

# **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 25, número 4, noviembre 2022**



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

#### Editores

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

#### Asesor en Regulación

Ricardo Martínez, Argentina

#### Asesor en Políticas

Eduardo Espinoza, El Salvador  
Federico Tobar, Panamá

#### Corresponsales

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

#### Webmaster

People Walking

#### Equipo de Traductores

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

#### Editores Asociados

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

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@gmail.com). Para la revisión de libros enviar un ejemplar a Nuria Homedes, 632 Skydale Dr, El Paso, Texas 79912, EE.UU. Teléfono: (202) 9999076 ISSN ISSN 2833-0099 DOI: 10.5281/zenodo.7384274

# Índice

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25 (4)

---

<b>Noticias sobre la Covid</b>	
Mecanismos de utilización de las decisiones de autoridades regulatorias de otras jurisdicciones en las emergencias de salud: autorización oportuna de las vacunas contra la COVID-19 en América Latina I.T. van der Zee, R.A. Vreman, L. Liberti, M.A. Garza	1
La FDA autorizó una fórmula nueva de ARNm sin ensayos clínicos Maryanne Demasi, 25 de julio de 2022	1
La FDA, los conflictos de interés y la aprobación de las vacunas covid Salud y Fármacos	3
Una pelea a cuchillo con la FDA: los implacables ataques de la Casa Blanca de Trump a la respuesta de la FDA al coronavirus Select House Subcommittee on the coronavirus, Agosto de 2022	5
<hr/>	
<b>Regulación Internacional</b>	
Valor terapéutico de los medicamentos que fueron aprobados por la vía acelerada o recibieron una autorización condicional para comercialización en EE UU y Europa entre 2007 y 2021 K.N. Vokinger, A.S. Kesselheim, C.E.G. Glaus, T.J. Hwang.	8
Convergencia: El panorama mundial avanza en el uso de evidencia de la práctica clínica, pero a ritmo desigual Mary Ellen Schneider	9
Convergencia: Califf y Humphreys hacen un llamado a la colaboración en sus conferencias plenarias Ferdous Al-Faruque	10
Grupo de Medicamentos Genéricos - Informe de avance de un año FDA, 28 de julio, 2022	12
EMA respalda la iniciativa de ICMRA sobre los datos de la práctica clínica Salud y Fármacos	14
<hr/>	
<b>América Latina</b>	
Fortalecimiento de los sistemas regulatorios en la región de las Américas. Resumen de las enseñanzas obtenidas de las autoridades regulatorias nacionales de referencia regional OPS, 2021	14
Perú. Digemid inicia campaña nacional “La medicina bamba mata” DIGEMID, 27 de julio de 2022	15
<hr/>	
<b>Europa</b>	
Nuevo plan de trabajo de la CE y las agencias reguladoras europeas para impulsar los ensayos clínicos Pere Íñigo	15
La Unión Europea arranca la remodelación de los ensayos clínicos Carmen López	17
Regulación de los ensayos clínicos en Europa. Requisitos legales de información y estrategias reguladoras en siete países clave Till Bruckner	18
Europa avala la intercambiabilidad de biosimilares tras aprobar 86 fármacos Adrián Mateos	19
La EMA inicia un piloto para aumentar el apoyo a los investigadores académicos y no comerciales de medicamentos de terapia avanzada AEMPS, 3 de octubre de 2022	20
Grupos farmacéuticos del Reino Unido rechazan la venta libre de oxibutinina Salud y Fármacos	21

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos para la Salud del Reino Unido (MHRA) adopta un nuevo código de prácticas sobre los conflictos de interés de sus asesores independientes MHRA	21
<hr/>	
<b>EE UU y Canadá</b>	
¿En qué se basó Health Canada para aprobar OxyContin en 1996? Un análisis retrospectivo de datos regulatorios J. Pappin, I. Bavli, M. Herder	23
Califf y los ensayos clínicos de un solo brazo Salud y Fármacos	23
Nuevo borrador de guía de la FDA para proteger a los niños que participan en ensayos clínicos FDA, 23 de septiembre de 2022	24
La FDA toma medidas para armonizar aún más las regulaciones de investigación clínica con la regla común del HHS Hilary Marston y Ann Meeker-O'Connell,	25
La inquietante trayectoria de la vasopresina: las consecuencias de conceder la exclusividad comercial a medicamentos no aprobados Liam Bendicksen, Aaron S. Kesselheim, Benjamin N. Rome	27
Validación por parte de la FDA de los criterios indirectos de valoración en oncología: 2005-2022 A. Walia, A. Haslam, V. Prasad	27
Una auditoría de las cartas de advertencia que la FDA envió a patrocinadores, comités de ética en investigación e investigadores clínicos durante un período de seis años Unnati Saxena, Debdipta Bose, Shruti Saha, Nithya J Gogtay, Urmila M Thatte	28
Lo que debe cambiar en la FDA Sharon Batt, Adriane Fugh-Berman,	33
El declive en los estándares de la FDA para la aprobación de medicamentos Maryanne Demasi, 16 de agosto de 2022	34
Tendencias en la calidad de la evidencia que respalda las aprobaciones de medicamentos de la FDA: Resultados de una revisión bibliográfica B.L. Brown, M. Mitra-Majumdar, K. Joyce, et al	36
La FDA, financiada por las farmacéuticas, aprueba los medicamentos más rápidamente, pero en algunos casos su eficacia es marginal y la mayoría son caros A. Allen	36
Funcionarios de la FDA instan a adoptar un enfoque "integral" en las reformas a la aprobación acelerada Mary Ellen Schneider	41
Programa de aprobación acelerada de la FDA para indicaciones no oncológicas de medicamentos entre 1992 y 2018 K. Omae, A. Onishi, E. Sahker et al	42
Casi 40 años de seguimiento del aumento de las designaciones de medicamentos huérfanos Irena Maragkou	43
Estados Unidos aprueba un medicamento contra la ELA pese a las dudas sobre su eficacia Miguel Jiménez	45
A Stephen Hahn, el exdirector de la FDA, fue presionado para ayudar a Direct Biologics, empresa texana Paul Knoepfler	48
Cómo obtener la autorización de un producto cubierto FDA, septiembre de 2022	48
Presentación de documentos con datos y evidencia de la práctica clínica a la FDA Salud y Fármacos	49
Asesores de la FDA a favor de revocar el permiso de comercialización de Makena Salud y Fármacos	49
15 años de seguimiento cuando se altera el genoma Salud y Fármacos	50
Requisitos para informar sobre los programas de derecho a probar Salud y Fármacos	51

---

## Noticias sobre la Covid

### Mecanismos de utilización de las decisiones de autoridades regulatorias de otras jurisdicciones en las emergencias de salud: autorización oportuna de las vacunas contra la COVID-19 en América Latina

(Regulatory reliance pathways during health emergencies: enabling timely authorizations for COVID-19 vaccines in Latin America).

I.T. van der Zee, R.A. Vreman, L. Liberti, M.A. Garza

Rev Panam Salud Publica. 2022;46:e115. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.115>

**Tags:** pandemia, regulación internacional, agencias reguladoras nacionales, respuesta a pandemia, autorización de comercialización, permiso de comercialización

#### Resumen.

**Objetivos.** Determinar dónde y cuándo se usaron las decisiones de autoridades regulatorias de otras jurisdicciones y la naturaleza de estos mecanismos para autorizar vacunas contra la COVID-19 en América Latina.

**Métodos.** Se realizó un estudio observacional para evaluar las características de todas las autorizaciones de vacunas contra la COVID-19 en América Latina. Para cada autorización se determinó si se emplearon las decisiones de autoridades regulatorias de otras jurisdicciones en el proceso de autorización. Se compararon subgrupos de autoridades regulatorias nacionales (ARN) consideradas de referencia con otras ARN no usadas como referencia.

**Resultados.** Se determinó dónde se otorgaron 56 autorizaciones de 10 vacunas diferentes contra la COVID-19 en 18 países; de estas 56 autorizaciones, 25 (44,6%) hicieron uso de las decisiones de autoridades regulatorias de otras jurisdicciones y 12 (21,4%), no. Para las 19 restantes (33,0%) no fue posible determinar si se hizo uso de las decisiones de autoridades

regulatorias de otras jurisdicciones. Los organismos de referencia utilizaron las decisiones de autoridades regulatorias de otras jurisdicciones con menos frecuencia (40% de las autorizaciones con un mecanismo conocido) en comparación con los organismos no usados como referencia (100%). El plazo medio de revisión fue de tan solo 15 días y no difiere significativamente entre las autorizaciones que emplearon decisiones de autoridades regulatorias de otras jurisdicciones y las que no las emplearon.

**Conclusiones.** En este estudio se demostró que, a pesar de que los mecanismos de utilización de las decisiones de autoridades regulatorias de otras jurisdicciones se asocian en muchos casos con autorizaciones rápidas, para estas vacunas los plazos de revisión independiente para la autorización no fueron considerablemente mayores que los de las revisiones que emplearon decisiones de autoridades regulatorias de otras jurisdicciones. También se demostró que para obtener una autorización rápida no se requería la utilización de las decisiones de autoridades regulatorias de otras jurisdicciones. Sin embargo, estos mecanismos proporcionaron autorizaciones rápidas en respuesta a la emergencia por la COVID-19.

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

### La FDA autorizó una fórmula nueva de ARNm sin ensayos clínicos

(FDA authorised new mRNA formula for kids without a clinical trial)

Maryanne Demasi, 25 de julio de 2022

<https://maryannedemasi.com/publications/fda-authorised-new-mrna-formula-for-kids-without-a-clinical-trial>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(4)*

**Tags:** FDA, Pandemia, ARNm, vacunas covid, vacuna covid pediátrica, tampón Tris, Pfizer, FDA, cambios a la vacuna covid, Tom Jefferson

En octubre de 2021, Pfizer solicitó permiso a la FDA para modificar la formulación de su vacuna covid-19 para los niños de 5 a 11 años.

Pfizer quería cambiar la "solución salina tamponada con fosfato" que había utilizado en las formulaciones para adultos, por un "tampón de trometamina (Tris)" y excluir el cloruro de sodio y el cloruro de potasio, alegando que "mejoraba el perfil de estabilidad de la vacuna".

Un portavoz de Pfizer dijo: "Esto permite que el ARNm resista la degradación durante un período de tiempo más largo antes de su administración - lo que significa que la vacuna pediátrica se puede almacenar hasta durante 10 semanas a 2-8°C, es decir en refrigeradores que suelen estar disponibles" [1].

La FDA accedió a la petición de Pfizer afirmando que el tampón Tris era "un tampón que se utilizaba con frecuencia en otras vacunas aprobadas por la FDA"[2].

Pero había un problema. No había estudios clínicos con la nueva fórmula en niños [3]. La FDA sólo se fijó en la "comparabilidad analítica" y no solicitó ningún estudio de seguridad o eficacia de la vacuna recién formulada antes de distribuirla a millones de niños.

#### Los expertos, atónitos

"Es extraordinario", dijo Nikolai Petrovsky, presidente y director de investigación de Vaxine Pty Ltd, una empresa de biotecnología con sede en Adelaida que se dedica al desarrollo de vacunas, incluyendo una vacuna contra el covid-19.

"Llevo mucho tiempo trabajando en el desarrollo de vacunas y, normalmente, los organismos reguladores dicen que cuando se cambia algo en una formulación que puede modificar su comportamiento de forma sustancial, hay que remitirse al principio y volver a establecer su seguridad, para demostrar que

el cambio no tendrá consecuencias adversas. Al parecer, en este caso, la FDA no lo hizo", dijo.

El silencio de la comunidad médica es ensordecedor, dijo Petrovsky. "¿Por qué nadie cuestiona esto? El trabajo del regulador es decantarse por el lado de la precaución y asumir que cualquier cambio podría tener efectos dañinos hasta que se demuestre lo contrario".

Como vacunólogo, Petrovsky dijo que alterar la fórmula de una vacuna, especialmente en el caso de una tecnología nueva como el ARNm, tiene demasiadas incógnitas.

"Pfizer ha dicho que ha cambiado la fórmula por motivos de estabilidad; bien, ¿significa eso que el ARNm de la nueva formulación pediátrica estabilizada es más potente o va a durar más tiempo en el organismo? Si es así, se podrían observar grandes diferencias en los resultados biológicos. ¿Y qué más puede hacer el cambio de tampón a esas complejas nanopartículas lipídicas en las formulaciones de ARNm?", se pregunta Petrovsky.

La FDA defendió su decisión diciendo que el tampón Tris se ha utilizado en otras vacunas (incluyendo la de Moderna) y se ha demostrado que es seguro, pero Petrovsky dice que eso no tiene sentido. "Nadie cuestiona la seguridad del tampón; se trata de cómo podría cambiar las propiedades de esta vacuna de ARNm, en particular en sus nanopartículas lipídicas", dijo.

