponen a continuación.

Una legislación de 2022 solicitó que la *National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine* (NASEM) analizara cómo se evalúan los medicamentos para enfermedades raras en EE UU y la UE, y el hallazgo central fue que la falta de transparencia regulatoria en EE UU obstaculiza el desarrollo de medicamentos seguros y eficaces.

El informe de NASEM revela que la transparencia regulatoria permitiría que investigadores y empresas aprendieran de fracasos y éxitos pasados, evitando ensayos innecesarios que ponen en riesgo a los pacientes, pero muchas decisiones regulatorias y datos de ensayos clínicos se mantienen confidenciales, impidiendo el aprendizaje colectivo. La falta de datos también afecta a los pacientes, médicos y familias, especialmente cuando se trata de enfermedades raras, donde con frecuencia se utilizan medicamentos fuera de indicación (*off-label*), sobre todo en pediatría.

Al comparar el nivel de transparencia entre EE UU (FDA) y Europa (EMA), el informe NASEM reveló que la FDA publica reseñas sobre los medicamentos aprobados, pero no divulga información crítica, como las solicitudes rechazadas, los ensayos clínicos con resultados negativos, los motivos de suspensiones (*clinical holds*), ni los datos a nivel de pacientes. En cambio, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha avanzado mucho en la divulgación de datos tanto sobre los ensayos aprobados como los rechazados, y lo ha logrado protegiendo la privacidad. Aunque Europa tuvo que enfrentar múltiples demandas legales, el Tribunal de Justicia de la UE ratificó que el interés público en salud prevalece sobre los intereses comerciales.

Uno de los obstáculos legales que preocupa a la FDA es la posibilidad de recibir demandas por divulgar información confidencial comercial. La Ley de Secretos Comerciales (*Trade Secrets Act*) permite la divulgación de información confidencial si está “autorizada por ley”. Los tribunales han apoyado la opinión de que la información comercial confidencial puede

definirse de manera que incluya los documentos reglamentarios; pero la Ley de Secretos Comerciales permite a las agencias divulgar información confidencial si están “autorizadas por la ley”, y una decisión de la Corte Suprema de 1979 (en *Chrysler v. Brown*) permite que las normas emitidas por agencias federales se consideren dicha ley.

Por otra parte, la FDA podría definir, mediante regulaciones, qué información es divulgable y cuál no lo es, incluyendo datos de eficacia, seguridad y evaluaciones regulatorias.

Frente a estos hallazgos, el comité NASEM propone exigir que la FDA publique las solicitudes regulatorias, incluyendo las no aprobadas, que documente cuándo y por qué se usaron otros métodos en lugar de hacer ensayos aleatorizados. También recomienda que se divulguen las cartas de respuesta completa (comunicaciones de rechazo), que establezca criterios para diferenciar lo que se consideran secretos comerciales de los datos que pueden divulgarse legalmente, y que condicione los incentivos de la Ley de Medicamentos Huérfanos (*Orphan Drug Act*), a compromisos de transparencia por parte de las empresas farmacéuticas y de los investigadores.

El artículo resalta la obligación ética de los patrocinadores de compartir la información relevante de las revisiones regulatorias para fomentar la innovación segura, dado que la experiencia en enfermedades raras puede beneficiar a otras áreas terapéuticas. En conclusión, la falta de transparencia en la FDA, especialmente en el desarrollo de medicamentos para enfermedades raras, limita el acceso a información crítica, favorece la repetición de errores y la exposición de futuros participantes en ensayos clínicos a riesgos evitables. La experiencia europea demuestra que una mayor apertura es jurídicamente viable y beneficiosa. La FDA puede y debe avanzar mediante regulación específica, interpretación jurídica flexible del “secreto comercial” y reformas legislativas que equilibren intereses económicos con el derecho a la información transparente, completa y oportuna en salud.

Esta no es la primera vez que se aboga por mayor transparencia y acceso a la información que posee la FDA, intentos previos han fracasado, habrá que esperar para ver si la agencia sigue los pasos de sus homólogos europeos

Fuente Original:

Sanket S. Dhruva, Hans-Georg Eichler, and Steven K. Galson. Supporting the Development of Drugs for Rare Diseases: The Importance of Regulatory Transparency. *N Engl J Med* 2025;392:939-941. Published March 1, 2025. DOI: 10.1056/NEJMp2413309. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2413309?query=WB>

Glenmark. La FDA no ha inspeccionado esta fábrica de medicamentos después de siete retiradas del mercado por el mismo defecto: uno de ellos potencialmente mortal

(The FDA Hasn't Inspected This Drug Factory After 7 Recalls for the Same Flaw, 1 Potentially Deadly)

Patricia Callahan, Debbie Cenziper y Megan Rose

ProPublica, 12 de diciembre

<https://www.propublica.org/article/glenmark-pharmaceuticals-recalls-fda-oversight>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28 (2)*

Tags: cloruro de potasio, problemas de manufactura, supervisión de empresas productoras de medicamentos, importación de medicamentos problemáticos, desempeño de la FDA

El cloruro de potasio ha estado en el mercado durante décadas, y se prescribe ampliamente para ayudar a que los nervios y los músculos —incluyendo el corazón— funcionen correctamente en pacientes con bajo nivel de potasio. Sin embargo, en exceso, puede ser mortal.

En dosis altas, es tan eficaz para detener el corazón que algunos estados lo han utilizado en inyecciones para ejecutar a condenados.

Así que el peligro fue evidente en mayo, cuando la empresa farmacéutica de la India, Glenmark Pharmaceuticals, retiró casi 47 millones de cápsulas por un grave defecto: el medicamento de liberación prolongada no se disolvía correctamente, un defecto que podía provocar un peligroso aumento de potasio [1]. La FDA consideró que se trataba del tipo de retirada más grave, puesto que era un medicamento defectuoso que podía causar la muerte.

En el momento en que se retiró el fármaco, la FDA, encargada de proteger a los estadounidenses de los medicamentos peligrosos, ya estaba enterada de los problemas de Glenmark.

La empresa con sede en Bombay había retirado cuatro medicamentos en los ocho meses anteriores y tendría que retirar otros dos en los meses siguientes, todos ellos por la misma peligrosa propensión de las pastillas a disolverse de forma inadecuada. Según los registros del gobierno, todos los medicamentos defectuosos se manufacturaron en la misma fábrica de Glenmark, en el centro de la India.

Sin embargo, la FDA no ha impedido que Glenmark envíe píldoras desde la fábrica a los pacientes estadounidenses. Tampoco envió investigadores a las instalaciones de la India para averiguar qué había fallado. Su última inspección de la planta tuvo lugar hace más de cuatro años, antes de que se produjera la pandemia de covid-19.

"Deberían haber acampado ahí fuera", afirmó Patrick Stone, antiguo inspector de la FDA que ahora asesora a empresas farmacéuticas.

Según los registros de la FDA, desde la retirada de mayo, Glenmark ha comunicado a los organismos reguladores que ha recibido informes de tres muertes, tres hospitalizaciones y otros cuatro problemas graves en pacientes que tomaron las cápsulas retiradas de cloruro de potasio. No está claro si el fármaco fue la causa.

Una demanda federal alega que las pastillas fueron responsables de la muerte de Mary Louise Cormier, una mujer de 91 años que

vivía en Maine. La carta en la que se le informaba sobre la retirada llegó tres semanas después de que falleciera.

La respuesta ineficaz de la FDA pone de relieve las deficiencias que existen desde hace tiempo en el modo en que la agencia supervisa la seguridad de los medicamentos genéricos que se fabrican en el extranjero. La agencia no actuó ante patrones claros de problemas, tardó en advertir al público sobre las píldoras potencialmente mortales y nunca mencionó que millones de ellas se habían vendido a los consumidores.

Desde el día en que se retiró por primera vez el medicamento, en octubre de 2023, hasta los 12 meses siguientes, la FDA supervisó 22 retiradas de medicamentos que no se disolvían correctamente y que podían causar daños, según muestran los datos de la agencia. Esa única fábrica de Glenmark fue responsable de más del 30%, según un análisis de ProPublica.

"La FDA siempre responde tarde", dijo Stone. "Esto debió haberse abordado de inmediato".

La FDA ha sostenido por mucho tiempo que vigila las plantas extranjeras, priorizando las inspecciones en función del riesgo. Para las inspecciones rutinarias, la agencia utiliza un modelo informático que sopesa retiradas anteriores, la fecha y los resultados de la inspección más reciente y otros factores. Los empleados de la FDA deciden cuándo enviar a los investigadores para visitas más urgentes, según los indicios de que algo va mal. Pero la agencia no explicó por qué la serie de retiradas de Glenmark no cumplía con tales indicios.

Es más, según los registros de la FDA, los organismos reguladores federales estaban al tanto de las deficiencias significativas en tres de las cuatro fábricas de Glenmark que han fabricado medicamentos para el mercado estadounidense. Las deficiencias eran tan graves en una de las fábricas que la FDA prohibió que los medicamentos fabricados en ella entraran en el país.

Los fallos de la FDA se remontan a décadas atrás. En su libro "Bottle of Lies" (Botella de mentiras) [2], la periodista Katherine Eban expone las dificultades que ha tenido la agencia para identificar y combatir la corrupción en la industria farmacéutica mundial, en medio de una enorme demanda de medicamentos genéricos baratos en EE UU. El libro detalla cómo, en 2005, un denunciante empezó a proporcionar a la FDA información privilegiada sobre medicamentos inseguros de otra empresa farmacéutica de la India, pero se necesitaron casi nueve años para que los funcionarios federales cerraran un caso penal.

La mayoría de las fábricas que elaboran medicamentos para pacientes estadounidenses se encuentran en otros países, muchas de las cuales producen en masa los genéricos que constituyen más del 90% de las recetas que se dispensan en EE UU. Sin

embargo, la rama investigadora del Congreso ha descubierto en repetidas ocasiones que la FDA tiene muy pocos inspectores para supervisar adecuadamente estas plantas.

Las consecuencias de una supervisión laxa fueron inequívocas cuando, en 2023, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention o CDC) informaron que, tras utilizar colirios contaminados fabricados por otra empresa de la India, cuatro personas murieron y a otras hubo que extirparles el globo ocular [3]. La FDA nunca había inspeccionado esa fábrica antes de que la gente enfermara [4].

En junio, el Comité de Energía y Comercio de la Cámara de Representantes, harto de lo que denominó como "deficiencias y disfunciones institucionales" en la supervisión de los fabricantes de medicamentos extranjeros, exigió al director de la FDA que entregara los documentos sobre las inspecciones en la India y China.

Un portavoz de la FDA se negó a responder a las preguntas sobre las retiradas de Glenmark o el historial de inspecciones, alegando que la agencia no podía discutir públicamente asuntos de cumplimiento potenciales o en curso. "Cuando se detectan problemas de calidad que pueden causar daños, los pacientes deben tener la seguridad de que la FDA hace todo lo que está en su poder para colaborar con las empresas, a fin de garantizar que la retirada se lleve a cabo de la forma más eficaz", escribió en un correo electrónico Amanda Hils, portavoz de la FDA. Añadió que una reorganización "ayudará en definitiva a la agencia a ser más eficiente y cohesiva en sus esfuerzos de inspección e investigación".

Los funcionarios de Glenmark también se negaron a responder a preguntas detalladas. En un documento judicial, la empresa negó ser responsable de la muerte de Cormier, la mujer de Maine.

"Debido al litigio en curso, no podemos proporcionar más información en este momento, pero Glenmark está plenamente comprometida a mantener los más altos estándares de calidad y cumplimiento regulatorio en todas nuestras operaciones", escribió un portavoz de Glenmark en un correo electrónico. "Seguimos trabajando estrechamente con la FDA para garantizar el cumplimiento de las operaciones de fabricación y los sistemas de calidad".

El cumplimiento en el extranjero de las normas de fabricación en EE UU es crucial en un mercado farmacéutico en el que fábricas extranjeras —como las que Glenmark opera— elaboran una amplia gama de inyecciones y píldoras que se usan para tratar a algunos de los pacientes más vulnerables de EE UU, incluyendo los enfermos de cáncer, cardiopatías, epilepsia y dolencias renales. Lo que ocurre en una fábrica a medio mundo de distancia puede tener consecuencias mortales.

Los principales problemas de Glenmark con la FDA comenzaron en 2019 en una fábrica muy alejada de la que elaboraba el cloruro de potasio.

Esa primavera, los investigadores de la FDA fueron a la planta de la compañía en Himachal Pradesh, en el norte de la India, y revisaron más de 100 quejas sobre los productos fabricados allí:

una crema de esteroides estaba arenosa, un medicamento estaba aguado y algunos tubos de medicamentos estaban agrietados y pinchados.

Los inspectores detectaron tantos problemas en las instalaciones que la agencia envió a Glenmark lo que se conoce como carta de advertencia, una herramienta disciplinaria que la FDA utiliza para exponer infracciones significativas de los requisitos federales y exigir cambios [5]. El director de la Oficina de Calidad de la Fabricación de la FDA escribió al presidente de Glenmark que, con demasiada frecuencia, Glenmark no identificaba las causas principales de los problemas y tampoco elaboraba planes para evitar los mismos defectos en el futuro.

"Su sistema de calidad para las investigaciones es inadecuado y no garantiza una producción constante de productos seguros y eficaces", escribió el funcionario de la FDA.

Esto se convirtió en un tema recurrente para Glenmark en los años siguientes, cuando los investigadores de la FDA sancionaron a una planta tras otra por no seguir los procesos de fabricación que impiden que los medicamentos defectuosos acaben en los botiquines estadounidenses.

Los registros de la FDA muestran que los problemas se extendieron desde la India hasta EE UU, donde Glenmark tiene una fábrica a las afueras de Charlotte (Carolina del Norte). En agosto de 2021, Glenmark retiró todos los productos que fabricaba en esa planta [6]. Los avisos de retirada advertían que no cumplían las normas de fabricación.

En la primavera de 2022, los investigadores de la FDA pasaron más de un mes en esa fábrica, documentando 17 violaciones que dieron lugar a una carta de advertencia para esa planta también.

Los problemas se agravaron en el otoño de 2022. La FDA envió al presidente de Glenmark otra carta de advertencia [7], esta vez sobre su fábrica en Goa (India), que, según la agencia, no investigaba a fondo las discrepancias entre los lotes de medicamentos y carecía de los procedimientos necesarios para garantizar que sus productos tuvieran la potencia, calidad y pureza que Glenmark afirmaba. Y los funcionarios de la FDA estaban tan preocupados tras una inspección posterior a la fábrica de Glenmark en Himachal Pradesh, que la incluyeron en la temida lista de alerta de importaciones de la agencia, que permitió que los organismos reguladores federales impidieran que los medicamentos fabricados allí entraran en EE UU.

En ese momento, tres de las cinco fábricas de Glenmark que habían elaborado medicamentos para los consumidores estadounidenses tenían problemas con la FDA.

Pero en los últimos años ha habido una planta que ha escapado al escrutinio: la instalación de Glenmark que fabricó el cloruro de potasio retirado del mercado.

La fábrica, situada en Madhya Pradesh (India), había tenido anteriormente un historial irregular con la FDA. La agencia había enviado inspectores cada año entre 2015 y 2020, encontrando problemas en la mitad de las visitas.

En 2018, la FDA pidió a Glenmark que realizara mejoras voluntarias después de que los inspectores encontraran evidencias de que borradores de investigaciones internas se trituraban en el departamento de calidad, entre otras deficiencias.

Sin embargo, las inspecciones posteriores en septiembre de 2019 y febrero de 2020 no presentaron problemas.

Entonces llegó la pandemia de covid-19, y la FDA redujo el número de inspecciones excepto las más urgentes. Un análisis de la agencia de noticias, Associated Press, que realizó en septiembre, reveló que unas 2.000 plantas farmacéuticas no habían sido inspeccionadas por la FDA en cinco años [8].

La FDA no cuenta con suficientes investigadores experimentados para averiguar qué falla en las fábricas donde hay indicios de problemas, dijo Peter Baker, antiguo inspector de la FDA que asesora sobre calidad farmacéutica.

"Es muy difícil ser proactivo cuando no se dispone de personal", afirma Baker.

Las personas familiarizadas con la aplicación de la FDA dicen que los inspectores a menudo se sienten frustrados porque no pueden decidir sobre las instalaciones que inspeccionan. Esa decisión la toma otra rama de la agencia que no tiene el mismo tipo de visión sobre el terreno de lo que ocurre en las fábricas.

Los que más tienen que perder —los pacientes que podrían estar en peligro por los comprimidos defectuosos— rara vez, o nunca, se enteran de las condiciones dentro de las plantas de fabricación. La FDA no hace fácil que la gente sepa dónde se fabrica un medicamento, y mucho menos si lo hace una fábrica con un historial de seguridad preocupante.

Para determinar que todos los medicamentos de Glenmark retirados se fabricaron en la planta de Madhya Pradesh, ProPublica cotejó los registros de etiquetado/ficha técnica de medicamentos de la Biblioteca Nacional de Medicina de EE UU, con los datos de dos bases de datos de la FDA. Dado que la FDA no publica habitualmente sus informes de inspección en línea, ProPublica obtuvo estos y otros registros de Redica Systems, una empresa de análisis de datos que recibe esta información de la FDA a través de solicitudes de registros públicos.

La primera de la serie de retiradas de la planta se produjo en octubre de 2023 para un medicamento que se utiliza para tratar la sobrecarga de hierro causada por transfusiones de sangre. Días después, la empresa anunció una segunda retirada, esta vez de un medicamento para el dolor de pecho. Luego vinieron otras dos de cápsulas que se usan para tratar la hipertensión. La retirada del cloruro de potasio fue la quinta de Glenmark. Dos más se produjeron posteriormente, en relación con un medicamento utilizado para reducir el colesterol y otro para la artritis reumatoide.

La única retirada mencionada en el sitio web de la FDA fue la del cloruro de potasio [9]. En ese caso, la agencia optó por publicar un comunicado de prensa de la compañía farmacéutica, en lugar de escribir su propia alerta para el público.

"Por lo general, se emite una notificación pública cuando un producto representa un peligro grave para la salud o se ha distribuido de forma extendida", escribió el portavoz de la FDA en un correo electrónico.

Los registros muestran que la agencia determinó que el posible daño derivado del consumo de las otras píldoras que Glenmark retiró del mercado era probablemente temporal o reversible. Pero nunca informó al público de cuál podía ser ese daño.

Mary Louise Cormier nunca supo que sus pastillas de cloruro de potasio habían sido retiradas del mercado.

El 27 de junio, esta anciana de 91 años fue trasladada a urgencias desde su residencia de ancianos en Brunswick (Maine). Estaba aletargada y solo podía dar respuestas suaves y monosilábicas a las preguntas, según la demanda presentada por una de sus hijas.

Según la demanda, un análisis de sangre reveló que su nivel de potasio era alarmantemente alto, tanto que un médico de urgencias hizo repetir el análisis para asegurarse de que no se trataba de un error. Un nivel superior a 6 milimoles por litro se considera una urgencia médica [10]. Según la demanda, las pruebas indicaban que el nivel de Cormier era de 6,9.

Según la demanda, Cormier, quien había criado a cinco hijos [11], cuidado a bebés en el sistema de acogida y había dirigido una guardería en su casa, sufrió un paro cardíaco y murió.

La demanda, presentada ante un tribunal federal de Newark (Nueva Jersey), acusa a Glenmark de una "indiferencia sistemática por la seguridad de los medicamentos" y alega que la empresa vendió píldoras que resultaron ser "más adecuadas para una ejecución" que para los pacientes vulnerables a los que supuestamente debían ayudar. Según la demanda, la farmacia de Cormier confirmó que sus pastillas procedían de lotes retirados del mercado. La demanda aspira a convertirse en una demanda colectiva.