"Si tienes un biológico que es estable durante dos semanas, y le cambias el tampón para que sea estable durante 10 semanas, no tienes el mismo biológico porque no tienen la misma vida media. Has hecho algo que ha cambiado completamente la forma en que este biológico se comporta. ¿Cómo sabemos que ese biológico no se va a comportar de manera diferente en el cuerpo? ¿Cómo sabemos que no ha cambiado su seguridad?", añadió Petrovsky.

Tom Jefferson, tutor asociado de la Universidad de Oxford, está de acuerdo. "No es aceptable. Lo que ha hecho el fabricante es tomar medidas que, en mi opinión, no tienen una base científica y acarrear un reto ético. Una vacuna se hace en cubas como una gran sopa. Si se cambia el tampón de fosfato, entonces se cambia la formulación y, por tanto, hay que probarla suficientemente. Fabricar una vacuna es muy diferente a fabricar un medicamento".

La mayoría de los fármacos son pequeñas moléculas químicas muy estables que se pueden analizar fácilmente con un espectrómetro de masas, pero los productos biológicos -como las vacunas- están en otro nivel.

"Los biológicos son un trillón de veces más complejos que los fármacos de moléculas pequeñas, los biológicos pueden presentar propiedades completamente diferentes, dependiendo de cómo se pliegue la proteína, o en este caso, la cadena de ARNm. Por eso están regulados por departamentos diferentes de la FDA, porque las cosas que van mal con los biológicos son mucho más complejas que las que van mal con los medicamentos de moléculas pequeñas", dijo Petrovsky.

Ahora, sin tener datos clínicos, la FDA está dispuesta a dar luz verde a más cambios en la vacuna covid-19. El 28 de junio de

2022, el panel asesor de la FDA [4] votó a favor de recomendar que los fabricantes actualicen el diseño de sus vacunas de refuerzo para incluir componentes adaptados para combatir las variantes omicrón BA.4 y BA.5, que son las que actualmente dominan.

Es interesante notar que, Peter Marks, director del Centro de Evaluación e Investigación Biológica de la FDA, dijo a Reuters que la agencia "no exigiría que las empresas presentaran datos de ensayos clínicos sobre las vacunas modificadas". En su lugar, la agencia se basaría en los datos de los ensayos clínicos de las vacunas diseñadas para combatir la variante BA.1.

### ¿Se repetirá la historia?

Jefferson dice que no estamos aprendiendo de los errores del pasado, señalando el escándalo de Pandemrix [5]. La vacuna Pandemrix se desarrolló inicialmente como un "simulacro" de vacuna pandémica que utilizaba la cepa H5N1 con el objetivo de poderla modificar en caso de pandemia.

En 2009, cuando se produjo el brote de "gripe porcina", se modificó la formulación de la vacuna para adaptarla a la cepa H1N1 en circulación.

No se realizaron suficientes pruebas de la vacuna recién formulada en poblaciones pediátricas y, al año siguiente, los investigadores escandinavos observaron un aumento de los casos de narcolepsia en niños, una enfermedad neurológica incurable que altera los ciclos de sueño y vigilia y puede provocar falta de control muscular.

A pesar de que el regulador europeo y el fabricante de la vacuna lo desmintieron, múltiples estudios académicos y gubernamentales juzgaron posteriormente que la relación entre Pandemrix y la narcolepsia era probablemente "causal" [5].

Otro ejemplo de cómo el ajuste de una vacuna puede tener un impacto clínico dramático, es la experiencia con la vacuna MMRV de Merck, que combinaba la vacuna contra el sarampión/paperas/rubéola con la vacuna contra la varicela.

Las autoridades observaron que cuando se combinaban las dos vacunas, se producían mayores tasas de convulsiones febriles en niños de 1 año, en comparación con la administración de las dos vacunas por separado.

A pesar de basarse en dos vacunas existentes, el simple hecho de mezclar las dos en una sola inyección, fue suficiente cambio para marcar una gran diferencia en los daños que produjeron a los que la utilizaron. La vacuna triple vírica se suspendió pronto para ese grupo de edad y ahora se administra como dos inyecciones separadas.

Todavía no está claro el impacto en la seguridad, si es que hay alguno, del cambio en la formulación de la vacuna covid-19 para los niños de 5 a 11 años, pero desde entonces, Pfizer también ha cambiado los tampones en la vacuna para adultos (Comirnaty).

### Referencias

1. Reuters. Fact Check-Pfizer is not including tromethamine in its COVID-19 vaccine to counter side-effects. 12 de noviembre de 2021 <https://www.reuters.com/article/factcheck-coronavirus-vaccine-idUSL1N2S31ML>

2. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: December 17, 2021, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-december-17-2021>
3. Food And Drug Administration (FDA) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), 170th Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) Meeting. Web Conference, 26 de octubre de 2021 <https://www.fda.gov/media/154950/download>
4. FDA. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee June 28, 2022 Meeting Announcement. <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-june-28-2022-meeting-announcement>
5. Doshi P. Pandemrix vaccine: why was the public not told of early warning signs? *BMJ* 2018; 362 :k3948 doi:10.1136/bmj.k3948

## La FDA, los conflictos de interés y la aprobación de las vacunas covid

Salud y Fármacos

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Regulatoras 2022; 25(4)*

**Tags: vacunas bivalentes de ARNm, miocarditis en jóvenes, CDC, VRBPAC, comités de vacunas, balance riesgo-beneficio de las vacunas, Paul Offit, Vinay Prasad, eventos adversos de vacunas covid, conflictos de interés en comités de expertos**

Alex Gutentag publicó un interesante artículo en The Tablet sobre algunas aprobaciones controversiales que ha hecho la FDA, incluyendo la aprobación de los refuerzos bivalentes de las vacunas de ARNm que se dirigen a las subvariantes de omicron BA.4 y BA.5 [1]. A continuación, los puntos más importantes.

El 31 de agosto de 2022, la FDA autorizó para uso en emergencia, en base a los datos de un estudio de Pfizer con ocho ratones, los refuerzos bivalentes reformulados de la vacuna covid para cubrir las subvariantes omicron BA.4 y BA.5 para los mayores de 12 años. Al mismo tiempo, la FDA revocó la autorización de los refuerzos monovalentes que se habían estado utilizando.

La vacuna contra la gripe también se aprueba anualmente sin hacer ensayos completos, pero cuentan con décadas de información de seguridad. Es probable que los estudiantes universitarios se vean obligados a recibir estas dosis de refuerzo, y ese es el grupo demográfico que enfrenta las mayores preocupaciones de seguridad, específicamente en torno a la miocarditis. Según Gutentag, durante una reunión de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades para recomendar los refuerzos bivalentes, la agencia presentó datos que confirmaron que las tasas de miocarditis en los hombres jóvenes eran de 2 a 3,5 veces más altas (diapositiva 35) de lo que la agencia había afirmado el año previo (diapositiva 13) [2].

En mayo de 2022, la FDA autorizó refuerzos monovalentes de Pfizer para niños de entre 5 y 11 años, basándose en datos de laboratorio que mostraban niveles de respuesta de anticuerpos elevados en sólo 67 niños. Esto a pesar de que Pfizer ha admitido que "no hay un correlato de protección establecido" entre los niveles de anticuerpos y la inmunidad. Tanto los CDC como la FDA desaconsejan el uso de las pruebas de anticuerpos para determinar los niveles de inmunidad.

Cuando Kelley Krohnert, madre y experta en informática de Georgia, vio la reunión del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización de los CDC celebrada el 17 de junio de 2022, observó que una diapositiva indicaba que, en EE UU, la covid era la cuarta causa de muerte en niños menores de un año y la quinta en niños de 1 a 4 años. Esta misma diapositiva se había utilizado en la reunión del Comité Asesor de Vacunas y Productos Biológicos Relacionados (VRBPAC) de la FDA del 15

de junio, cuando los asesores de la FDA votaron a favor de autorizar las vacunas para niños menores de 5 años. Krohnert reconoció inmediatamente que la diapositiva citaba un preimpreso de investigadores del Reino Unido. Este preimpreso no sólo utilizaba estadísticas de mortalidad que incluían muertes en las que la covid no era una causa subyacente, sino que también comparaba un total acumulado de 26 meses de muertes por covid con un total de 12 meses de otras muertes. En el análisis de Krohnert, la covid como causa de muerte cayó al noveno lugar para los niños menores de un año y en un cuádruple empate en el octavo lugar en el caso de los niños de 1 a 4 años. Cuando los investigadores corrigieron su preimpresión para ajustar algunos de los errores encontrados por Krohnert, la covid quedó por debajo de la gripe y la neumonía como causa de muerte de niños menores de 5 años.

Cuando se exageran los riesgos de una enfermedad, se exageran los beneficios de un tratamiento o se ignoran los riesgos potenciales de ese tratamiento, el análisis del balance riesgo=beneficio de una intervención estará sesgado.

Los reguladores de la Unión Europea han advertido que los refuerzos frecuentes pueden debilitar el sistema inmunitario; parece que a la FDA no le importa. La FDA también ignoró el hecho de que, en el caso de las vacunas pediátricas, Pfizer observó una mayor tasa de covid grave en el grupo vacunado (tabla 5) [3]. Además, la FDA permitió que la empresa descartara 365 casos sintomáticos y utilizara sólo los últimos 10 casos sintomáticos después de la tercera dosis para afirmar una eficacia del 80% (tablas 19 y 20) [3]. Esto es significativo porque Pfizer detectó una eficacia negativa entre las dosis 1 y 2. Tratándose de una vacuna para prevenir la enfermedad en un grupo de edad que ya tiene un riesgo extremadamente bajo, la FDA debiera haber considerado estos datos como una alerta roja.

El Dr. Paul Offit, director del Centro de Educación sobre Vacunas y médico adjunto de la División de Enfermedades Infecciosas del Hospital Infantil de Filadelfia, fue uno de los dos únicos asesores que en junio votaron en contra de la recomendación del VRBPAC sobre los refuerzos reformulados. Consideró que la información presentada no era convincente y pensaba que la FDA y la OMS ya habían decidido aprobarlas. Al día siguiente, la Casa Blanca anunció una gran compra de vacunas de Pfizer y Moderna.

Tanto la administración Trump como la administración Biden han estado dirigiendo la respuesta a la pandemia. Varios cargos políticos de la administración Biden, tienen vínculos con los fabricantes de vacunas, incluyendo la principal estrategia de



campana del presidente, Anita Dunn, que trabajó para Pfizer antes de unirse a su equipo.

Según el Dr. Vinay Prasad, profesor de epidemiología y bioestadística de la Universidad de California en San Francisco dijo "creo que en los últimos 15 o 20 años, en muchos sectores de la FDA, ha habido una erosión de los valores fundamentales y un aumento del favoritismo hacia los intereses corporativos". Desde 1992 se permite que las empresas farmacéuticas financien a la FDA; en la actualidad, un 75% del presupuesto de revisión científica de la FDA procede directamente de la industria. También está el problema de la puerta giratoria de la FDA. En 2016, Prasad hizo una revisión de los futuros puestos de trabajo de los reguladores de cáncer y hematología y encontró que el 57% de los que dejaron la FDA pasaron a trabajar para la industria [4]. Esto "es una especie de incentivo terriblemente perverso", explicó Prasad. "Si tu principal ocupación laboral es trabajar para la empresa de enfrente, ¿cómo puedes ser un regulador eficaz?".

Algunos de los asesores de la FDA que han formado parte de los paneles del VRBPAC podrían tener conflictos de interés. El Dr. James Hildreth, por ejemplo, es presidente y director general del Meharry Medical College, que fue la sede para el ensayo de la vacuna de Moderna, y que iba a recibir entre US\$1,5 y US\$2 millones del gigante farmacéutico. A pesar de eso, se le concedió una exención para ser miembro con derecho a voto en el VRBPAC.

El Dr. Arnold Monto, presidente en funciones del VRBPAC, recibió un total de US\$161.350 en pagos de empresas farmacéuticas entre 2015 y 2021. Esto incluye honorarios de consultoría de Pfizer, Seqirus (una empresa que planea utilizar la tecnología de ARNm para desarrollar nuevas vacunas contra la gripe) y Hoffmann-La Roche (la empresa que proporcionó pruebas de anticuerpos para los ensayos con las vacunas de Moderna).

La Dra. Archana Chatterjee, miembro del VRBPAC, recibió US\$456.657 en pagos y financiación de investigación de empresas farmacéuticas entre 2015 y 2021. Esto incluye US\$131.657 de Pfizer, que la FDA aparentemente no consideró como posible conflicto de interés.