En una presentación judicial, Glenmark negó las acusaciones. Los abogados de la empresa enumeraron docenas de defensas, entre ellas que las lesiones alegadas eran el resultado de afecciones médicas preexistentes o no relacionadas, y que el producto contenía una advertencia adecuada. Puede haber otras razones para un aumento de potasio, y ProPublica no pudo verificar de forma independiente los detalles clave de la demanda. La hija de Cormier remitió a un periodista a su abogado, Aaron Block, quien se negó a revelar las historias clínicas de Cormier, citando la fase inicial del litigio.

No está claro cuándo se enteró la farmacia de Cormier de que las pastillas podían ser peligrosas, pero las noticias sobre retiradas del mercado suelen tardar en llegar a los farmacéuticos, y más en llegar a los pacientes. Según la demanda, la farmacia de Cormier dispensó las pastillas el 25 de junio. Ese fue el día en que la FDA publicó la retirada en su sitio web y tres días antes de que Cormier falleciera [12]. En EE UU, los medicamentos suelen pasar por los distribuidores. El fabricante es responsable de notificarlo a sus distribuidores, quienes a su vez tienen que notificarlo a sus clientes, y así sucesivamente a lo largo de la cadena de suministro.

Las noticias de la retirada no llegaron a la familia de Cormier hasta tres semanas después de su muerte. Cuando su familia se preparaba para su funeral, recibió una carta. La compañía de seguros médicos de Cormier le escribía con "información importante sobre la retirada de medicamentos" relacionados con su cloruro de potasio: "nuestros registros muestran que usted puede haber surtido recientemente una receta de este producto". La carta dejaba claro que las pastillas podían causar niveles elevados de potasio, lo que podría provocar un paro cardíaco y la muerte.

Glenmark sabía que había un problema con su cloruro de potasio al menos un mes antes de la muerte de Cormier.

El 29 de mayo, un ejecutivo de Glenmark escribió una carta a los distribuidores comunicando que un lote de cloruro de potasio no se había disuelto correctamente en una prueba, por lo que la empresa iba a proceder a su retirada. El ejecutivo dijo a los distribuidores que la retirada "se estaba efectuando con el conocimiento de la FDA" y utilizó letras mayúsculas rojas para marcar el aviso como "URGENTE" [13]. La carta se envió por FedEx de un día para otro. Pero ni la empresa ni la FDA informaron al público en ese momento.

A finales de junio, Glenmark retiró docenas de lotes más, incluyendo las pastillas que, según la demanda, tomó Cormier.

El 25 de junio, unas cuatro semanas después de que el ejecutivo de Glenmark escribiera a los distribuidores, la FDA alertó finalmente al público [14].

Glenmark y la FDA se negaron a explicar por qué la retirada inicial de mayo no incluía todas las pastillas defectuosas o por qué no se informó antes al público. En términos generales, Hils, la portavoz de la FDA, dijo que la agencia no tiene autoridad para ordenar la retirada de la mayoría de los medicamentos, con una excepción limitada a las sustancias controladas. El papel de la agencia, dijo, es "supervisar la estrategia de retirada de una empresa, evaluar la idoneidad de la acción de la empresa y clasificar la retirada".

Desde entonces, Glenmark ha comunicado a la FDA los informes que ha recibido sobre muertes, hospitalizaciones y otros problemas graves de salud en pacientes que tomaron el cloruro de potasio retirado del mercado. Las empresas están obligadas a presentar informes al Sistema de Notificación de Efectos Adversos de la FDA, para que la agencia pueda controlar la seguridad de los medicamentos. La base de datos en línea de la FDA solo incluye datos básicos, por lo que ProPublica no pudo verificar de forma independiente lo sucedido en cada caso. Aunque la FDA no quiso hacer comentarios sobre estas quejas, la agencia advierte en general: "para cualquier informe dado, no hay certeza de que un medicamento sospechoso haya causado la reacción".

La mayoría de los informes indicaban que los pacientes sufrían alteraciones del ritmo cardíaco, mientras que la segunda queja más frecuente se refería a problemas musculares. La alerta pública de Glenmark indicaba que los comprimidos retirados podían provocar latidos irregulares del corazón y debilidad muscular grave.

Los principales ejecutivos de Glenmark han declarado a los analistas financieros en las llamadas sobre ganancias que la empresa ha invertido en mejoras a sus fábricas.

Los problemas de la empresa con los organismos reguladores estadounidenses son tan conocidos por los inversionistas, que su responsable de cumplimiento notificó a la Bolsa Nacional de Valores de la India en septiembre que los inspectores de la FDA no habían encontrado ningún problema en otra de sus fábricas de la India. Al difundirse la noticia, las acciones de Glenmark subieron un 9% [15].

Referencias

- Glenmark Potassium chloride Recall – May, 2024 - Independent Pharmacy Distributor. May 31, 2024. <https://www.ipdpharma.com/glenmark-potassium-chloride-recall-20240531>
- About Bottle of Lies. Katherine Eban. (n.d.). <https://www.katherineeban.com/bottleoflies>
- Outbreak of Extensively Drug-resistant Pseudomonas aeruginosa Associated with Artificial Tears. CDC. (n.d.). https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/hai/outbreaks/crpa-artificial-tears.html
- Hwang, I. FDA only inspected 6% of foreign drug manufacturing facilities in 2022. ProPublica. April 19, 2023. <https://www.propublica.org/article/fda-drugs-medication-inspections-china-india-manufacturers>
- Center for Drug Evaluation and Research. WARNING LETTER Glenmark Pharmaceuticals Limited. U.S. Food and Drug Administration. October 3, 2019. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/glenmark-pharmaceuticals-limited-582701-10032019>
- Disclosure under Regulation 30 of the SEBI (Listing Obligations and Disclosure Requirements) Regulations, 2015. NSE India. June 21, 2013. https://archives.nseindia.com/corporate/GLENMARK_21062023204810_Notification_21062023.pdf
- Center for Drug Evaluation and Research. WARNING LETTER Glenmark Pharmaceuticals Limited. U.S. Food and Drug Administration. November 22, 2022. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/glenmark-pharmaceuticals-limited-637314-11222022>
- Masquelier-Page, A. Nearly 2,000 drug plants are overdue for FDA checks after COVID delays, AP finds. The Associated Press. September 6, 2024. <https://www.ap.org/news-highlights/spotlights/2024/nearly-2000-drug-plants-are-overdue-for-fda-checks-after-covid-delays-ap-finds/>
- Recalls, Market Withdrawals, & Safety Alerts. U.S. Food and Drug Administration. (n.d.). <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts>
- High potassium (hyperkalemia). Mayo Clinic. (n.d.). <https://www.mayoclinic.org/symptoms/hyperkalemia/basics/definition/sym-20050776>
- M. Louise Cormier, obituary. PenBay Pilot. (n.d.). <https://www.penbaypilot.com/article/m-louise-cormier-obituary/188585>
- Glenmark Pharmaceuticals Inc., USA Issues Voluntary Nationwide Recall for Potassium Chloride Extended-Release Capsules, USP (750 mg) 10 mEq K Due to Failed Dissolution. U.S. Food and Drug Administration. June 25, 2024. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/glenmark-pharmaceuticals-inc-usa-issues-voluntary-nationwide-recall-potassium-chloride-extended>
- Glenmark Potassium chloride Recall – May, 2024 - Independent Pharmacy Distributor. May 31, 2024-b. <https://www.ipdpharma.com/glenmark-potassium-chloride-recall-20240531>

14. Glenmark Pharmaceuticals Inc., USA Issues Voluntary Nationwide Recall for Potassium Chloride Extended-Release Capsules, USP (750 mg) 10 mEq K Due to Failed Dissolution. U.S. Food and Drug Administration. June 25, 2024-b. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/glenmark-pharmaceuticals-inc-usa-issues-voluntary-nationwide-recall-potassium-chloride-extended>

15. Sen, M. Glenmark Pharma share price: Ashish Dhawan portfolio stock surges 9% as USFDA clears Aurangabad unit. CNBCTV18. September 23, 2024. <https://www.cnbctv18.com/market/glenmark-pharma-share-price-ashish-dhawan-portfolio-stock-surges-us-fda-clears-aurangabad-unit-19480898.htm>

Visita a una fábrica en la India revela importantes dificultades en el proceso de retiro de medicamentos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28 (2)

Tags: medicamentos aprobados para tratar enfermedades raras no oncológicas, evidencia confirmatoria, efectividad de medicamentos aprobados recientemente, falta de herramientas para el desarrollo de fármacos

Resumen

La FDA inspeccionó recientemente una fábrica operada por Glenmark Pharmaceuticals ubicada en la India, tras una investigación de ProPublica que reveló que los medicamentos fabricados en la planta de Glenmark Pharmaceuticals representaban una parte enorme de los retiros de píldoras que no se disolvían correctamente y podían causar daño a quienes las consumieran.

Entre estos fármacos, se encontraba el cloruro de potasio de liberación prolongada, cuya mala formulación se ha relacionado con al menos ocho muertes en EE UU.

Esta fue la primera inspección de la FDA a la planta de Glenmark en Madhya Pradesh en cinco años, ya que la agencia no había enviado inspectores desde antes de la pandemia de covid-19. Durante la revisión, se encontraron fallas en procesos de limpieza y en la realización de las pruebas de calidad, lo que podría afectar la seguridad y eficacia de los medicamentos enviados a EE UU.

Los inspectores indicaron que Glenmark no había resuelto los problemas de disolución para algunos de sus medicamentos y señalaron riesgos de contaminación cruzada, debido a que no se limpiaban adecuadamente los equipos de producción entre la

fabricación de lotes de diferentes fármacos. Se detectaron quejas de consumidores por reacciones adversas, pero la FDA censuró gran parte del informe, impidiendo conocer qué medicamentos específicos estaban comprometidos.