Desde 2015, al menos otros siete asesores de la FDA con derecho a voto han recibido miles (y a veces decenas o cientos de miles) de dólares de empresas farmacéuticas en forma de honorarios de consultoría y financiación de la investigación. Entre ellos, el Dr. Ofer Levy, el Dr. Wayne Marasco, el Dr. Steven Pergam y el Dr. Jay Portnoy recibieron pagos de empresas relacionadas con la tecnología del ARNm. Entre estas empresas se encuentran Shire, Amgen, Merck y Boehringer Ingelheim.

En total, de los 21 miembros presentes en la reunión del 15 de junio (que votaron unánimemente a favor de recomendar las vacunas para los niños menores de 5 años), al menos 10 habían recibido algún tipo de pago directo o indirecto de la industria biofarmacéutica.

Hasta el día de hoy, no sabemos qué incentivos financieros, si es que los hubo, estuvieron involucrados en el proceso de selección de las empresas que recibieron fondos de investigación a través

de la Operación Warp Speed. Esto se debe a que el jefe de vacunas de Donald Trump, Moncef Slaoui, aceptó una comisión de un dólar como contratista del gobierno, lo que legalmente le permitió evitar revelar su cartera de acciones. Además, uno de los principales arquitectos de la Operación Warp Speed fue el principal regulador de vacunas de la FDA, el doctor Peter Marks. Según la Dra. Janet Woodcock, antigua jefa interina de la FDA, "la respuesta estadounidense a la pandemia en lo que respecta a las vacunas... fue en gran medida un concepto [del Dr. Mark]". Originalmente, Marks se recusó a sí mismo de su posición en la agencia reguladora, pero recuperó su papel una vez que dejó la Operación Warp Speed, poco después de que se iniciara el programa.

Si un regulador está personalmente involucrado en el éxito del desarrollo de un medicamento, ¿puede ser objetivo a la hora de tomar decisiones regulatorias para la gente común? Esta pregunta es aún más relevante si se tiene en cuenta que las vacunas covid son uno de los productos farmacéuticos más lucrativos de la historia.

Aparte de Canadá, ningún otro país del mundo ha aprobado las vacunas de ARNm para niños menores de 5 años. El Reino Unido ha prohibido las vacunas covid para niños sanos menores de 12 años, y varios países europeos suspendieron la vacuna de Moderna para cualquier persona menor de 30 años. EE UU también ha sido el principal promotor de la quinta dosis de refuerzo.

Un análisis reciente [5] de los datos sobre acontecimientos adversos reveló que por cada 22.000 a 30.000 adultos de 18 a 29 años no infectados previamente que se vacunen, sólo se evitará una hospitalización por covid. En cambio, se producirán entre 18 y 98 acontecimientos adversos graves.

#### Fuente original

1. Gutentag A. Drug Companies Test New Booster on Eight Mice and Zero Humans, FDA Approves It Anyway. With no efficacy or safety data, the agency is enthusiastically promoting a fifth COVID shot. The Tablet, 18 de septiembre de 2022  
<https://www.tabletmag.com/sections/news/articles/pfizer-moderna-test-covid-booster-eight-mice-zero-humans-fda-approves-anyway>

#### Referencias

2. Su. JR. Myopericarditis following COVID-19 vaccination: Updates from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) 30 de agosto de 2021. CDC  
<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-08-30/03-COVID-Su-508.pdf>
3. FDA. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting. BNT162b2 VRBPAC Briefing Document BNT162B2 PFIZER-BIONTECH COVID-19 vaccine pfizer briefing materials for June 14 - 15, 2022 vaccines and related biological products advisory committee <https://www.fda.gov/media/159193/download>
4. Bien J, Prasad V. Future jobs of FDA's haematology-oncology reviewers BMJ 2016; 354 :i5055 doi:10.1136/bmj.i5055
5. Bardosh, Kevin and Krug, Allison and Jamrozik, Euzebiusz and Lemmens, Trudo and Keshavjee, Salmaan and Prasad, Vinay and Makary, Martin A. and Baral, Stefan and Høeg, Tracy Beth, COVID-19 Vaccine Boosters for Young Adults: A Risk-Benefit Assessment and Five Ethical Arguments against Mandates at Universities (August 31, 2022). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4206070> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4206070>



## Una pelea a cuchillo con la FDA: los implacables ataques de la Casa Blanca de Trump a la respuesta de la FDA al coronavirus

(A knife fight with the FDA: the Trump's White House relentless attacks on the FDA's coronavirus response)

Select House Subcommittee on the coronavirus, Agosto de 2022

<https://coronavirus.house.gov/sites/democrats.coronavirus.house.gov/files/2022.08.24%20The%20Trump%20White%20House%2080%99s%20Relentless%20Attacks%20on%20FDA%2080%99s%20Coronavirus%20Response.pdf>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(4)*

**Tags:** politización de la respuesta a covid, comisionado Hahn, vacunas covid, aprobación vacunas covid, autorización para uso en emergencia, hidroxiclороquina, plasma de convaleciente, tratamientos inútiles, Fauci

### Resumen ejecutivo

El Subcomité Selecto sobre la Crisis del Coronavirus ha estado investigando la respuesta del gobierno federal a la pandemia del coronavirus para garantizar que el pueblo estadounidense reciba una explicación completa de lo que salió mal y determinar qué medidas correctivas hay que tomar para garantizar que nuestra nación esté mejor preparada para cualquier futura crisis de salud pública. El Subcomité Comisionado ya había publicado la primera entrega de los hallazgos de su investigación sobre la desenfrenada interferencia política de altos funcionarios de la Administración Trump en la respuesta a la pandemia, que documentó la adopción por parte de la Casa Blanca de Trump de la peligrosa y desacreditada estrategia para lograr la inmunidad de rebaño a través de la infección masiva mucho antes de que las vacunas estuvieran disponibles.

Este informe es la segunda entrega de lo que ha descubierto en la investigación del Subcomité Comisionado. Se documentan tres instancias separadas en las que los funcionarios de la Casa Blanca de Trump ejecutaron campañas coordinadas de presión para que la FDA tomara las decisiones que políticamente satisfacían al Presidente.

Las extensas pruebas que ha descubierto el Subcomité Comisionado demuestran cómo la Casa Blanca de Trump ejerció una presión extrema e inapropiada sobre la FDA para reautorizar la hidroxiclороquina después de que se demostrara que era ineficaz y potencialmente peligrosa; forzó a la FDA a hacer declaraciones engañosamente positivas sobre el plasma de convaleciente como tratamiento contra el coronavirus en vísperas de la Convención Nacional Republicana de 2020 (RNC); e impidió que la FDA emitiera guías sobre las autorizaciones de vacunas contra el coronavirus durante semanas, en un intento de asegurar que la primera vacuna fuera autorizada antes de las elecciones presidenciales de 2020.

Los datos publicados en el informe del Subcomité Comisionado incluyen:

**El alto asesor de la Casa Blanca de Trump, Peter Navarro, ejerció presión inapropiada sobre la FDA para que volviera a autorizar la hidroxiclороquina como tratamiento contra el coronavirus después de que se demostrara que era ineficaz y potencialmente peligrosa**

- El ex comisionado de la FDA, el Dr. Stephen Hahn, reconoció durante una entrevista que el director de la Oficina de Política Comercial y de Fabricación de la Casa Blanca, que Peter Navarro, le presionó inapropiada para que volviera a emitir una autorización de uso de emergencia (AUE) para la

hidroxiclороquina (HCQ) después de que la FDA hubiera revocado el 15 de junio de 2020 la AUE previa para el medicamento, debido a su ineficacia como tratamiento contra el coronavirus y a posibles problemas de seguridad.

- Los documentos recientemente publicados demuestran que el Sr. Navarro y el Dr. Steven Hatfill -un profesor adjunto de la Universidad George Washington que el Sr. Navarro llevó a la Casa Blanca en enero de 2020 para trabajar como voluntario de tiempo completo en la respuesta al coronavirus- se involucraron en "peleas constantes" con el Dr. Hahn y otros funcionarios federales sobre la hidroxiclороquina. En un correo electrónico a un aliado externo, el Dr. Hatfill describió la próxima "pelea de cuchillos que tenían programada con la FDA" sobre la hidroxiclороquina, y dijo que él y el Sr. Navarro tenían acceso directo al vicepresidente Pence y al presidente Trump, al escribir: "Vemos al vicepresidente el viernes" y tenemos "un canal secreto con DJT".

**Funcionarios de la Casa Blanca de Trump trabajaron de forma encubierta con grupos externos para intentar reautorizar la hidroxiclороquina y financiar ensayos clínicos para justificar su uso**

- El Sr. Navarro y el Dr. Hatfill coordinaron con representantes del Sistema de Salud Henry Ford (*Henry Ford Health System* o HFHS) para lograr que se reautorizara la hidroxiclороquina y se ocultara la participación de la Casa Blanca. Los correos electrónicos recientemente publicados muestran que, bajo la dirección del Sr. Navarro, el Dr. Hatfill redactó "una nueva solicitud de autorización para uso en emergencia -AUE", "seleccionó" al HFHS para que fuera la institución que la presentara, y luego "transfirió la carta para reinstaurar la AUE al ... Sistema Ford", lo que permitió que la solicitud de AUE fuera presentada por el HFHS en lugar de alguien afiliado a la Casa Blanca. El HFHS presentó la solicitud de AUE a la FDA el 6 de julio de 2020, pero la FDA denegó la petición al mes siguiente.
- El Dr. Hatfill también cortejó a los investigadores para que realizaran un estudio que demostrara los supuestos beneficios de la hidroxiclороquina, prometiendo millones de dólares de los contribuyentes cuando se demostrara que el medicamento era ineficaz y potencialmente peligroso para ciertos pacientes. El Dr. Hatfill coordinó estrechamente con el Sr. Navarro en estos esfuerzos, diciéndole al Sr. Navarro que estaba "listo para intervenir" y supervisar personalmente uno de los estudios, pero que quería que una persona ajena lo dirigiera "para que el Dr. Anthony Fauci director de los Institutos Nacionales de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) no los acusara de conflicto de interés". El Sr. Navarro y el Dr. Hatfill forjaron estrechas alianzas y se coordinaron secretamente con aliados externos -incluyendo conocidos teóricos de la conspiración- para ampliar la presión externa sobre la FDA para que reautorizara la hidroxiclороquina

- Trabajando desde dentro de la Casa Blanca, el Sr. Navarro y el Dr. Hatfill trataron de generar apoyo externo para la hidroxiclороquina mediante la participación de conocidos extremistas y prolíficos conspiradores como el ex jefe de estrategia de la Casa Blanca Steve Bannon, el Dr. Jerome Corsi y la Asociación de Médicos y Cirujanos Americanos (AAPS). Bajo la supervisión del Sr. Navarro, el Dr. Hatfill se coordinó con la directora ejecutiva de la AAPS, la Dra. Jane Orient, y con el Sr. Bannon para recabar apoyos para una petición que redactó para "mantener la presión sobre la FDA y la nueva solicitud de la AUE" que estaba encabezando con el HFHS. Según las notas internas del Dr. Hatfill, su "petición de hidroxi" recibió al menos "8000 firmas".
- El Dr. Hatfill también involucró al senador Ron Johnson para presionar al jefe de personal de la Casa Blanca, Mark Meadows, para que presionara a la FDA para que renovara la AUE de la hidroxiclороquina. Tras una reunión entre el senador Johnson y el Sr. Meadows a finales de agosto de 2020, el senador Johnson informó al Sr. Navarro y al Dr. Hatfill de que "Meadows dijo que pediría al Secretario Azar que emitiera cualquier aprobación que el HHS pudiera emitir", pero que "excepto el Presidente, Meadows y Navarro, El RESTO [así] de la Administración no quiere tocar a la hidroxiclороquina ni de lejos".
- El Dr. Hatfill y el Sr. Navarro también hablaron sobre la hidroxiclороquina con el Dr. Paolo Zanutto, un virólogo brasileño que posteriormente el Senado de su país recomendó que fuera acusado penalmente por promover falsas curas de coronavirus. Los nuevos documentos obtenidos por el Subcomité Comisionado muestran que Jack Maxey -un antiguo copresentador del podcast War Room con el Sr. Bannon- puso en contacto al Dr. Hatfill con el Dr. Zanutto a finales de julio de 2020, y que la oficina del Sr. Navarro envió una "donación de hidroxiclороquina a Brasil".
- El 3 de agosto de 2020, el Departamento de Justicia (DOJ) presentó una demanda contra el Sr. Navarro por supuestas violaciones a la Ley de Registros Presidenciales (PRA), citando documentos previamente publicados por el Subcomité Comisionado que muestran que el Sr. Navarro emitió comunicaciones sobre la respuesta federal a la pandemia utilizando una cuenta de correo electrónico privada durante su mandato en la Casa Blanca. Las pruebas publicadas hoy aumentan aún más el cuestionamiento del comportamiento del Sr. Navarro -y otros funcionarios de la Casa Blanca de Trump- y violación de la PRA al utilizar cuentas de correo electrónico privadas para llevar a cabo asuntos oficiales sin tomar medidas para preservar esos registros.