A pesar de que Glenmark ha estado bajo el escrutinio de la FDA durante años, porque desde 2019 se han detectado múltiples deficiencias en otras plantas de su propiedad, la agencia tardó en actuar. En 2022, incluso prohibió la entrada de medicamentos de otra fábrica de Glenmark en EE UU.

Entre octubre de 2023 y octubre de 2024, la fábrica de Madhya Pradesh representó más del 30% de todas las retiradas de medicamentos en EE UU, principalmente debido a problemas de disolución. Sin embargo, la falta de transparencia del gobierno dificulta que los consumidores sepan dónde se fabrican sus medicamentos, lo que obligó a ProPublica a rastrear los datos utilizando diversas bases de datos federales.

El nuevo secretario de Salud, Robert F. Kennedy Jr., ha prometido mayor transparencia en la FDA, pero hasta ahora no ha respondido a preguntas sobre las censuras en el informe, ni se ha pronunciado sobre si los nombres de los medicamentos en riesgo deberían ser considerados información confidencial.

Fuente Original:

Patricia Callahan. The FDA Finally Visited an Indian Drug Factory Linked to U.S. Deaths. It Found Problems *ProPublica*, Marzo 20, 2025. <https://www.propublica.org/article/glenmark-pharmaceuticals-recalls-fda-inspection>

Uso de la marihuana (cannabis): actualización de la FDA (*Marijuana [Cannabis] Use: An Update From the FDA*)

Worst Pills, Best Pills, febrero de 2025.

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)*

Tags: Cannabis, marihuana, tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), productos de cáñamo, efectos adversos, dependencia, regulación del cannabis, interacciones medicamentosas, marihuana medicinal, salud pública, dronabinol

En un reciente seminario virtual de la FDA, titulado “Los productos del cannabis y su posible impacto en los pacientes” (*Cannabis Products and the Potential Impact on Patients*) [1], se describió el mercado del cannabis (en adelante, marihuana; también llamada hachís o cáñamo) en EE UU, incluyendo su cultivo y regulación, así como las implicaciones clínicas del uso médico y recreativo de los productos relacionados con la marihuana.

Entre los puntos clave de la presentación de octubre de 2024 se destacó que dichos productos se utilizan ampliamente para fines que la FDA no ha aprobado, que existe incertidumbre en cuanto a

la concentración de los ingredientes psicoactivos en los distintos productos y que hay muchos efectos adversos asociados al consumo de marihuana y productos relacionados. Estos efectos adversos incluyen alteraciones motoras (por ejemplo, al conducir un coche, caminar o utilizar las manos para acciones complejas) y alteraciones de la memoria, efectos a nivel cardiovascular y gastrointestinal, dependencia y psicosis. En el seminario virtual también se destacaron numerosas interacciones que alteran la potencia y la seguridad de los productos derivados de la marihuana o de los medicamentos de venta con receta.

Antecedentes del uso de la marihuana

El cannabis es una planta con flor que contiene más de 500 compuestos diferentes; entre los más conocidos se encuentran el *cannabidiol* (CBD) y el *delta-9 tetrahydrocannabinol* (Δ 9-THC). El Δ 9-THC es el principal componente psicoactivo de la marihuana y de otros preparados derivados de la planta de cannabis.

Durante décadas, la Administración de Control de Drogas (DEA o *Drug Enforcement Administration*) ha clasificado a la marihuana como una sustancia controlada de Clasificación I (*Schedule I*) —una clasificación en la que se incluyen las drogas sin uso médico aceptado y con un alto potencial de abuso— [1]. En mayo de 2024, la DEA propuso una norma que trasladaría la marihuana a la Clasificación III (*Schedule III*), una clasificación para drogas y otras sustancias con un potencial intermedio de dependencia física o psicológica [2].

Mientras tanto, muchos estados han ampliado el acceso a la marihuana y productos relacionados. En 1996, California se convirtió en el primer estado en legalizar la marihuana para uso médico [3]. Para poder acceder al uso médico de la marihuana, los pacientes normalmente necesitan tener una o más condiciones de salud específicas y registrarse en el estado. Muchos estados han legalizado la marihuana para uso médico, la han despenalizado, o ambas cosas. En noviembre de 2024, la marihuana solo es ilegal en tres estados (Idaho, Kansas y Wyoming).

A nivel nacional, desde 2022, el consumo diario o casi diario de marihuana es más frecuente que el consumo diario o casi diario de alcohol. Entre 2002 y 2022, el consumo de marihuana en el último año aumentó del 11% al 22%; en 2024, al menos el 79% de los estadounidenses vivían en un condado con un punto de venta de marihuana [4].

El cáñamo se refiere a los preparados relacionados con la marihuana con niveles de Δ 9-THC inferiores al 0,3% en peso seco. Algunos estados han legalizado el uso de aceite de CBD, que se puede hacer con o sin THC. Los productos de cáñamo están en gran medida sin regular, gracias a una ley federal aprobada en 2018. En 2024, un comité de las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina recomendó que el Congreso "perfeccionara su definición de 'cáñamo' para establecer claramente que ninguna forma de [THC]... está exenta de la Ley de Sustancias Controladas".

Debido a la falta de regulación, los productos de cáñamo están ampliamente disponibles en gasolineras y tiendas de conveniencia. Estos productos se pueden fabricar en condiciones insalubres y pueden contener ingredientes insospechados o nocivos. En 2023, las ventas de cáñamo en EE UU se acercaron a los US\$3.000 millones, principalmente en forma de cigarros electrónicos (vapeadores), gominolas o flores y cigarros (para fumar); en los próximos cinco años, se prevé que se amplíe la disponibilidad de fórmulas bebibles.

La FDA ha aprobado dos productos orales derivados de la marihuana: *dronabinol* (Marinol y genéricos) para las náuseas relacionadas con la quimioterapia del cáncer o para la anorexia (pérdida de apetito) asociada al VIH/SIDA; y CBD (Epidiolex) para algunas convulsiones infantiles poco frecuentes.

Desinformación sobre la marihuana

El seminario virtual de la FDA puso de relieve que la industria está mal informada respecto a la promoción de la marihuana y productos relacionados, la cual puede incluir afirmaciones engañosas, inexactas y fraudulentas sobre su seguridad y la eficacia. Según la agencia, la desinformación es evidente incluso en las etiquetas de los productos y en los documentos de los certificados de análisis, cuyo objetivo es verificar la calidad, la seguridad y el cumplimiento regulatorio de un producto.

Preocupaciones clínicas

El Δ 9-THC es el componente de la marihuana más intoxicante (que produce el "colocón"). Investigaciones anteriores han demostrado que el Δ 9-THC se dirige a los receptores del cerebro, provocando efectos que incluyen euforia (felicidad excesiva), psicosis, alivio del dolor, sedación, taquicardia (frecuencia cardíaca elevada), alteraciones motoras y de la memoria, y aumento del apetito. Otros posibles efectos clínicos del Δ 9-THC o del CBD son hipotensión (presión arterial baja), cambios en el sistema inmunitario, reducción de la motilidad estomacal y acción antiemética (anti-vómito).

La concentración de CBD en la sangre alcanza su máximo alrededor de 1-2 horas después de su ingestión; la sustancia se metaboliza principalmente por las enzimas hepáticas. La concentración de Δ 9-THC en la sangre alcanza su máximo entre 30 minutos y cuatro horas después de la ingestión; el Δ 9-THC también se metaboliza principalmente por las enzimas hepáticas. Cuando se inhala (se fuma), la concentración de THC en la sangre alcanza su máximo a los entre 3 y 10 minutos, en parte porque la sustancia evita el "metabolismo de primer paso" en la pared del estómago, o del intestino, y en el hígado.

La actualización de la FDA puso de relieve numerosas interacciones que alteran la potencia y la seguridad de la marihuana, y productos relacionados, o de los medicamentos de venta con receta cuando se toman juntos o casi al mismo tiempo. Por ejemplo, los presentadores de la FDA sugirieron que los consumidores de marihuana deberían considerar la posibilidad de reducir la dosis del fármaco para el trastorno por abuso de opiáceos *buprenorfina* (Belbuca, Zubsolv y genéricos) y del medicamento para la disfunción eréctil, *sildenafil* (Revatio, Viagra y genéricos). En el caso del *sildenafil*, la preocupación específica es que el consumo simultáneo de marihuana puede desencadenar un infarto de miocardio (ataque cardíaco). El THC inhalado disminuye la concentración efectiva del antipsicótico *olanzapina* (Zyprexa y genéricos). En términos más generales, los presentadores de la FDA advirtieron que el THC puede tener efectos acumulativos en el sistema nervioso central (mareos, somnolencia y confusión) cuando se utiliza simultáneamente con otros fármacos o sustancias que tienen efectos similares, por ejemplo, opiáceos o alcohol. Los presentadores de la FDA también advirtieron que los efectos cardíacos del THC (como alteraciones de la presión arterial, desmayos o taquicardia) se pueden acumular de forma similar con los efectos de otras drogas que afectan al sistema circulatorio.

En los estados en los que se ha legalizado el uso médico de la marihuana, las afecciones más frecuentes para las que se han autorizado estos productos son el estrés postraumático y los trastornos relacionados con el dolor. Sin embargo, muchas

personas se automedican con marihuana para mitigar el dolor, las alteraciones del sueño, otros trastornos psiquiátricos y las enfermedades inflamatorias intestinales. La evidencia clínica para muchos de estos usos es escasa.

Además de los mencionados efectos adversos de la marihuana, la actualización de la FDA señaló que el uso de CBD parece estar correlacionado con un mayor riesgo de diarrea, erupción cutánea y toxicidad hepática. En el caso del Δ^9 -THC, las reacciones de síndrome de abstinencia (como irritabilidad, ansiedad, dificultad para dormir, temblores, dolor de cabeza y sudoración) también son motivo de preocupación, como se indica en la información para la prescripción de *dronabinol*, un fármaco derivado de la marihuana [5].