**El Sr. Navarro y el Dr. Hatfill atacaron agresivamente al Dr. Fauci, al Dr. Hahn y a otros funcionarios de salud pública que se negaron a apoyar a la hidroxiclороquina y presionaron para que se les investigara a nivel federal**

- El Sr. Navarro y el Dr. Hatfill se involucraron en un esfuerzo coordinado para atacar a los funcionarios federales que se interpusieron en sus intentos de reautorizar la hidroxiclороquina, incluso trataron de desacreditarlos públicamente, presionaron para que se investigaran sus acciones a nivel federal y abogaron por su despido. Nuevos documentos obtenidos por el Subcomité Selecto sugieren que estos esfuerzos se hicieron para beneficiar la posición política del presidente Trump:
  - o Dos días después de que el 14 de julio de 2020 USA Today publicara un artículo de opinión del Sr. Navarro en el que atacaba al Dr. Fauci por estar "equivocado en todo lo que yo he interactuado con él", Dr. Hatfill le dijo a Garrett Ziegler, un analista político senior que trabajaba bajo el mando del Sr. Navarro, que se estaba preparando para atacar al Dr. Fauci y al Dr. Hahn, escribiendo: "Peter y DT [Donald Trump] necesitan munición. Estoy en el proceso de esbozar específicamente lo que Fauci y Hahn hicieron mal y los estragos que han causado."
  - o Menos de tres semanas más tarde, el Dr. Hatfill dijo a la dirección de la AAPS que el Sr. Navarro asistiría a una reunión del Panel de Guías de Tratamiento covid-19 de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) el 5 de agosto de 2020, donde el Sr. Navarro iba a presentar "Perspectivas sobre la hidroxiclороquina", a pesar de carecer de experiencia científica relevante. El Dr. Hatfill dijo que anticipaba que esta reunión se convirtiera en "una pelea cara a cara con Fauci".
  - o Después de la reunión de los NIH, el Dr. Hatfill esbozó un plan para que el Sr. Navarro hiciera que el DOJ "iniciara una investigación del Panel Fauci -sus correos electrónicos y otras comunicaciones-" con el fin de "hacerlos callar por un tiempo", y luego "hacer venir a Hahn y pedirle que restableciera la AUE", afirmando que el Dr. Hahn era "débil y se retiraría al ver lo que estaba pasando". El Dr. Hatfill vinculó expresamente el cronograma de estas acciones al momento en que se iniciaría la votación para las elecciones presidenciales de noviembre, asegurando al Sr. Navarro: "En los 10-14 días siguientes al inicio del tratamiento ambulatorio con HCQ, las cifras deberían empezar a

**El Sr. Navarro y el Dr. Hatfill tomaron medidas para ocultar la participación de la Casa Blanca en la movilización de apoyo externo para la hidroxiclороquina, incluyendo el uso de cuentas de correo electrónico privadas para asuntos oficiales**

- El Dr. Hatfill tomó medidas para ocultar su afiliación con la Casa Blanca y, pretender que estaba "trabajando desde las sombras", como él lo describió, a la hora de ejercer presión externa sobre la FDA para que volviera a autorizar la hidroxiclороquina, utilizando a terceros como intermediarios, dando instrucciones a sus aliados para que no revelaran dónde trabajaba y utilizando regularmente sólo su dirección personal de correo electrónico para comunicar sus esfuerzos. Por ejemplo, el Dr. Hatfill instruyó al Dr. William O'Neill en el HFHS para que no revelara la afiliación del Dr. Hatfill a la Casa Blanca al hablar de su trabajo, advirtiéndole "NUNCA mencione a la Casa Blanca junto con mi nombre[.]"
- El informe de hoy incluye más de 35 correos electrónicos inéditos que muestran al Sr. Navarro y/o al Dr. Hatfill discutiendo la respuesta federal a la pandemia desde sus cuentas personales, incluyendo cuentas de ProtonMail encriptadas, aparentemente sin enviar una copia a una cuenta oficial del gobierno o preservar adecuadamente estos registros.

disminuir", concluyendo: "¿No es eso más o menos en las mismas fechas en que se produce algún tipo de votación?".

- El Dr. Hatfill abogó repetidamente por el lanzamiento de investigaciones federales sobre los funcionarios de salud pública que se opusieron a la hidroxiclороquina, llegando a instar al senador Johnson en una carta para relacionada con una audiencia pública para pedir "una investigación combinada por parte del inspector general del Ministerio de Salud y el Ministerio de Justicia sobre todo lo relacionado con la hidroxiclороquina". También hizo circular una petición en la que se acusaba al Dr. Fauci y a otros altos funcionarios federales de perpetrar "crímenes contra la humanidad" y "asesinatos en masa" por ser "insubordinados al presidente" al supuestamente haber "bloqueado la hidroxiclороquina", y en la que se pedía a la Administración Trump que "llevara a estos criminales ante la justicia."

**En los días previos a la Convención Nacional Republicana, el presidente Trump expresó su "consternación" porque percibía retrasos en la AUE del plasma de convaleciente, y la Casa Blanca se apresuró a convocar una conferencia de prensa que falseó groseramente los datos**

- Durante su entrevista transcrita, el Dr. Hahn relató que el director de los NIH, el Dr. Francis Collins, le dijo durante una reunión en la Casa Blanca durante las semanas previas a la Convención Nacional Republicana, que el presidente Trump había "expresado su consternación por la posibilidad de que los NIH pusieran obstáculos" al calendario para la autorización por parte de la FDA del plasma de convaleciente como tratamiento contra el coronavirus, después de que los funcionarios de los NIH plantearan su preocupación por la insuficiencia de datos de eficacia para apoyar una AUE.
  - Después de que el presidente Trump acusara a la FDA de formar parte del "estado profundo" y de retrasar deliberadamente el progreso de terapias como el plasma de convaleciente, el Dr. Hahn dijo que el 22 de agosto de 2020 llamó al presidente y le dijo que "estábamos cerca de una decisión o habíamos tomado una decisión" sobre una AUE. Ese mismo día, el jefe de gabinete del Dr. Hahn envió un mensaje de texto a varios altos cargos políticos del Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS), diciendo: "Hoy, el presidente, al hablar con Hahn, ha hecho un montón de comentarios falsos sobre lo que era esto, así que tenemos que asegurarnos de que los que hablan por el presidente dicen lo correcto". La FDA emitió una AUE para el plasma de convaleciente al día siguiente. El 23 de agosto de 2020 -el día antes del inicio de la convención republicana- la Casa Blanca convocó apresuradamente una conferencia de prensa para promocionar la AUE del plasma de convaleciente. En un correo electrónico publicado previamente por el Subcomité Selecto, la Comisionada Asociada de la FDA para asuntos relacionados con los Medios de Comunicación, Emily Miller, aconsejó al Dr. Hahn sobre los temas de conversación para la conferencia de prensa, diciéndole que "mencionara siempre lo positivo" y que "lo expresara en un lenguaje real". El Dr. Hahn tergiversó gravemente las implicaciones de los datos sobre la eficacia del plasma durante la rueda de prensa, tras lo cual presentó una disculpa pública. El Dr. Hahn dijo al Subcomité Comisionado que no solicitó que los "canales normales" de la Administración Trump aprobaran su disculpa.
  - El Subcomité Comisionado obtuvo la agenda para la reunión del 28 de agosto de 2020 sobre el llamado "Virus de China" -a la que asistieron altos funcionarios de la Casa Blanca- en la que figuraba como punto de discusión: "Eventos covid-19/Mensajes después de la convención nacional republicana". Este documento sugiere que los altos funcionarios de la Casa Blanca de Trump discutieron los mensajes pandémicos y la planificaron de eventos en relación con las fechas de la convención republicana.
- Los designados políticos de la administración Trump bloquearon la guía de la FDA sobre la AUE de la vacuna contra el coronavirus al presentar "objeciones" sobre cómo el cronograma de autorización de las vacunas afectaría antes de las elecciones presidenciales**
- El Dr. Hahn dijo al Subcomité Comisionado que la FDA envió un borrador de su guía de AUE de la vacuna contra el coronavirus al HHS y a la Casa Blanca en septiembre de 2020 para su revisión y aprobación. La guía advirtió a los fabricantes de vacunas que tendrían que presentar datos de los ensayos de fase tres en sus solicitudes de AUE que incluyeran una duración media de seguimiento de al menos dos meses (60 días) tras la finalización de la serie de vacunación primaria. En ese momento, estaba claro que la guía provocaría que la FDA no autorizara una vacuna hasta después de las elecciones presidenciales.
  - Según el Dr. Hahn, los funcionarios de la oficina del Secretario del HHS, Alex Azar, expresaron su preocupación sobre si era "apropiado" que la guía de la AUE de la vacuna propuesta por la FDA aconsejara a los fabricantes presentar la cantidad especificada de datos de vigilancia. Comenzando alrededor de mediados de septiembre de 2020, el Dr. Hahn dijo que la FDA sostuvo múltiples reuniones y llamadas con el Secretario Azar, el Jefe de Personal del HHS, Brian Harrison, y el Jefe Adjunto de Personal para Políticas del HHS, Paul Mango -ninguno de los cuales son médicos o especialistas en inmunología o vacunación- en relación con el "cronograma" y la "justificación científica y clínica de la guía".
  - Después de que la guía de la FDA fuera enviada a la Casa Blanca para su revisión, el Dr. Hahn dijo que del Sr. Meadows y otros funcionarios de la Casa Blanca "interpusieron objeciones al respecto", incluyendo "resistencia a los 60 días" de datos de vigilancia. El Dr. Hahn dijo que "se opuso" a los intentos de cambiar la guía porque "cualquier cambio sería obviamente informado y reduciría aún más la confianza en la vacuna". El 23 de septiembre de 2020, durante una conferencia de prensa, el presidente Trump condenó la guía como "una estrategia política" que "tiene que ser aprobada por la Casa Blanca", que "puede o no aprobarla". Un nuevo correo electrónico obtenido por el Subcomité Comisionado muestra que el Dr. Peter Marks, Director del Centro de Evaluación e Investigación Biológica (CBER) de la FDA, se puso en contacto con el Dr. Hahn el 29 de septiembre, mientras la guía languidecía en la Casa Blanca, advirtiendo sobre la aprobación de la guía: "La ambigüedad está creando más problemas que una decisión en un sentido u otro".
  - Teniendo la guía formal de AUE de vacunas estancada durante semanas por la Casa Blanca, el 6 de octubre de 2020, la FDA

publicó unilateralmente un conjunto informal de materiales informativos, que incluía un apéndice que resumía las recomendaciones que la agencia proporcionó a la industria con respecto a las solicitudes de AUE, y que reveló públicamente que la agencia quería dos meses de datos de vigilancia, a pesar de las continuas "objeciones" de la Casa Blanca. El Dr. Hahn dijo al Subcomité Comisionado que la FDA no buscó la aprobación del HHS o de la Casa Blanca para publicar el documento informal, pero señaló que "se puso en contacto proactivamente con la Casa Blanca para hacerles saber que esto iba a suceder". Más tarde, ese mismo día, el Dr. Hahn dijo que fue llamado por el Sr. Meadows y se le dijo que la guía formal de la FDA sobre las vacunas EUA ya estaba aprobada.

Este informe se basa en una revisión de miles de páginas de correspondencia interna de funcionarios de la Casa Blanca de Trump, altos funcionarios del HHS y otros documentos internos obtenidos por el Subcomité Selecto que no han sido publicados previamente, así como entrevistas transcritas con altos funcionarios, incluido el ex comisionado de la FDA Hahn, involucrados en la respuesta del gobierno federal al coronavirus.

**Puede leer el documento completo en inglés en el enlace que aparece en el encabezado**

## Regulación Internacional

### Valor terapéutico de los medicamentos que fueron aprobados por la vía acelerada o recibieron una autorización condicional para comercialización en EE UU y Europa entre 2007 y 2021

*(Therapeutic value of drugs granted accelerated approval or conditional marketing authorization in the US and Europe from 2007 to 2021)*

K.N. Vokinger, A.S. Kesselheim, C.E.G. Glaus, T.J. Hwang.

JAMA Health Forum. 2022;3(8):e222685. doi: [10.1001/jamahealthforum.2022.2685](https://doi.org/10.1001/jamahealthforum.2022.2685)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2022; 25(4)

**Tags:** FDA, EMA, estudios confirmatorios, estudios posteriores a la aprobación, ensayos clínicos, medicamentos oncológicos, variables subrogadas, evaluación de tecnología sanitaria

#### Puntos clave

**Pregunta** ¿Cuál es el valor terapéutico de los medicamentos nuevos que recibieron una aprobación acelerada o una autorización condicional para la comercialización en EE UU y Europa?

**Resultados.** En este estudio de cohorte de 146 medicamentos, el 39% de las aprobaciones aceleradas y el 38% de las autorizaciones condicionales para la comercialización aportaron un elevado valor terapéutico. Esta proporción fue menor para las indicaciones oncológicas que para las no oncológicas.

**Significado.** Los resultados sugieren que los reguladores deben exigir la finalización oportuna de los estudios posteriores a la aprobación y revisar la validez de las variables subrogadas o indirectas que utilizan para las aprobaciones aceleradas.

#### Resumen

**Importancia.** La cantidad de medicamentos aprobados por las vías de aprobación aceleradas o reciben una autorización condicional para la comercialización ha aumentado, con poca evidencia clara de su valor terapéutico.

**Objetivos.** Evaluar el valor terapéutico de los medicamentos que recibieron la aprobación acelerada en EE UU o una autorización condicional para la comercialización en la Unión Europea (UE) en conjunto y para las indicaciones oncológicas.

**Diseño, entorno y participantes.** Este estudio de cohorte utilizó las bases públicas de datos de la FDA y la EMA para identificar todos los medicamentos (indicaciones iniciales y suplementarias) que recibieron la aprobación acelerada en EE UU o la autorización condicional para la comercialización (sólo

indicaciones iniciales) en la UE, entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2021. Las calificaciones de su valor terapéutico se obtuvieron de las autoridades sanitarias de Alemania, Francia y Canadá.

**Resultados y medidas principales.** Se utilizaron estadísticas descriptivas para evaluar la proporción de aprobaciones aceleradas y autorizaciones condicionales para la comercialización en conjunto y para las indicaciones oncológicas frente a las no oncológicas que añadían valor terapéutico.

**Resultados.** La cohorte incluyó 146 indicaciones de medicamentos (94 primeras indicaciones, 52 indicaciones suplementarias) en EE UU y 58 (todas primeras indicaciones) en la UE. La mayoría fueron para el cáncer (122 [83,6%] en EE UU; 40 [69,0%] en la UE). Se disponía de clasificaciones de valor terapéutico para 90 indicaciones de medicamentos (61,6%) en EE UU y 56 (96,6%) en la UE. En general, 35 indicaciones de medicamentos que recibieron la aprobación por la vía acelerada en EE UU (38,9%) y 21 que recibieron una autorización condicional para la comercialización en la UE (37,5%) añadieron un alto valor terapéutico al momento de su aprobación. La proporción de indicaciones para las que añadieron un alto valor terapéutico fue 36,0% (27 de 75) para los productos oncológicos de frente al 53,3% (8 de 15) para las indicaciones no oncológicas en EE UU y del 30,8% (12 de 39) para las de cáncer frente al 52,9% (9 de 17) para las indicaciones no relacionadas al cáncer en la UE.

**Conclusiones y relevancia.** En este estudio de cohorte, entre 2007 y 2021 el 38,9% de las indicaciones de fármacos aprobadas por la vía de aprobación acelerada en EE UU y el 37,5% que recibieron autorización condicional para la comercialización en Europa aportaron un alto valor terapéutico. La proporción de indicaciones de alto valor terapéutico fue sustancialmente menor para las indicaciones oncológicas respecto a las no oncológicas. Los responsables políticos y los reguladores deberían mejorar el



cumplimiento de la finalización oportuna de los estudios confirmatorios para los medicamentos que se aprueban por estas vías.

Puede descargar el artículo completo en inglés en este enlace: <https://jamanetwork.com/journals/jama-health-forum/fullarticle/2795472>

### **Convergencia: El panorama mundial avanza en el uso de evidencia de la práctica clínica, pero a ritmo desigual** (*Convergence: Global landscape evolves on real-world evidence, but at an uneven pace*)

Mary Ellen Schneider

*Regulatory Focus*, 20 de septiembre de 2022

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/9/convergence-global-landscape-evolves-on-real-world>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(4)*

**Tags: agencias reguladoras, ICMRA, FDA, EMA, MHRA, PMDA, Swissmedic, NMPA, TGA, MFDS, evidencia del mundo real, RWE, RAPS Convergence 2022, innovación, desarrollo de medicamentos, I+D**

La evidencia de la práctica clínica (Real-world evidence o RWE) está ganando terreno en la toma de decisiones regulatorias, pero las autoridades de salud de todo el mundo están en diferentes etapas de aceptación y desarrollo de políticas.

"Esperamos que [los datos de la práctica clínica o RWD] y la evidencia de la práctica clínica desempeñen un papel cada vez más importante en el desarrollo de fármacos y en la toma de decisiones regulatorias", dijo la doctora Seema Betigeri, directora ejecutiva de Asuntos Regulatorios Globales de Merck, en la conferencia RAPS Convergence 2022. Señaló que EE UU estableció un marco legal para usar la evidencia de la práctica clínica en la toma de decisiones regulatorias, pero no todos los países están tan avanzados, lo que representa un desafío para las empresas que tienen un programa de desarrollo global.

"Debemos esforzarnos por lograr una armonización global de los programas de evidencia de la práctica clínica y de los datos de la práctica clínica para que estos datos impulsen la innovación en el desarrollo de medicamentos", dijo Betigeri.

#### **EE UU y Europa**

La evidencia de la práctica clínica ha sido ampliamente aceptada en todo el mundo para apoyar los estudios de vigilancia de la seguridad poscomercialización, y eso no ha cambiado. Lo que está evolucionando es la integración de los datos de la práctica clínica y de la evidencia de la práctica clínica en el desarrollo temprano de los medicamentos o para la evaluación de los productos durante varias fases de su desarrollo, explicó Betigeri. En EE UU, la Ley de Curas del Siglo XXI (21st Century Cures Act), impulsó la evidencia de la práctica clínica porque exigió que la FDA creara un marco que contemple la evidencia de la práctica clínica en la toma de decisiones regulatorias. La agencia publicó un documento marco en 2018.

Más recientemente, la FDA publicó una serie de documentos orientativos para la industria relacionados con el uso de datos de registro, historias clínicas electrónicas y de facturas médicas, estándares de datos para la evidencia de la práctica clínica y el uso de estudios no intervencionales con datos de la práctica clínica.

En Europa, la EMA publicó en marzo de 2020 el documento estratégico "La Ciencia reguladora hacia 2025" o "Regulatory Science to 2025", en el que se esbozaba un esfuerzo para permitir el uso de evidencia de la práctica clínica en la toma de decisiones

regulatorias para 2025, en todo un espectro de casos posibles.

La doctora Sabine Haubenreisser, administradora científica principal de la EMA, dijo que el objetivo es utilizar los análisis de los datos de la práctica clínica para que el sistema de regulación sea más eficiente y tenga mejor información. "Nos ayudará a llenar vacíos. Proporcionará información adicional, como análisis de sensibilidad adicionales o acceso a diferentes bases de datos".

Tras el compromiso de utilizar la evidencia de la práctica clínica, la EMA también emitió una guía sobre estudios basados en registros en septiembre de 2020.

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency o MHRA) publicó en 2021 unas guías relacionadas con los ensayos controlados aleatorios que utilizan datos de la práctica clínica para apoyar las decisiones regulatorias.

En julio de 2022, Swissmedic, la agencia suiza, publicó un documento de posición sobre el uso de evidencia de la práctica clínica para apoyar los datos de los ensayos clínicos. El documento es breve, pero pretende iniciar un diálogo sobre el tema, dijo Betigeri.

#### **Región Asia-Pacífico**

Mientras tanto, el panorama de la evidencia de la práctica clínica en la región Asia-Pacífico ha sido "dinámico", dijo Betigeri.

En China, la Administración Nacional de Productos Médicos (National Medical Products Administration o NMPA). entre 2020 y 2021, desarrolló tres guías sobre el uso y la evaluación de la evidencia de la práctica clínica para el desarrollo de medicamentos y las decisiones regulatorias, abordando el desarrollo de medicamentos pediátricos, la calidad de los datos de la práctica clínica y la seguridad de los datos.

En Japón, la Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency o PMDA) creó en 2021 un grupo de trabajo para debatir cuestiones normativas relacionadas con los datos de la práctica clínica y la evidencia de la práctica clínica, que ha abordado la fiabilidad de los datos y la metodología. Además, el nuevo programa de asesoramiento científico de la PMDA para estudios de bases de datos permite debatir con investigadores y patrocinadores, "Quieren iniciar un diálogo transparente sobre el tema" dijo Betigeri.

En Taiwán, los organismos reguladores publicaron, a partir de 2020-2021, una serie de guías sobre datos de la práctica clínica, centradas en la I+D, los diseños de estudios pragmáticos y la fiabilidad y relevancia de los datos.

En 2021, la Administración de Bienes Terapéuticos de Australia (TGA), proporcionó una revisión sobre el uso de la evidencia de la práctica clínica y los resultados informados por los pacientes en las evaluaciones reglamentarias. Además, en Corea del Sur, el Ministerio de Seguridad Alimentaria y Farmacéutica (MFDS) ha tomado medidas para comenzar a aprovechar los datos de la práctica clínica en la toma de decisiones regulatorias, dijo

Betigeri.

Recientemente, se ha avanzado hacia la armonización global. En junio de 2022, la Colaboración Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (International Collaboration of Regulatory Medicines Authorities o ICMRA), que incluye a más de 30 agencias reguladoras de todo el mundo, celebró un taller sobre evidencia de la práctica clínica para identificar oportunidades de colaboración y abordar los retos de la integración de la evidencia de la práctica clínica en la toma de decisiones regulatorias.

### **Convergencia: Califf y Humphreys hacen un llamado a la colaboración en sus conferencias plenarias**

*(Convergence: Califf, Humphreys call for collaboration in plenary address)*

Ferdous Al-Faruque

*Regulatory News*, 11 September 2022

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/9/convergence-califf-humphreys-call-for-collaboratio>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(4)*

**Tags: FDA, EMA, garantizar la eficacia, seguridad de los medicamentos, informar a los consumidores, independencia de las agencias reguladoras, presión política sobre las agencias reguladoras, colaboración entre reguladores**

Al inaugurar el RAPS Convergence 2022 (Regulatory Affairs Professional Society), altos funcionarios de ambos lados del Atlántico alertaron sobre el impacto de la intromisión política y la desinformación en mermar la confianza en la salud pública e instaron a los asistentes a trabajar juntos para avanzar la ciencia de la regulación.

Robert Califf, comisionado de la FDA, y Tony Humphreys, jefe del grupo de trabajo de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) sobre ciencia e innovación reguladora, hablaron virtualmente sobre algunos de los retos y oportunidades que los reguladores han aprendido de su respuesta a covid-19. Aunque señalaron que los científicos, la industria y los reguladores de todo el mundo se unieron para desarrollar vacunas, medicamentos y pruebas diagnósticas, también dijeron que enfrentaron una interferencia política y una desinformación sin precedentes.

Califf señaló que la misión de la FDA de garantizar que los productos que llegan al mercado sean seguros y eficaces depende de su capacidad para generar evidencia e ir hacia donde la ciencia lleva a los reguladores.

"Uno de los puntos fuertes de la FDA es que nos esforzamos por cumplir con nuestra labor científica y por evaluar la evidencia sobre los beneficios y riesgos de los productos de una manera objetiva, que no es susceptible a recibir presiones inadecuadas de los políticos", dijo Califf.

Sin embargo, dijo que la independencia de la agencia se ha visto amenazada durante la pandemia, citando el reciente informe del Subcomité Selecto de Supervisión de la Cámara de Representantes, que destacó la interferencia política de la administración Trump para presionar a la FDA para que autorizase vacunas y terapias antes de que los revisores de la agencia hubieran tenido tiempo de evaluarlas adecuadamente.

"Abrimos la puerta a la intromisión por motivos políticos o financieros cuando no tenemos evidencia de gran calidad para la toma de decisiones", advirtió Califf. "De hecho, he observado que la controversia generada por nuestro proceso de toma de decisiones es inversamente proporcional a la calidad de la evidencia que se utiliza para tomarlas".

Califf también se refirió al papel fundamental que desempeña la FDA para que el público confíe en los productos que supervisa y lamentó el aumento de la desinformación relacionada con la covid.

"La comunicación con el público ha sido uno de los pilares de nuestro trabajo a lo largo de la historia de la agencia, desde las advertencias al público sobre diversas formas de charlatanería y la tergiversación de supuestos tratamientos, hasta la cuidadosa revisión y aprobación de nuevos tratamientos seguros y eficaces, incluyendo, por ejemplo, la revisión y autorización de vacunas y antivirales para tratar la covid-19", dijo Califf. "Hoy, sin embargo, la desinformación y la mala información corren como la pólvora. Consecuentemente, estamos siendo testigos de un enorme perjuicio para los pacientes y los consumidores".