Los ponentes de la FDA desaconsejaron encarecidamente el uso de productos derivados de la marihuana durante el embarazo o la lactancia.

¿Qué hacer?

La FDA ha aprobado dos medicamentos derivados de la marihuana para indicaciones restringidas. Por lo demás, el consumo de marihuana o de productos relacionados que contengan CBD o THC, para uso médico o no médico, es a discreción de cada persona.

Si consume marihuana o sustancias relacionadas, sea consciente

de los riesgos que incluyen la calidad indefinida del producto, dosis inciertas, deterioro de la memoria y la motricidad (coordinación), dependencia y otros efectos adversos cerebrales y cardiovasculares. Durante las visitas al médico, comunique su consumo de marihuana y productos relacionados, para que cualquier síntoma pueda ser evaluado y se puedan abordar las interacciones potencialmente perjudiciales con los medicamentos de venta con receta.

Referencias

- Galati S, Taylor C, Janiczak S. Webinar-- FDA drug topics: Cannabis products and the potential impact on patients. October 29, 2024. <https://www.fda.gov/about-fda/fda-pharmacy-student-experiential-program/fda-drug-topics-cannabis-products-and-potential-impact-patients-october-29-2024>. Accessed November 2024.
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2024. Cannabis Policy Impacts Public Health and Health Equity. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/27766>.
- Ibid.*
- Ibid.*
- Patheon Softgels for Alkem Laboratories. Label: dronabinol (MARINOL). January 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/018651s033lbl.pdf. Accessed November 27, 2024.

Fenilefrina. La FDA frente a los medicamentos ineficaces: retiro de la *fenilefrina*

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28 (2)

Tags: seguridad y eficacia de la fenilefrina, solicitud de retiro de medicamentos ineficaces, criterios de evaluación de resultados clínicamente relevantes, por qué no retiran medicamentos ineficaces

Resumen

La FDA es responsable de garantizar que los medicamentos sean seguros y eficaces; sin embargo, la eficacia no siempre se demuestra adecuadamente. Un caso reciente que reabre este debate es el de la *fenilefrina* oral, un descongestionante presente en múltiples medicamentos de venta libre (OTC) para tratar el resfriado y la tos.

Aunque en 1976 la *fenilefrina* fue reconocida como segura y eficaz, y en 1994 la FDA la clasificó como “Generalmente Reconocida como Segura y Eficaz”, en noviembre de 2024, la FDA propuso retirarla del mercado debido a que no se ha comprobado su eficacia. La propuesta de la FDA [1] se acompaña de una revisión exhaustiva de la farmacología clínica, los ensayos clínicos, metaanálisis e investigaciones inéditas acumuladas a lo largo del tiempo. La evidencia general de 14 estudios históricos, además de dos estudios recientes de unidades de exposición ambiental y tres ensayos de eficacia clínica, mostró una falta de eficacia y numerosos problemas metodológicos y estadísticos [2].

A pesar de la oposición de algunos consumidores (que dicen que la *fenilefrina* es lo único que les funciona o que piensan que si no es perjudicial debería seguir en el mercado), muchos expertos apoyan esta medida, pues la presencia continua de *fenilefrina* en

el mercado da una falsa sensación de contar con medicamentos eficaces y genera costos innecesarios. En 2022, se vendieron 242 millones de productos con fenilefrina, por un valor estimado de US\$1.763 millones.

El caso plantea cuestiones más amplias sobre cómo y cuándo deben retirarse medicamentos ineficaces, tanto de venta libre como por prescripción. Históricamente, la FDA y otras agencias han retirado productos principalmente por razones de seguridad o por motivos comerciales, rara vez por falta de eficacia [3,4], a pesar de que muchos tratamientos aprobados carecen de evidencia sólida de beneficio clínico [5,6].

Esto se agrava con las aprobaciones aceleradas, donde fármacos (sobre todo oncológicos), se autorizan en base a criterios de valoración indirectos o subrogados, sin evidencia de que contribuyan a mejorar la supervivencia o la calidad de vida. En 2024, cinco medicamentos oncológicos fueron retirados por no demostrar beneficios en ensayos fase 3 y/o por efectos adversos graves, estos fueron Pepaxto (*melfalan flufenamida*), Aliqopa (*copanlisib*), Truseltiq (*infigratinib*), Exkivity (*mobocertinib*), and Trodelvy (*sacituzumab govitecan-hziy*).

En conclusión, hay que hacer un cambio regulatorio donde la reevaluación de la eficacia sea prioritaria, sobre todo para productos con gran impacto económico o con alternativas terapéuticas efectivas. También se sugiere que se definan mejor los criterios de evaluación de resultados clínicamente relevantes,

y se promueva la transparencia y la confianza pública en las decisiones regulatorias.

Fuente original:

Tanveer, S; Ioannidis, J. Removing ineffective drugs from the market: Implications for oral Phenylephrine and beyond. JAMA. 2025;333(11):937-938. doi:10.1001/jama.2024.28197

Referencias

1. Federal Registry. Amending Over-the-Counter Monograph M012: Cold, Cough, Allergy, Bronchodilator, and Antiasthmatic Drug Products for Over-the-Counter Human Use. A Notice by the Food and Drug Administration on 11/08/2024 2024-25910 (89 FR 88787) <https://www.federalregister.gov/documents/2024/11/08/2024-25910/amending-over-the-counter-monograph-m012-cold-cough-allergy-bronchodilator-and-antiasthmatic-drug>
2. FDA Briefing Document. Efficacy of Oral Phenylephrine as a Nasal Decongestant. Nonprescription Drug Advisory Committee Meeting,

September 11 and 12, 2023

<https://www.fda.gov/media/171915/download>

3. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. BMC Med. 2016;14(1):10. doi:10.1186/s12916-016-0553-2
4. McNaughton R, Huet G, Shakir S. An investigation into drug products withdrawn from the EU market between 2002 and 2011 for safety reasons and the evidence used to support the decision-making. BMJ Open. 2014;4(1):e004221. doi:10.1136/bmjopen-2013-004221
5. Fleming PS, Koletsi D, Ioannidis JPA, Pandis N. High quality of the evidence for medical and other health-related interventions was uncommon in Cochrane systematic reviews. J Clin Epidemiol. 2016;78:34-42. doi:10.1016/j.jclinepi.2016.03.012
6. Howick J, Koletsi D, Ioannidis JPA, et al. Most healthcare interventions tested in Cochrane Reviews are not effective according to high quality evidence: a systematic review and meta-analysis. J Clin Epidemiol. 2022;148:160-169. doi:10.1016/j.jclinepi.2022.04.017

Puertas giratorias en la FDA

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28 (2)

Tags: cambios directivos en Pfizer, conflictos de intereses entre exfuncionarios de entes regulatorios y nuevos funcionarios de la industria farmacéutica, controversia por aprobación del medicamento Aduhelm

Pfizer ha anunciado la incorporación de Patrizia Cavazzoni como su nueva directora médica [1]. En este puesto, Cavazzoni dirigirá las operaciones regulatorias de farmacovigilancia y de seguridad de medicamentos de la compañía. Este nombramiento se produce poco después de su salida de la FDA en enero de 2025.

Cavazzoni cuenta con una amplia experiencia en la industria farmacéutica y en regulación de medicamentos. Antes de unirse a la FDA en 2018, ocupó cargos ejecutivos en empresas como Pfizer, Eli Lilly y Sanofi. En la FDA, se desempeñó como directora del CDER desde 2021 hasta su renuncia en enero de 2025, periodo durante el cual estuvo involucrada en decisiones clave, incluyendo la controvertida aprobación del medicamento para el Alzheimer, Aduhelm, de Biogen.

La salida de Cavazzoni de la FDA coincidió con la llegada de Robert F. Kennedy Jr. como secretario del Departamento de Salud y Servicios Humanos. Kennedy ha sido un crítico vocal de la industria farmacéutica y ha prometido eliminar la "puerta giratoria" entre la FDA y las compañías que regula, buscando restaurar la confianza pública en la agencia. La contratación de Cavazzoni por parte de Pfizer ha generado críticas de organizaciones como Public Citizen, que argumentan que este movimiento socava la credibilidad de la FDA como agencia de salud pública

A pesar de las promesas de reformas regulatorias por parte de Kennedy, la decisión de Pfizer de contratar a Cavazzoni sugiere que la compañía confía en la continuidad de sus operaciones habituales. El CEO de Pfizer, Albert Bourla, ha enfatizado la importancia de colaborar con la nueva administración, indicando que ha mantenido reuniones con Kennedy y que ve oportunidades para trabajar conjuntamente. Este nombramiento también refleja la tendencia de las compañías farmacéuticas a

incorporar a exfuncionarios de la FDA en roles clave, buscando aprovechar su experiencia en regulación y desarrollo de medicamentos.

Además, Troy Tazbaz, director saliente del Centro de Excelencia en Salud Digital de la FDA, tras dos años de trabajo en la agencia y en un momento en que los despidos han afectado significativamente a los equipos de la FDA que investigan y revisan productos basados en inteligencia artificial (IA) regresa a Oracle, como vicepresidente sénior de planificación de centros de datos, nos informa el artículo de Statnews que resumimos a continuación [2]. Antes de unirse a la FDA, Tazbaz trabajó en la estrategia del centro de datos en la nube de Oracle durante casi 11 años.

Recientemente, Oracle anunció que junto con OpenAI y Softbank ha formado una alianza llamada Stargate, que invertirá hasta US\$500.000 millones en infraestructura de IA. Sus objetivos aún son inciertos, pero hay indicaciones de que pretende aplicar la IA a las historias clínicas electrónicas para ayudar a los médicos a "ofrecer planes de atención médica mucho mejores a los que tendrían de otro modo".