El comisionado señaló el descenso de la esperanza de vida en estos años, lo que, según dijo, es especialmente desconcertante si se tiene en cuenta los rápidos avances de la medicina, que deberían ayudar a que la gente viva más tiempo.

"La razón es clara, la gente está tomando decisiones claramente adversas y desinformadas con respecto a su salud... todo ello frente a hechos definitivos que no sólo dejan claro que estas acciones no son sólo perjudiciales, sino que pueden resultar en menor esperanza de vida y en enfermedades más debilitantes", dijo Califf. "La evidencia que apoya la seguridad y la eficacia de las vacunas y los antivirales [covid-19] es de las más sólidas que he visto en mi vida, y sin embargo la gente está inmersa en un océano de información falsa o que distrae".

"Como el monstruo de la serie de televisión *Stranger Things*, que puede abrirse camino en casi cualquier lugar, la desinformación se disemina a través del Internet, en los chats y en otros lugares,



llega a todas partes creando su propio ecosistema", añadió. "Es quizás el mayor reto que la salud pública enfrenta ahora mismo".

El comisionado señaló que la FDA se ha asociado con la Fundación Reagan Udall para desarrollar estrategias de lucha contra la desinformación y pidió a los asistentes a la conferencia que pongan de su parte, a nivel personal y profesional, para ayudar a la agencia a luchar contra la difusión de la desinformación. También les pidió que dieran su opinión sobre las formas en que la FDA puede mejorar el actual panorama normativo.

"Yo también esperaré que un experto en asuntos reglamentarios pensara cada día en cómo mejorar las normas: ¿Cómo creamos vías de regulación que ayuden a la industria a abordar nuevas áreas de intervención que tengan el mayor impacto en la salud e impulsen mejoras en salud? ¿Cómo optimizamos la eficiencia del sistema al tiempo que mantenemos o mejoramos la calidad?" dijo Califf. "Sus mejores ideas sobre cómo mejorar el sistema podrían tener un impacto significativo al pensar en elaborar una política reguladora en un contexto de oportunidad y riesgo".

Mientras Califf destacó muchos de los retos sin precedentes que enfrentaron los reguladores durante la pandemia, especialmente con la difusión de información errónea a través de las redes sociales, Tony Humphreys, de la EMA, señaló que las redes sociales y la comunicación entre los investigadores de todo el mundo permitieron el rápido desarrollo de contramedidas médicas para el SARS-CoV-2.

Humphreys señaló que la enfermedad ha matado a unos 6,5 millones de personas en todo el mundo y ha perturbado masivamente el comercio mundial, pero dijo que la pandemia ofrece la oportunidad para estudiar cómo, en la era moderna, los funcionarios de salud pública y los investigadores de todo el mundo fueron capaces de movilizarse para luchar contra las pandemias.

"Los médicos y enfermeras que trabajan en la primera línea lucharon por comprender la enfermedad a medida que iba surgiendo en 2020, reutilizando los medicamentos existentes de cuidados intensivos y desarrollando paradigmas de tratamiento mediante un rápido intercambio de las mejores prácticas, que fue facilitado por los medios sociales de comunicación y la ciencia abierta", dijo Humphreys. "Paralelamente, hubo una colaboración sin precedentes del mundo académico, los desarrolladores y los organismos gubernamentales que iniciaron programas rápidos de I+D para identificar la secuencia genética del virus y se embarcaron en el desarrollo de pruebas de diagnóstico, vacunas y tratamientos antivirales que resultaron en la gama de opciones de que disponemos hoy y en la posibilidad de volver a la nueva normalidad."

"La experiencia con la covid ha sido un supercatalizador para el cambio en el panorama normativo mundial, acelerando la necesidad de que la investigación y el desarrollo sean más rápidos, tener procedimientos normativos más ágiles, mejor seguridad y un monitoreo eficaz, una comunicación proactiva, transparencia, seguridad de suministro y posiciones globales armonizadas", añadió. "Al igual que la covid ha puesto de manifiesto que las amenazas para la salud no respetan fronteras y exigen una respuesta global, es importante fortalecer la

colaboración entre reguladores y desarrolladores para crear un ecosistema normativo que fomente soluciones sanitarias innovadoras, si realmente queremos tener éxito en generar futuras intervenciones para la salud que puedan utilizar los pacientes y profesionales de la salud."

Humphreys dijo que los Estados miembros de la Unión Europea han sacado lecciones de la pandemia para reforzar su respuesta de preparación ante las crisis a través de la EMA y el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades, al tiempo que han creado una nueva Autoridad de Preparación y Respuesta ante Emergencias Sanitarias (HERA). La misión de la nueva agencia es facilitar el desarrollo, la fabricación y el suministro de contramedidas médicas, y ya ha estado trabajando en la guerra de Ucrania y en la crisis de la viruela del mono. También está trabajando en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos.

Humphreys se refirió a varias iniciativas recientes y en curso de la UE, como la Estrategia Científica de Regulación de la EMA a '25 para fomentar nuevas tecnologías de fabricación, y diseños de ensayos clínicos que utilizan datos digitales para generar evidencia de la práctica clínica a lo largo del ciclo de vida de los productos.

"Creemos que invertir estratégicamente en estas áreas a través de iniciativas como DARWIN EU [Red de Análisis de Datos e Interrogación en la Práctica Clínica o *Data Analysis and Real World Interrogation Network*] y ACT EU [Acelerador de Acceso a las Herramientas de covid-19 o *Access to covid-19 Tools Accelerator*] permitirá que la ciencia y la tecnología emergentes que se están aplicando en todo el proceso de desarrollo se traduzcan con éxito en el acceso y la disponibilidad de soluciones de tratamiento innovadoras para los pacientes", dijo Humphreys.

Y añadió: "Nuestra selección de prioridades ha sido validada por la experiencia con la covid y la fabricación novedosa ejemplificada por la producción de las vacunas de ARNm, los ensayos clínicos facilitados por el uso de tecnologías remotas y la rápida generación de evidencia de la práctica clínica para complementar los datos con los que se cuenta al aprobar los productos. Mientras estas iniciativas avanzan, se consideran una contribución clave para la evolución del panorama normativo en Europa".

### Un mundo nuevo

Tras las presentaciones de Califf y Humphreys, subieron al escenario Peirce Clark, director de desarrollo de programas de XR Association; Timothy Hsu, director de iniciativas de tecnología sanitaria de AFDO/RAPS Healthcare Products Collaborative; Gary Turner, director general de fabricación aditiva de Ricoh USA; y Sarah Michel, vicepresidenta de Professional Connexity de Velvet Chainsaw Consulting, que moderó el panel, para ampliar la información sobre cómo será el futuro de los servicios de salud.

Clark, Hsu y Turner hablaron de sus áreas de especialización, que incluyen la fabricación aditiva, la inteligencia artificial y la realidad virtual/realidad aumentada, y abordaron el modo en que estos campos afectan la atención al paciente en la actualidad, y cómo podrían evolucionar en el futuro.

Para que los asistentes se hagan una idea del potencial de estas nuevas tecnologías, Clark puso el ejemplo de un neurocirujano que creó un programa de realidad virtual/realidad aumentada (RV/AR). El hardware y el software le permiten tomar escáneres cerebrales de los pacientes y crear una réplica digital que luego puede utilizar para ver digitalmente las capas de la anatomía cerebral de un paciente para prepararlo para la cirugía.

"Este médico está equipado con una pantalla de visualización (HUD) que lleva en la cabeza y puede ver diferente información del paciente e información del procedimiento", dijo. "Y esa misma información se transmite a diferentes pantallas en todo el quirófano".

Clark señaló que la tecnología tampoco es sólo para los médicos. Los pacientes están utilizando la tecnología de RV/AR de varias maneras, incluso con fines prequirúrgicos, que han demostrado reducir la ansiedad y mejorar su estado de ánimo sin necesidad de medicamentos.

Cuando Michel le preguntó cómo pueden unirse las tres tecnologías para cambiar la atención al paciente, Hsu señaló que la tecnología, en gran parte, ya está aquí. Sostuvo que la inteligencia artificial tendrá un gran impacto en la fabricación aditiva y permitirá que los médicos automaticen la segmentación de los modelos 3D que crean a partir de las imágenes de los escáneres de los pacientes.

"La fusión de estas tecnologías cambiará realmente la forma en que pensamos en la atención personalizada del paciente,

impulsada por la inteligencia artificial que debe ir más allá de la analítica que hay detrás, que debe ir más allá de hacer los cálculos matemáticos", dijo Hsu. "Y son matemáticas que [ya] tenemos ahora... ahora mismo estamos viviendo un periodo dorado".

Los panelistas estuvieron de acuerdo en que todavía hay retos de costes, ingeniería y regulación, pero trabajando juntos tienen la esperanza de que la industria, los reguladores y la comunidad tecnológica puedan encontrar formas de superarlos, especialmente si siguen hablando y colaborando entre sí. Señalaron que las partes interesadas deben estar dispuestas a fracasar y aprender de sus fracasos a medida que la tecnología avanza.

Para tener éxito, dijo Turner, los innovadores tendrán que mantener la mente abierta y ampliar su forma de pensar.

"Hay que pensar con originalidad, porque estas tecnologías son innovadoras y diferentes y, por lo tanto, tenemos que abordarlas con una mente abierta y reconocer que se trata de un mundo nuevo y valiente", dijo.

El mensaje que transmitió a los asistentes fue que tienen que "estar entusiasmados" porque la tecnología está llegando a un ritmo rápido, y cambiará la forma de practicar la medicina.

"Estamos en una nueva era en la atención médica, en los servicios de precisión, y ustedes tienen la oportunidad de modelar el futuro", dijo.

### Grupo de Medicamentos Genéricos - Informe de avance de un año (*Generic Drug Cluster – One-Year Progress Report*)

FDA, 28 de julio, 2022

<https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/generic-drug-cluster-one-year-progress-report>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(4)*

**Tags: FDA, agencias reguladoras de alto nivel, armonización regulatoria, medicamentos genéricos, eficiencia regulatoria, ICH, Generic Drug Cluster, intercambio de datos e información, confidencialidad, comunicación en fases regulatorias tempranas.**

Los medicamentos genéricos desempeñan un papel importante para enfrentar los crecientes costos de los servicios de salud y promover el acceso a los medicamentos. El desarrollo y la disponibilidad de los medicamentos genéricos es un reto en EE UU y en todo el mundo. Además, los requisitos y los enfoques científicos para desarrollar y evaluar los medicamentos genéricos pueden variar de un país a otro. Para ayudar a abordar todas estas cuestiones, la FDA creó un foro intergubernamental, el Grupo de Medicamentos Genéricos (*Generic Drug Cluster*), para establecer un entendimiento común de los requisitos regulatorios que cada agencia miembro exige a los medicamentos genéricos y para contribuir a mejorar la alineación científica.

Durante su año inaugural, la FDA y otras agencias reguladoras líderes que forman parte del grupo realizaron una serie de reuniones en las que colaboraron en varios temas normativos. Según los miembros del Grupo de Medicamentos Genéricos, en un mercado farmacéutico cada vez más globalizado, la colaboración entre los organismos reguladores de medicamentos es fundamental. Las medidas adoptadas en un país o territorio pueden afectar a otros. Dadas las variaciones en el acercamiento

a la regulación entre los países, una comprensión más transparente de dichos acercamientos, con los compromisos de confidencialidad adecuados, puede lograr mejorar su armonización. Si los miembros del grupo logran armonizar las perspectivas científicas cuando esto sea posible, se podrían agilizar las interacciones de la industria con las agencias individuales, facilitando el acceso oportuno de los pacientes a los medicamentos genéricos.

#### Foro para el intercambio de información

El Grupo de Medicamentos Genéricos propicia un foro para que las principales agencias reguladoras del mundo faciliten la armonización mediante comunicaciones y colaboraciones tempranas relacionadas con el desarrollo de medicamentos genéricos, especialmente en lo que se refiere a los productos farmacéuticos individuales y su aprobación. El grupo ofrece la oportunidad de generar un intercambio científico y normativo enriquecedor entre las agencias reguladoras participantes. Si bien hay otros grupos de discusión para revisar las normas científicas y técnicas relevantes para los medicamentos, como el Consejo Internacional de Armonización (*International Council for Harmonisation* o ICH), cuyo enfoque es la armonización y el consenso, lo que establecieron el Grupo de Medicamentos Genéricos utilizaron una estrategia diferente. Su objetivo es desarrollar una comunicación abierta y temprana para establecer

una alineación proactiva, ya sea en relación con la revisión específica de un medicamento genérico o con una cuestión más amplia que afecte a una clase de medicamentos. Esta comunicación prospectiva allana el camino hacia la convergencia y la armonización en una fase más temprana del desarrollo de las regulaciones para los medicamentos genéricos, creando así puentes entre las bases reguladoras a través de la comunicación continua entre las agencias de los países participantes.

### Foro de colaboración confidencial

El intercambio sistemático de información y experiencia entre las agencias puede ayudar a decidir la mejor forma de enfrentar un tema determinado. Las agencias a menudo se ocupan de cuestiones complejas relacionadas con la seguridad de los medicamentos de manera simultánea. El grupo permite que las agencias desarrollen una comprensión más profunda de las estrategias y acciones que emprende cada una de ellas en respuesta a cuestiones como la seguridad y la escasez de medicamentos. En general, un mayor intercambio de información puede mejorar la calidad de la información que una agencia tiene que considerar para tomar decisiones y puede producir mejores resultados para los pacientes.

También la industria se beneficia cuando las agencias fortalecen su colaboración. Si varias agencias trabajan para, en la medida de lo posible, armonizar los requisitos científicos, esto puede ayudar a agilizar las interacciones de la industria con las agencias individuales y permite que el proceso que utiliza la industria para presentar sus solicitudes sea más eficiente, y puede reducir los costos para los solicitantes y los pacientes.

Para prepararse para los debates del Grupo de Medicamentos Genéricos, la Oficina de Medicamentos Genéricos estableció cuidadosamente los procedimientos para proponer los temas con el fin de maximizar la utilidad de las reuniones, así como para respetar los acuerdos de confidencialidad que ya están vigentes.

El intercambio y el debate científico en las reuniones del Grupo de Medicamentos Genéricos fomentaron la comprensión de los criterios de aprobación, centrándose en una serie de solicitudes de medicamentos genéricos de alta prioridad, así como en los fundamentos científicos para la aprobación de productos farmacéuticos complejos. El intercambio de los datos de las solicitudes entre los miembros del grupo permite que las agencias individuales obtengan y amplíen el acceso a los datos de las solicitudes respectivas y tengan un conocimiento exhaustivo de las evaluaciones normativas. Hasta ahora, las reuniones del grupo han incluido un debate recurrente para comparar y evaluar los enfoques regulatorios, valorar las similitudes e identificar las diferencias. Algunos de los temas debatidos incluyen la clasificación de medicamentos de índice terapéutico estrecho (*Narrow Therapeutic Index Drugs* o NTI)/medicamentos de dosis crítica y la evaluación y recomendación de estudios de descarga rápida con el alcohol. Los miembros del grupo también compartieron los avances realizados en materia de bioequivalencia integrada en modelos para productos inyectables de acción prolongada.

### Logros del primer año

Durante su primer año de trabajo, las reuniones del Grupo de Medicamentos Genéricos permitieron llegar a un acuerdo para reunir y evaluar los datos de las agencias participantes en

relación con un tratamiento oncológico. La evaluación por parte de las agencias de esos datos combinados puede generar a una vía de aprobación más rápida para ese tipo de fármaco o clase de fármaco en un tratamiento oncológico críticamente necesario.

Además, el grupo llegó a un acuerdo para la recopilación y combinación de datos para evaluar la bioequivalencia de un tratamiento de salud mental. Esta evaluación de los datos combinados puede revelar una vía de aprobación más rápida para esta clase de medicamentos que tratan los trastornos de salud mental.

Los participantes en el grupo acordaron compartir los datos de los ensayos en humanos con ciertos medicamentos en los que las características de los participantes discrepan de las de los pacientes (pacientes frente a voluntarios sanos). La evaluación de los datos combinados podría apoyar la convergencia en las recomendaciones sobre las poblaciones que deberían participar en los ensayos. El que no se encuentren diferencias estadísticamente significativas entre las poblaciones de pacientes y los voluntarios sanos abre la puerta a un grupo más amplio de personas que pueden participar en los ensayos con estas clases de medicamentos. Un grupo más amplio de poblaciones potenciales para los ensayos podría ayudar a acelerar el tiempo de aprobación de algunos medicamentos, ya que habría una disponibilidad más abundante y rápida de voluntarios para las mismas.

Actualmente, el grupo está estableciendo un proceso para compartir las preocupaciones sobre la integridad de datos relativos a la bioequivalencia y farmacocinética en las solicitudes de medicamentos genéricos. La integridad y la calidad de los datos para establecer la bioequivalencia son fundamentales para la aprobación de medicamentos genéricos equivalentes a los de marca. El intercambio de preocupaciones, especulaciones y hallazgos sobre la integridad de los datos en un entorno estructurado y seguro de intercambio de información puede ayudar a las agencias a desplegar medidas de protección para garantizar una respuesta eficaz a las amenazas que surjan. Por ejemplo, las agencias podrían alertar a los miembros de posibles preocupaciones sobre la integridad de los datos y enviar mensajes claros "la voz colectiva de los reguladores" a medida que se van identificando los problemas, en lugar de hacerlo justo antes de tomar medidas reguladoras.

### Próximos pasos

El intercambio de información y el debate en las reuniones del Grupo de Medicamentos Genéricos apoyan los esfuerzos de la FDA para alcanzar un consenso científico sobre las normas de aprobación de diversos productos farmacéuticos, incluyendo los productos farmacéuticos complejos. Este debate puede servir de base para las futuras guías de la ICH que se utilizan para el desarrollo de medicamentos complejos. El objetivo de este grupo es colaborar en una fase temprana del proceso normativo para que las agencias que participan puedan facilitar el desarrollo y la aprobación de diversos productos genéricos de forma más eficiente y con normas similares. Esto permitirá, en última instancia, que los pacientes de todo el mundo tengan acceso a medicamentos genéricos de alta calidad de manera rentable.

*Generic Drug Cluster - One Year Progress Report* enviado por Sarah Ibrahim, PhD., Directora Asociada de Asuntos Globales de

Medicamentos Genéricos, Oficina de Medicamentos Genéricos, Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos, FDA.

[sarah.ibrahim@fda.hhs.gov](mailto:sarah.ibrahim@fda.hhs.gov)

## EMA respalda la iniciativa de ICMRA sobre los datos de la práctica clínica

Salud y Fármacos

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Regulatoras 2022; 25(4)*

**Tags: Coalición Internacional de Autoridades Regulatoras de Medicamentos, evidencia de la práctica clínica, datos de la práctica clínica, historias clínicas electrónicas, replicar ensayos clínicos con datos de la práctica clínica**

Una nota publicada en Endpoints [1] afirma que la EMA respaldó una declaración publicada el 22 de julio por la, la Coalición Internacional de Autoridades Regulatoras de Medicamentos (ICMRA) que destaca el uso de los datos de la práctica clínica (*real world data*) en el desarrollo y las autorizaciones reglamentarias.

Esa nota [1], que resumimos a continuación, continúa diciendo que para que se puedan utilizar esos datos hay que superar algunos desafíos que requieren la colaboración de todas las agencias reguladoras, como por ejemplo la heterogeneidad de la calidad y las fuentes de datos, y la gobernanza y el acceso a los mismos.

Por otra parte, hace unos meses la FDA trato de usar datos de la práctica clínica para emular un grupo selecto de ensayos clínicos, y solo logró hacerlo para la mitad. No se pudieron replicar los estudios sobre osteoporosis, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, asma y EPOC; en cambio tuvieron más éxito con los estudios de fibrilación auricular, tromboembolismo venoso e hipertensión.

En su declaración, los 24 organismos miembros de la ICMRA, entre ellos la FDA, la NMPA (China's Regulatory Agency) y la EMA, se comprometieron a "fomentar el esfuerzo global y seguir permitiendo la integración de la evidencia de la práctica clínica (*real-world evidence*) en la toma de decisiones reglamentarias",

dijo la EMA. Para ello, las agencias señalaron cuatro áreas de interés.

- La "armonización de terminologías para referirse a los datos de la práctica clínica y a la evidencia de la práctica clínica".
- La convergencia normativa "guías y mejores prácticas en materia de datos y evidencia de la práctica clínica".
- La preparación, centrada específicamente en abordar los retos para la salud pública y lo que el ICMRA denominó "amenazas emergentes para la salud".
- La transparencia: definir principios y prácticas para registrar los protocolos preespecificados de estudio y los resultados de los estudios en registros disponibles al público. Y además, promover la publicación de los resultados en revistas revisadas por pares y de código abierto.

"Estas posibles áreas de colaboración podrían llevarse a cabo a través de una variedad de foros existentes, incluyendo la Conferencia Internacional de Armonización-ICH, organismos internacionales de normalización y grupos de reguladores interesados. La ICMRA sigue comprometida con dirigir este trabajo en interés de la salud de los pacientes y la innovación", añadió la ICMRA en un comunicado.

### Fuente original

1. Schloesser P. EMA joins regulatory coalition in calling for RWE to be integrated into regulatory decisions. Endpoints, 22 de julio de 2022 <https://endpts.com/ema-joins-regulatory-coalition-in-calling-for-rwe-to-be-integrated-into-regulatory-decisions/>

## América Latina

### Fortalecimiento de los sistemas regulatorios en la región de las Américas. Resumen de las enseñanzas obtenidas de las autoridades regulatorias nacionales de referencia regional

OPS, 2021

[https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53794/OPSHSSMT210005\\_spa.pdf](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53794/OPSHSSMT210005_spa.pdf)

Mejorar el acceso a los medicamentos y otras tecnologías sanitarias seguros, eficaces y de calidad es una prioridad esencial de la salud pública y un requisito fundamental para el logro de la salud universal. Los sistemas regulatorios nacionales cumplen una función clave en el sistema de salud de un país al supervisar la seguridad, la calidad y la eficacia de todas las tecnologías sanitarias, como los fármacos, las vacunas, la sangre y los productos sanguíneos, y los dispositivos médicos. El objetivo del informe Fortalecimiento de los sistemas regulatorios en la Región de las Américas: enseñanzas obtenidas de las autoridades regulatorias nacionales de referencia regional es que se comprenda mejor el panorama regulatorio en la Región de las Américas, con un interés especial en las autoridades regulatorias

nacionales de referencia en América Latina. En este resumen se presentan los datos y análisis correspondientes a las funciones regulatorias esenciales y las bases del sistema a fin de comprender las prácticas actuales, reconocer algunas cuestiones importantes y formular una serie de recomendaciones para la acción. Se proporciona además un panorama sobre las perspectivas del mercado y los mecanismos de integración económica en la Región, y su influencia sobre la política regulatoria y el comercio farmacéutico.

El documento completo solo se publicó en inglés y está disponible en este enlace

<https://iris.paho.org/handle/10665.2/53793>

## Perú. Digemid inicia campaña nacional “La medicina bamba mata”

DIGEMID, 27 de julio de 2022

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/noticias/2022/07/ID=7319/digemid-inicia-campana-nacional-la-medicina-bamba-mata>

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (Digemid) del Ministerio de Salud (Minsa) anunció el lanzamiento de la campaña nacional “La medicina bamba mata” 2022 y de esta manera reforzar las acciones contra el comercio ilegal de medicamentos y contribuir a que la población acceda solo a medicamentos, dispositivos médicos y productos sanitarios de calidad, seguros y eficaces.

“Nuestro compromiso es profundizar la lucha y erradicación del comercio ilegal y, a la vez, concientizar a la población sobre los riesgos de utilizar productos farmacéuticos, dispositivos médicos, productos de higiene doméstica y absorbentes, de higiene personal y cosméticos de origen ilegal, pues esto puede poner en riesgo la salud”, afirmó la directora general de la Digemid, Lida Hildebrandt.

Durante la presentación de la campaña “La medicina bamba mata” ante el Grupo Técnico Multisectorial de Prevención y Combate al Contrabando, Comercio Ilegal y Falsificación de Productos Farmacéuticos y Afines (Contrafalme), Hildebrandt invitó a las instituciones que lo conforman a participar de las actividades que se desarrollarán durante agosto.

“Esta campaña también tiene como objetivo orientar a las personas sobre la manera de adquirir medicamentos en farmacias y boticas autorizadas y cómo buscar la alternativa más acorde a su presupuesto consultando el Observatorio de Precios de Medicamentos y el aplicativo para celulares AhorroMED”, detalló.

La directora de la Digemid anunció que como parte de la campaña se realizará una feria informativa en el Cercado de

Lima en la primera semana de agosto, donde se instalarán módulos informativos sobre medicamentos. “Se apoyará a las Direcciones de Redes Integradas de Salud (Diris) para que programen ferias similares en sus respectivas jurisdicciones”, recalcó.

También se ha programado charlas dirigidas a los agentes comunitarios de salud, a quienes la Digemid proporcionará material informativo para que apoyen en la sensibilización de la comunidad. A ello se suman los volanteos (entregas de volantes de propaganda) que se realizarán a través de activaciones socioculturales en zonas concurridas de la capital, acompañadas por perifoneo y módulos informativos.

Asimismo, se hará el pintado de dos murales de arte urbano con mensajes alusivos a la campaña, los cuales serán presentados a la comunidad con el apoyo de los colegios Químico Farmacéutico del Perú y Departamental Lima.