Tabaz trabajó en la FDA mientras la agencia lidia con el complejo problema de regular eficazmente la IA en la medicina. Tazbaz ha promovido la idea de establecer laboratorios de verificación para desarrollar y evaluar algoritmos basados en IA en diferentes centros, una visión impulsada por la Coalición para la IA en Salud, una organización sin fines de lucro respaldada por la industria. También ha supervisado un cambio hacia un mayor énfasis en la monitorización del rendimiento de la IA tras la comercialización, incluyendo de nuevas clases de dispositivos basados en IA generativa que la FDA aún no ha autorizado.

Durante el mandato de Tazbaz, la FDA finalizó la guía para que se puedan hacer cambios predeterminados a los dispositivos médicos sin necesidad de trámites regulatorios adicionales. "Es nuestra primera incursión en un marco regulatorio mucho más flexible para la IA y las tecnologías emergentes, diseñadas para

evolucionar a un ritmo mucho más rápido que los dispositivos médicos tradicionales”, declaró Tazbaz sobre los planes de control de cambios para 2023, calificándolos de “directriz transformadora”.

Fuente Original

1. Matthew Herper. Patrizia Cavazzoni, former head of FDA's drug center, joins Pfizer as chief medical officer. Statnews, Feb 24, 2025

<https://www.statnews.com/2025/02/24/patrizia-cavazzoni-fda-pfizer-chief-medical-officer/>

2. Katie Palmer. FDA's Troy Tazbaz returns to Oracle after a short stint shaping health AI rules. The digital health leader spent a decade at Oracle before joining the FDA. Statnews, Feb. 20, 2025
<https://www.statnews.com/2025/02/20/fda-digital-health-director-troy-tazbaz-returns-oracle/>

Nueva carta de advertencia de la FDA para Amazon

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28 (2)

Tags: acciones de vigilancia y regulación, advertencia de la FDA, distribución ilegal de medicamentos nuevos no aprobados, Lemon Bottle Ampoule Solution, L-Carnitine Body Serum Ampoule, Matrigen PPC Ampoule

La FDA envió una carta de advertencia a Andy Jassy, CEO de Amazon, informando que la empresa ha distribuido productos que violan la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, por introducir al comercio interestatal medicamentos nuevos no aprobados.

La FDA adquirió tres lipolíticos inyectables a través del sitio web de Amazon que se consideran medicamentos, según la definición legal, pero que no han sido aprobados por la FDA. Estos productos fueron distribuidos a través del servicio "Distribución - o cumplimiento logístico- gestionado por Amazon" ("*Fulfillment by Amazon*"), lo que implica responsabilidad directa de la empresa en su comercialización (productos almacenados, empacados o enviados por Amazon).

La preocupación de la FDA se centra en el riesgo para la salud pública que representan los productos inyectables, ya que se introducen directamente en el cuerpo (a veces en el torrente sanguíneo), eludiendo las defensas naturales del organismo y pudiendo causar daños graves o potencialmente mortales.

Los productos fueron comercializados con afirmaciones que los clasifican como medicamentos, ya que se promocionan para disolver grasa corporal, eliminar grasa resistente o inducir lipólisis (eliminación de grasa). Estas afirmaciones fueron

observadas tanto en las etiquetas como en sitios web y redes sociales vinculadas a los productos:

1. Solución en ampolla con aroma a limón (*Lemon Bottle Ampoule Solution*)
2. Ampolla de suero corporal de L-Carnitina (*L-Carnitine Body Serum Ampoule*)
3. Ampolla de Matrigen PPC (*Matrigen PPC Ampoule*)

La FDA subraya que ninguno de los tre productos está reconocido como seguro y efectivo, ni cuenta con una solicitud aprobada por la agencia para su uso como medicamento, por lo tanto, su distribución en el comercio interestatal es ilegal, conforme a las secciones 301(d) y 505(a) de la FD&C Act.

Finalmente, la FDA exige a Amazon una respuesta por escrito en un plazo de 15 días hábiles, detallando las acciones que tomará para corregir estas violaciones y evitar su repetición. Si Amazon considera que no ha violado la ley, debe proporcionar justificación y la evidencia correspondiente. De no abordarse adecuadamente, la FDA advierte que puede tomar acciones legales como decomiso o interdicción.

Fuente original:

U.S. Food and Drug Administration. Warning letter for amazon. MARCS-CMS 695821 — March 03, 2025

<https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/amazoncom-inc-695821-03032025>

Nuevas normas de la FDA para los anuncios televisivos de medicamentos: lenguaje más sencillo y sin distracciones

(*New FDA rules for TV drug ads: Simpler language and no distractions*)

Matthew Perrone

AP, 14 de noviembre de 2024

<https://apnews.com/article/drug-ads-fda-risks-side-effects-influencers-80bbe076f4ed743ebde3923dd28be004>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28 (2)*

Los típicos anuncios televisivos de medicamentos, en los que se muestra a pacientes haciendo senderismo, montando en bicicleta, o disfrutando de un día en la playa, pronto podrían tener un aspecto diferente: Las nuevas normas obligan a los fabricantes a ser más claros y directos en sus explicaciones sobre los riesgos y efectos adversos de sus medicamentos.

La FDA ha dedicado más de 15 años a elaborar estas normas, que pretenden acabar con las prácticas de la industria farmacéutica

que restan importancia a la información sobre riesgos o que distraen la atención de los telespectadores al respecto [1].

Muchas empresas ya han adoptado las normas, que serán vinculantes a partir del 20 de noviembre. Pero mientras los organismos reguladores las elaboraban, surgió una nueva tendencia: miles de personas influyentes (influencers) del sector farmacéutico promocionan medicamentos en Internet sin ninguna supervisión. Una nueva propuesta de ley en el Congreso obligaría

a la FDA a vigilar de forma más estricta este tipo de promoción en las redes sociales.

"Algunas personas se encariñan mucho con las personas influyentes de las redes sociales y les atribuyen una credibilidad que, en algunos casos, no merecen", afirma Tony Cox, profesor emérito de marketing de la Universidad de Indiana.

Aun así, la televisión sigue siendo el principal medio publicitario del sector industrial, y el año pasado la industria farmacéutica gastó más de US\$4.000 millones en anuncios televisivos, encabezados por los fármacos más vendidos, como el tratamiento para adelgazar Wegovy, según ispot.tv, un sitio web que hace un seguimiento de los anuncios [2].

Un lenguaje más sencillo y sin distracciones

Las nuevas normas que se aplican tanto a la radio como a la televisión, obligan a las empresas farmacéuticas a utilizar un lenguaje sencillo y comprensible para el consumidor cuando describan sus medicamentos, sin jerga médica ni efectos visuales o sonoros que causen distracción. Una ley de 2007 ordenó a la FDA garantizar que la información sobre los riesgos de los medicamentos apareciera *"de forma clara, visible y neutra"*.

La FDA siempre ha exigido que los anuncios ofrezcan una imagen equilibrada de los beneficios y los riesgos, un requisito que dio lugar a esas largas y rápidas listas de efectos colaterales que son parodiadas en programas como *"Saturday Night Live"* [3, 4].

Pero a principios de la década de 2000, los investigadores empezaron a demostrar que las empresas podían manipular las imágenes y el sonido para restar importancia a la información sobre la seguridad. Por ejemplo, un profesor de la Universidad de Duke descubrió que los anuncios del fármaco contra las alergias, Nasonex —en los que aparecía una abeja zumbando, doblada con la voz de Antonio Banderas—, distraía a los espectadores de la información sobre los efectos adversos, lo que hacía que fuera más difícil de recordar.

En gran medida, estas tácticas tan manifiestas han desaparecido de los anuncios de medicamentos.

"En general, yo diría que los anuncios son ahora más completos y transparentes", afirma Ruth Day, directora del laboratorio médico de cognición de la Universidad de Duke y autora del estudio sobre el Nasonex.

Las nuevas normas son "progresos significativos", dijo Day, pero ciertos requisitos también podrían dar paso a nuevas formas de restar importancia a los riesgos.

¿Sobrecarga de información?

Uno de los requisitos exige a las empresas que muestren en pantalla un texto sobre los efectos adversos, mientras se reproduce el audio informativo. Un estudio de la FDA, realizado en 2011, demostró que la combinación de texto y audio aumentaba la capacidad de recordar y comprender la información, pero la agencia deja a las empresas la decisión de mostrar unas pocas palabras clave o una transcripción completa.

Day dijo: *"No siempre se puede poner todo eso en la pantalla y esperar que la gente lo lea y lo entienda. Si quisieras impedir o disminuir la probabilidad de que la gente recuerde la información sobre los riesgos, esa podría ser la forma de hacerlo"*.

Los espectadores tienden a ignorar las largas listas de advertencias y otro tipo de información. Pero los expertos que trabajan con empresas farmacéuticas no esperan que esas listas desaparezcan. Aunque las normas describen cómo se debe presentar la información, las empresas siguen teniendo la última palabra sobre el contenido.

Torrey Cope, un abogado especializado en alimentos y medicamentos que asesora a las empresas, afirma: *"Si una empresa está preocupada por posibles sanciones de la FDA o por la responsabilidad por el uso los productos y otros litigios, todos sus incentivos van en la dirección de decir más, no menos"*,

Los expertos también afirman que las nuevas normas tendrán poco efecto en el tono general y la apariencia de los anuncios.

Cox explica, *"El componente más destacado de estos anuncios son los elementos visuales, que son uniformemente optimistas",. "Aunque el mensaje de riesgo se refiera, por ejemplo, a la insuficiencia cardíaca súbita, de cualquier forma, se muestra a alguien zambulléndose en una piscina"*.

Pacientes influyentes

Las nuevas normas llegan cuando los asesores de Donald Trump empiezan a proponer planes para la FDA y la industria farmacéutica. Robert F. Kennedy Jr., un activista antivacunas que ha asesorado al presidente electo, quiere eliminar los anuncios televisivos de medicamentos [5]. Él y otros críticos de la industria señalan que EE UU y Nueva Zelanda son los únicos países donde los medicamentos de venta con receta pueden promocionarse en televisión.

Aun así, muchas empresas van más allá de la televisión y tienen presencia en las redes sociales. A menudo se asocian con pacientes influyentes que publican información sobre cómo manejar su enfermedad, sobre nuevos tratamientos o cómo desenvolverse en el sistema de salud.

Erin Willis, quien estudia publicidad y medios de comunicación en la Universidad de Colorado en Boulder, afirma: *"Están enseñando a la gente a llevar una buena vida con su enfermedad, pero a algunos de ellos también se les paga por hacer publicidad y ser persuasivos"*.

Los publicistas afirman que a las empresas les gusta este formato, porque es más barato que la televisión y los consumidores suelen pensar que los "influencers" son más dignos de confianza que las empresas.

La exigencia de la FDA de que la información sobre riesgos y beneficios sea veraz y equilibrada se aplica a los fabricantes de medicamentos, y no dice nada sobre las personas influyentes y las empresas de telesalud como Hims, Ro y Teledoc, que puede que no tengan una relación financiera directa con los fabricantes de los medicamentos que promocionan [6].

La cuestión ha captado la atención de miembros del Congreso.

Los senadores Dick Durbin, de Illinois, y Mike Braun, de Indiana, en una carta enviada a la FDA en febrero señalaron; "El poder de las redes sociales y la avalancha de publicidad engañosa han hecho que demasiados jóvenes reciban consejos médicos procedentes de personas influyentes, en lugar de profesionales de la salud".

Una propuesta de ley presentada recientemente por los senadores sometería a las personas influyentes y a las empresas de telesalud a la jurisdicción de la FDA, obligándolas a divulgar información sobre los riesgos y efectos colaterales [7]. La propuesta de ley también exigiría que los fabricantes de medicamentos hicieran públicos los pagos que hacen a las personas influyentes.

"La ley pide a la FDA que adopte una postura más seria con este tipo de publicidad", dijo Willis. "Sabemos que se está produciendo, pero podrían hacer más".

Referencias

1. Direct-to-Consumer Prescription Drug Advertisements: Presentation of the Major Statement in a Clear, Conspicuous, and Neutral Manner in Advertisements in Television and Radio Format Final Rule

Questions and Answers Guidance for Industry. Food and Drug Administration. December 2023.

- <https://www.fda.gov/media/175074/download>
2. Aleccia, J. Powerful new obesity drug poised to upend weight loss care. AP News. April 27, 2023. <https://apnews.com/article/mounjaro-wegovy-ozempic-obesity-weight-loss-bd0e037cc5981513487260d40636752>
3. Perrone, M. FDA settles with drugmaker in fish-oil drug marketing case. AP News. March 8, 2016. <https://apnews.com/general-news-143d1bd257e147cddbfbfa0a97f40519>
4. Saturday Night Live. (September 10, 2013). Chantix - Saturday Night Live. [Video]. Youtube. https://www.youtube.com/watch?v=VByZc4Hn7pI&ab_channel=SaturdayNightLive
5. Smith, M. R. RFK Jr. wants federal health data so he can show vaccines are unsafe, Trump transition co-chair says. AP News. October 31, 2024. <https://apnews.com/article/rfk-jr-trump-vaccines-779495533a80ba142086a9621d75a59c>
6. Murphy, T. Subscription-based care moves beyond peddling birth control and helping with hair loss. December 26, 2023. AP News. <https://apnews.com/article/hims-ro-lemonaid-subscription-health-care-6bbd960335fd8a7cc71563858e1a441a>
7. Durbin, D., Mike Braun, M. Protecting Patients from Deceptive Drug Ads Online Act. Dick Durbin U. S. Senator for Illinois. (n.d.). https://www.durbin.senate.gov/imo/media/doc/Durbin-Braun_Deceptive%20Social%20Media%20Rx%20Promotion.pdf

Guía de la FDA para que las empresas provean información científica sobre los usos no aprobados de productos médicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28 (2)

La FDA acaba de emitir una guía para empresas de la industria de dispositivos y productos médicos, titulada "Comunicaciones de las empresas a los proveedores de atención médica sobre información científica para usos no aprobados de productos médicos aprobados o autorizados: Preguntas y respuestas" [1]. Esta guía es la versión final del borrador de octubre de 2023, que actualizó las guías de 2014 y 2009 sobre la distribución de publicaciones científicas y médicas relacionadas con usos no aprobados. Su implementación está pendiente de la aprobación de la Oficina de Administración y Presupuesto (OMB).

Con esta guía, la FDA quiere asegurar a las empresas que, si sus comunicaciones se ajustan a las recomendaciones de la FDA, esta no las considerará como prueba de que están promocionando un nuevo uso. Además, las empresas no estarán obligadas a presentar dichas comunicaciones a la FDA en el momento de compartirlas con los profesionales de la salud.

Referencia

1. FDA. Communications From Firms to Health Care Providers Regarding Scientific Information on Unapproved Uses of Approved/Cleared Medical Products. Questions and Answers. Guidance for Industry. Enero 2025 <https://www.fda.gov/media/184871/download>

Fomentar la diversidad entre los participantes en ensayos clínicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28 (2)

Una ley de EE UU de 2022 exige que los ensayos clínicos de fase III y otros estudios pivotaes incluyan participantes que representen la diversidad de población a la que van dirigidos los medicamentos. En junio de 2024, la FDA publicó una guía para elaborar planes de acción que tuvieran en cuenta la diversidad [1], y en diciembre de 2024, funcionarios de la FDA aclararon cómo los patrocinadores pueden alcanzar los objetivos del plan de acción para la diversidad (PAD) de la agencia en los ensayos clínicos multirregionales (EMR) en un artículo publicado en el NEJM que resumimos a continuación [2]. La adherencia a la guía es obligatoria para todos los patrocinadores que inicien la inscripción de participantes seis meses después de su publicación.

Según los funcionarios de la FDA, los patrocinadores de los ensayos deben especificar los objetivos de inscripción según la raza, el grupo étnico, el sexo y la edad; justificar cómo han establecido estos objetivos y las medidas que van a tomar para alcanzarlos. A la vez, la agencia también promueve los estudios multirregionales (EMR) [3,4], que pueden facilitar el reclutamiento de poblaciones diversas, sobre todo cuando se trata de enfermedades raras, incluyendo estudios oncológicos, en donde solo alrededor del 20% de los participantes son estadounidenses. Estas dos estrategias, promover la diversidad y el reclutamiento multirregional, pueden ser complementarias.

Los EMR permiten evaluar factores extrínsecos e intrínsecos que se pueden estar asociando con la eficacia y la seguridad del

tratamiento. Los factores extrínsecos incluyen factores culturales, dietéticos y ambientales, así como características de la prestación de servicios de salud y los estándares de atención a nivel local o nacional. Los factores intrínsecos de los pacientes o participantes pueden ser genéticos o fisiológicos y pueden estar asociados con el grupo étnico, el sexo o la edad. A efectos de la evaluación regulatoria en EE UU, la evaluación de estos factores puede facilitarse aumentando el número de pacientes estadounidenses inscritos en los EMR.

Los EMR pueden evaluar las características intrínsecas de los participantes para determinar si los resultados varían entre subgrupos. Estos análisis pueden reforzarse con el uso de datos de pacientes con características intrínsecas similares de diversas regiones.

Para cumplir con los PAD, la FDA recomienda que los patrocinadores:

- Aumenten el número de centros de ensayos clínicos en EE UU que han estado infrautilizados.
- Capaciten a personal para realizar ensayos en las comunidades locales.
- Colaboren con la comunidad a través de guías para pacientes, consejos asesores comunitarios y organizaciones locales.
- Consideren el desarrollo de centros en otras zonas del mundo donde los pacientes estadounidenses tengan orígenes ancestrales. “Aunque la información sobre factores extrínsecos

de estos centros puede tener una generalización limitada a la población estadounidense, se puede obtener información sobre los factores intrínsecos”.

- Incrementen el uso de diseños descentralizados, pues permiten la participación de residentes en zonas desatendidas y de pacientes que no pueden viajar, y de recopilación de datos pragmáticos, provenientes de la práctica clínica.
- Consulten con la FDA para determinar los centros de reclutamiento para los ensayos pivotaes, para que cumplan con los requisitos del PAD, que deben reflejar el plan de reclutamiento global.

Referencia

1. Mehta GU, Pazdur R, Bumpus NN, Califf RM. When Diversity Goals Meet Multiregional Trials. *N Engl J Med*. 2024 Dec 28. doi: 10.1056/NEJMp2409392. Epub ahead of print. PMID: 39752557.
2. Diversity action plans to improve enrollment of participants from underrepresented populations in clinical studies. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, June 2024 (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/diversity-action-plans-improve-enrollment-participants-underrepresented-populations-clinical-studies>) .
3. Considerations for generating clinical evidence from oncology multiregional clinical development programs. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, September 2024 (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-generating-clinical-evidence-oncology-multiregional-clinical-development-programs>).
4. Singh H, Pazdur R. Importing oncology trials from China: a bridge over troubled waters? *Lancet Oncol* 2022;23:323-325.

Procedimientos escritos para el Comité de Ética en Investigación: Guía para instituciones y CEI

(*Institutional Review Board (IRB) Written Procedures: Guidance for Institutions and IRBs*)

FDA, febrero 2025

<https://www.fda.gov/media/185365/download>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28 (2)*

Esta guía representa la postura actual de la Oficina para la Protección de la Investigación en Seres Humanos (OHRP) y la FDA sobre este tema. Esta guía no crea ni confiere ningún derecho a ninguna persona ni es vinculante para la OHRP, la FDA ni el público.

Puede utilizar un método alternativo si este cumple con los requisitos de las leyes y regulaciones aplicables. Si desea

consultar sobre un enfoque alternativo, comuníquese con el personal correspondiente de la OHRP o la FDA responsable de la implementación de esta guía. Si no puede identificar al personal correspondiente de la OHRP o la FDA, llame al número correspondiente que aparece en la segunda página del título de esta guía.

Asia

**Rol de la equidad en salud en los procesos de evaluación de tecnologías sanitarias:
un análisis de lo que sucede en 13 sistemas de salud en Asia**

(Role of Health Equity in Health Technology Assessment Processes: A Landscape Analysis of 13 Health Systems in Asia)

Chanthawat Patikorn, Chia Jie Tan, Jeong-Yeon Cho, Sarayuth Khuntha, Nguyen Thi Ha, Rini Noviyani et al.

Value in Health, 2025; 28 (4)

<https://www.ispor.org/publications/journals/value-in-health/abstract/Volume-28--Issue-4/Role-of-Health-Equity-in-Health-Technology-Assessment-Processes--A-Landscape-Analysis-of-13-Health-Systems-in-Asia>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28 (2)*

Tags: equidad en salud en los procesos de evaluación de tecnologías sanitarias, análisis de sistemas sanitarios asiáticos de equidad en procesos de evaluación en tecnologías sanitarias

Resumen

Objetivos. El objetivo de este análisis de la situación fue resumir el rol de la equidad en salud en el proceso de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) en Asia: sugerencias de temas, priorización de temas, evaluación, valoración y toma de decisiones, en Asia.

Métodos. Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura, seguida de entrevistas en profundidad con informantes clave. Se realizó un análisis de contenido para resumir el rol de la equidad en salud en la ETS en 13 sistemas de salud en Asia, incluyendo Brunéi Darussalam, Camboya, China, Indonesia, Japón, Malasia, Myanmar, Filipinas, Singapur, Corea del Sur, Taiwán, Tailandia y Vietnam.

Resultados. Se informó que la mayoría de los sistemas de salud tienen en cuenta la equidad en salud en los procesos de ETS,

excepto los de Camboya y Myanmar, que no cuentan con un proceso de ETS establecido. Según las entrevistas, la equidad en salud se ha considerado con mayor frecuencia para abordar las necesidades médicas insatisfechas de las personas con enfermedades específicas (p. ej., alta carga o gravedad de la enfermedad, enfermedades raras, cáncer y enfermedades que afectan a niños y ancianos) en Brunei Darussalam, China, Japón, Malasia, Singapur, Corea del Sur, Taiwán, Tailandia y Vietnam, o las desigualdades que sufren grupos socialmente desfavorecidos (p. ej., nivel socioeconómico y ubicación geográfica) en Indonesia y Filipinas. La evaluación económica informativa sobre equidad aún se encontraba en sus etapas iniciales, y solo tres sistemas de salud informaron de su uso.

Conclusiones. La mayoría de los sistemas de salud asiáticos tienen en cuenta la equidad en salud en el proceso de ETS de. Sin embargo, la evaluación cuantitativa del impacto de la equidad en salud aún se encuentra en sus primeras etapas, ya que pocos sistemas de salud han comenzado a realizar evaluaciones económicas que describan los niveles de equidad.

China profundiza reforma integral para fortalecer regulación de medicamentos y dispositivos médicos

spanish.news.cn, 3 de enero de 2025

<https://spanish.xinhuanet.com/20250104/3d85602cdc424d2c98773fb6cb05c1f5/c.html>

Tags: reforma integral en China para fortalecer regulación de medicamentos y dispositivos médicos, fortalecimiento de regulación en China sobre medicamentos y dispositivos médicos

China emitió una directriz sobre la profundización integral de la reforma de la regulación de medicamentos y dispositivos médicos para promover el desarrollo de alta calidad de la industria farmacéutica.

El documento, emitido por la Oficina General del Consejo de Estado, tiene como objetivo acelerar la construcción de un mercado nacional unificado y fomentar un ecosistema de innovación competitivo a nivel mundial para transformar a China y que de ser un importante fabricante farmacéutico se convierta en una potencia farmacéutica.

La directriz estipula que para 2027, los marcos legales y regulatorios para la supervisión de medicamentos y dispositivos médicos se mejorarán aún más, mientras que la calidad y la eficiencia de los procesos de revisión y aprobación de medicamentos y dispositivos innovadores mejorarán significativamente.

Para entonces, se habrá reforzado la regulación del ciclo de vida completo en este campo, para garantizar la seguridad y la calidad del producto, según la directriz.

El documento especifica que para 2035 China espera garantizar plenamente la seguridad, eficacia y accesibilidad de los medicamentos y dispositivos médicos, y que su industria farmacéutica sea más innovadora, creativa y competitividad a nivel global, con su sistema regulatorio modernizado.

El documento describe 24 medidas de reforma en cinco áreas clave, las cuales son: aumentar el apoyo a la innovación en investigación y desarrollo, mejorar la eficiencia de la revisión y aprobación, mejorar el nivel de cumplimiento de la industria farmacéutica a través de una supervisión eficiente y estricta, ampliar la apertura y la cooperación, y fomentar un sistema regulatorio que satisfaga las necesidades de desarrollo industrial y seguridad.

En 2024, China aprobó la entrada al mercado de 48 medicamentos innovadores y 65 dispositivos médicos innovadores. Su cantidad de medicamentos en desarrollo ocupa el segundo lugar a nivel mundial, y varios medicamentos

desarrollados en el país obtuvieron la aprobación para mercados mundiales.

Para apoyar mejor la innovación en el sector, la directriz propone dar prioridad a los recursos para la evaluación y aprobación de medicamentos y dispositivos médicos innovadores necesarios urgentemente para uso clínico, lo cual ayudará a acelerar el proceso de acceso al mercado.

El documento también incluye disposiciones para reducir los tiempos de espera para comunicación y consulta sobre los ensayos clínicos de medicamentos innovadores que se necesiten con urgencia.

También se optimizará el proceso de aprobación de ensayos clínicos, según la directriz, la cual propone programas piloto para reducir los plazos de aprobación de ensayos clínicos de medicamentos y dispositivos médicos de 60 a 30 días laborables.

La directriz subraya la importancia de elevar el calibre de las patentes en el sector farmacéutico, a la vez que se potencia su aplicación práctica y la eficiencia de su conversión en productos comercializables.

Partiendo de esto, la directriz propone además el fortalecimiento de la protección de datos de medicamentos.

Yang Ting, un funcionario de la Administración Nacional de Productos Médicos, señaló que se hacen esfuerzos para definir el alcance, el tipo y la duración de la protección de datos para garantizar la implementación efectiva.

La directriz también pide mejorar el sistema de exclusividad de mercado mediante la concesión de un periodo de exclusividad comercial definido para los medicamentos elegibles, como los utilizados en el tratamiento de enfermedades raras y la medicina pediátrica, con el objetivo de alentar eficazmente a las empresas a aumentar la inversión en investigación e innovación.

Aprobación en Japón de un antiviral ineficaz: alertas regulatorias y riesgos del *tecovirimat* para la salud pública

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28 (2)

Tags: Aprobación en Japón de antiviral ineficaz, *tecovirimat* y el desafío de regular en contextos de incertidumbre, Mpox y *tecovirimat*: criterios regulatorios débiles, agencias reguladoras frente al *tecovirimat*, urgencia sanitaria y la integridad científica del *tecovirimat*

El 2 de enero de 2025, la Agencia Japonesa de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos (PMDA) aprobó el antiviral *tecovirimat* (TPOXX) para el tratamiento del mpox (viruela del mono), viruela y viruela vacuna, a pesar de que dos ensayos clínicos recientes (PALM007 y STOMP) concluyeron que el fármaco carece de eficacia clínica en humanos.

Según Cohen [1], esta decisión regulatoria generó preocupación entre investigadores a nivel global porque ambos estudios, realizados en distintas regiones del mundo, que incluyeron a niños y adultos, mostraron que *tecovirimat* no reduce la duración de las lesiones, la carga viral ni la mortalidad en personas infectadas con mpox. La FDA, que aprobó el medicamento para la viruela en 2018 bajo la "Norma Animal", se apoyó en estudios preclínicos en monos y no ha autorizado su uso para mpox.

La aprobación japonesa se basó en datos de seguridad de voluntarios sanos y en modelos animales, sin evidencia directa de eficacia en pacientes. Aunque el fabricante SIGA Technologies defendió un posible beneficio en pacientes con enfermedad grave, los datos publicados no alcanzaron significancia estadística, según expertos del NIAID, relata Cohen [1].

Autoridades regulatorias europeas como la EMA y la MHRA anunciaron que revisarán sus decisiones de aprobación emitidas en 2022 tras una epidemia previa de mpox en hombres que tienen sexo con hombres (HSH). En aquel momento, se había demostrado que el fármaco era seguro en humanos, pero no existían datos de eficacia. Hasta hace poco, el mpox era una enfermedad rara, limitada a aldeas remotas de África, lo que dificultaba la realización de ensayos clínicos a gran escala controlados con placebo. A la luz de los resultados de los ensayos clínicos recientes, expertos sugieren que, como mínimo, los reguladores deberían alertar a los médicos sobre la ineficacia demostrada del fármaco, para evitar su uso indebido.

Este caso plantea serias dudas sobre los criterios regulatorios que permiten aprobar medicamentos basados en evidencia limitada, especialmente cuando existen importantes implicaciones éticas, financieras y de salud pública. La dependencia de modelos animales y la urgencia por responder a amenazas biológicas como la viruela, no deben justificar decisiones apresuradas sin un respaldo clínico sólido en humanos que vele por proteger su salud y minimice al máximo posibles efectos adversos.

Fuente Original:

1. Cohen, J. In a 'shocker' decision, Japan approves mpox drug that failed in two efficacy trials. *Science, Health*, 17 Jan 2025. <https://www.science.org/content/article/shocker-decision-japan-approves-mpox-drug-failed-two-efficacy-trials>