También se realizarán diversas actividades de capacitación dirigidas a inspectores de las Diris y Direcciones Regionales de Salud (Diresa), químicos farmacéuticos de todo el país, personal de la Digemid y de las instituciones que integran Contrafalme.

Durante la reunión, los representantes de Contrafalme se comprometieron a apoyar y participar activamente en esta campaña. Finalmente, Hildebrandt invitó a la ciudadanía a asistir y compartir la información que reciban durante estas actividades con sus familiares y amigos y de esta manera contribuir a la lucha contra el comercio ilegal de medicamentos, dispositivos médicos y productos sanitarios.

## Europa

### Nuevo plan de trabajo de la CE y las agencias reguladoras europeas para impulsar los ensayos clínicos

Pere Iñigo

Diario Médico, 30 de agosto de 2022

<https://www.diariomedico.com/farmacia/industria/empresas/nuevo-plan-de-trabajo-de-la-ce-y-las-agencias-reguladoras-europeas-para-impulsar-los-ensayos-clinicos.html>

Participan la EMA y las agencias de los estados miembros, que buscan fortalecer el entorno de los ensayos manteniendo los estándares actuales.

La iniciativa pretende desarrollar aún más a la UE como centro neurálgico para la coordinación de la investigación clínica.

La Comisión Europea (CE), los Directores de Agencias de Medicamentos (HMA) de los estados miembros y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han publicado el plan de trabajo 2022-2026 [1] de la iniciativa Accelerating Clinical Trials en la UE (ACT EU), cuyo objetivo es impulsar los ensayos clínicos en la UE.

En concreto, la ACT EU, creada en enero de 2022, busca transformar la forma en que se inician, diseñan y ejecutan los ensayos clínicos. Para ello se pretende seguir desarrollando a la UE como centro neurálgico para la coordinación de la investigación clínica, promover el desarrollo de medicamentos de alta calidad, seguros y eficaces, y mejorar la integración de la investigación clínica en los sistemas de salud europeos. La iniciativa fortalecerá el entorno europeo para la realización de ensayos clínicos, manteniendo al mismo tiempo el alto nivel de protección de los participantes en los ensayos, la solidez de los datos y la transparencia que esperan los ciudadanos de la UE.



El plan de trabajo plurianual de la ACT EU se basa en el Reglamento de Ensayos Clínicos (en inglés CTR) [2], que entró en vigor en enero de 2022, y en las actividades de la red regulatoria europea para apoyar los ensayos clínicos. El plan destaca áreas claves como la innovación en ensayos clínicos, las metodologías sólidas y la colaboración entre las partes interesadas. Está estructurado para lograr el cumplimiento de diez acciones prioritarias y se ha preparado a partir de las recomendaciones de la Estrategia de la Red de Agencias Europeas de Medicamentos para 2025 [3] y la Estrategia Farmacéutica para Europa de la Comisión Europea [4].

Para 2023, se marcan varios objetivos y plazos en distintos ámbitos:

- Grandes ensayos clínicos multinacionales. Se busca establecer un proceso de apoyo específicamente dirigido a promotores académicos para hacer de la UE una región más atractiva para realizar investigación clínica.
- Implementación del CTR, con un enfoque especial en el Sistema de Información de Ensayos Clínicos (en inglés CTIS), las actividades de capacitación del CTR y la resolución de problemas que encuentren los promotores de ensayos clínicos.
- Plataforma multisectorial para todas las partes interesadas, que se establecerá en 2023 para facilitar la evolución de los entornos para la realización de ensayos clínicos a través de un diálogo regular entre las citadas partes, incluidos pacientes, profesionales sanitarios y académicos, para encontrar soluciones prácticas que permitan e impulsen el cambio.
- Modernización de las buenas prácticas clínicas. La ACT EU apoyará no solo la adopción sino también la implementación de las directrices revisadas de la UE en tecnologías y diseños de ensayos clínicos.
- Facilitación de métodos innovadores en ensayos clínicos. La iniciativa emitirá una guía sobre ensayos clínicos descentralizados para finales de 2022 y publicará una hoja de ruta metodológica para identificar y priorizar avances claves en los métodos de ensayos clínicos.

#### Referencias

1. Health Medicines Agencies, European Commission, EMA. ACT EU Multiannual Workplan 2022-2026. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/act-eu-multi-annual-workplan-2022-2026\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/act-eu-multi-annual-workplan-2022-2026_en.pdf)
2. EMA. Clinical Trials Regulation. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-regulation>
3. Heads of Medicines Agencies. European medicines agencies network strategy to 2025. Protecting public health at a time of rapid change. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-union-medicines-agencies-network-strategy-2025-protecting-public-health-time-rapid-change\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-union-medicines-agencies-network-strategy-2025-protecting-public-health-time-rapid-change_en.pdf)
4. European Commission. Pharmaceutical Strategy for Europe 2020. [https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-02/pharma-strategy\\_report\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-02/pharma-strategy_report_en_0.pdf)

**Nota de Salud y Fármacos:** Una nota publicada en Regulatory News [1] añade lo siguiente: En el plan de trabajo se establecen los resultados que incluyen mapear los ensayos clínicos y fortalecer la gobernanza, la modernización de las buenas

prácticas clínicas (BPC), la mejora del análisis de los datos de los ensayos clínicos y las reformas en la seguridad de los ensayos clínicos.

La primera área prioritaria es trazar un mapa del panorama normativo de los ensayos clínicos con grupos de expertos que trabajan en diferentes áreas, como el Grupo de Coordinación y Asesoramiento sobre Ensayos Clínicos (CTAG), el Grupo de Coordinación de Ensayos Clínicos (CTCG) y el Grupo de Trabajo de Inspectores de Buenas Prácticas Clínicas (GCP IWG). El objetivo del ejercicio de mapeo es desarrollar una estrategia de gobernanza para coordinar el trabajo realizado por los diferentes expertos y grupos de trabajo sobre ensayos clínicos.

El plan también se basa en la puesta en marcha del Sistema de Información de Ensayos Clínicos (CTIS) para garantizar la "aplicación satisfactoria" del Reglamento de Ensayos Clínicos (CTR). Para ello, es necesario utilizar indicadores de rendimiento (KPI) mensuales que hagan un seguimiento del número de patrocinadores que se inscriben en el CTIS. La EMA lleva publicando estos KPI desde enero, y el último informe se publicó el 23 de agosto.

Los reguladores también piden que en 2023 se desarrolle una plataforma para las múltiples partes interesadas, incluyendo pacientes, profesionales de la salud y académicos para evaluar el entorno de los ensayos clínicos. Con esto se espera generar un debate más holístico sobre el panorama de la investigación clínica. Este diálogo facilitará la evolución del entorno de los ensayos clínicos ayudando a identificar los principales avances en los métodos, la tecnología y la ciencia de los ensayos clínicos, y encontrando soluciones prácticas que permitan e impulsen el cambio.

Además, el plan de trabajo aborda la necesidad de modernizar las BPC para alinearlas con la directriz E6(R2) del Consejo Internacional de Armonización. El plan pide que se convoque un evento con múltiples partes interesadas con el fin de elaborar una "directriz receptiva que tenga en cuenta las perspectivas de las partes interesadas y los avances en la tecnología y el diseño de los ensayos clínicos".

El plan también destaca el valor de los análisis de los datos de los ensayos clínicos recogidos por la Red Europea de Regulación de Medicamentos (REM), aunque admite que "estos datos... son actualmente difíciles de acceder, procesar e interpretar debido a la existencia de múltiples fuentes de datos". Añade que se creará una plataforma para los ensayos clínicos de la UE de acceso público, cuyo desarrollo está previsto para el primer trimestre de 2023.

Para apoyar el plan, los reguladores dijeron que pondrán en marcha una estrategia de comunicación dirigida a diversas partes interesadas, como los expertos en protección de datos, el mundo académico, las pequeñas y medianas empresas (PYME) y los organismos de evaluación de tecnologías de salud (HTA) para "recordar a los patrocinadores que hay que proveer educación para apoyar la aplicación del CTR y el uso obligatorio del Sistema de Información sobre Ensayos Clínicos (CTIS)".

Otros aspectos del plan de trabajo son la consolidación del proceso de gestión de la asesoría científica, la facilitación de la



elaboración y publicación de orientaciones sobre diseños de ensayos complejos, la formación de evaluadores de seguridad y el desarrollo de entrenamiento para apoyar el desarrollo de medicamentos de alta calidad.

#### Fuente original

1. Eglóbitch JS. EU adopts 10-part workplan to guide the acceleration of clinical trials. Regulatory News| 30 August 2022  
<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/8/eu-adopts-10-part-workplan-to-guide-the-accelerati>

### La Unión Europea arranca la remodelación de los ensayos clínicos

Carmen López

*El Global*, 31 de agosto de 2022

<https://elglobal.es/industria/la-union-europea-arranca-la-remodelacion-de-los-ensayos-clinicos/>

Europa ya tiene en marcha su plan de trabajo para el nuevo rediseño de los ensayos clínicos. La Comisión Europea (CE), los responsables de las Agencias Regulatoras en inglés (Heads of Medicines Agencies HMA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han publicado el plan de trabajo 2022-2026 de la iniciativa Accelerating Clinical Trials in the EU (ACT EU) [1].

El objetivo europeo es liderar la investigación clínica. Del mismo modo, seguir manteniendo a la UE como centro de coordinación de la investigación clínica, promover el desarrollo de medicamentos de gran calidad, seguros y eficaces, y mejorar la integración de la investigación clínica en el sistema de salud europeo.

ACT EU fortalecerá el entorno europeo para los ensayos clínicos, manteniendo al mismo tiempo el alto nivel de protección de los participantes en los ensayos, la solidez de los datos y la transparencia que esperan los ciudadanos de la UE.

Este plan de trabajo establece un plan que se completará de cuatrimestre a cuatrimestre hasta el año 2026. Además, se basa en la Regulación de los Ensayos Clínicos (en inglés CTR) [2], que entró en vigor en enero de 2022, y en las actividades de la red reguladora europea para apoyar los ensayos clínicos. El plan de trabajo destaca áreas clave, como la innovación en ensayos clínicos, metodologías sólidas y colaboración entre las partes interesadas.

A corto plazo (2023) los objetivos se centran en:

- Establecer un proceso de apoyo dirigido a patrocinadores académicos con la finalidad de atraer investigación clínica.
- Implementar la CTR con un enfoque particular en el Sistema de Información de Ensayos Clínicos; y actividades de capacitación para la CTR, así como la solución de cualquier problema que encuentren los patrocinadores de los ensayos.
- En 2023 se establecerá una plataforma multidisciplinar para facilitar la evolución del entorno de los ensayos clínicos a

través de un diálogo regular entre todas las partes interesadas: pacientes, profesionales, investigadores... y encontrar así soluciones que permitan el cambio.

- Modernización de las buenas prácticas clínicas. De esta manera se apoyará la implementación del nuevo diseño de ensayos clínicos.
- Facilitación de métodos innovadores. De esta manera la iniciativa emitirá una guía sobre ensayos clínicos descentralizados para finales de 2022 y publicará un plan metodológico para identificar y priorizar avances clave en los métodos de ensayos clínicos.

En definitiva, el plan de trabajo de ACT EU está estructurado de acuerdo con las diez acciones prioritarias de ACT EU y se ha preparado en base a las recomendaciones de la estrategia de la red de agencias europeas de medicamentos para 2025 y la Estrategia Farmacéutica para Europa de la Comisión Europea.

#### Precedentes

La Agencia Europea del Medicamento ya lanzó hace unos meses un proyecto piloto para evaluar si los “datos sin procesar” de los ensayos clínicos por parte de las autoridades reguladoras pueden mejorar la evaluación de las solicitudes de autorización de comercialización para nuevos medicamentos, así como las solicitudes posteriores a la autorización y con el fin de explorar los aspectos prácticos de la presentación y análisis de dichos datos.

En este sentido, es objetivo prioritario para Europa la unificación de datos a nivel comunitario.

#### Referencias

1. Health Medicines Agencies, European Commission, EMA. ACT EU Multiannual Workplan 2022-2026  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/act-eu-multi-annual-workplan-2022-2026\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/act-eu-multi-annual-workplan-2022-2026_en.pdf)
2. EMA. Clinical Trials Regulation.  
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-regulation>

## Regulación de los ensayos clínicos en Europa. Requisitos legales de información y estrategias regulatoras en siete países clave

(Clinical trial regulation in Europe. Legal reporting requirements and regulatory strategies in seven key countries)

Till Bruckner

Transparimed, 26 de septiembre de 2022

[https://haiweb.org/wp-content/uploads/2022/10/Clinical-trial-regulation-in-Europe\\_Sep2022.pdf](https://haiweb.org/wp-content/uploads/2022/10/Clinical-trial-regulation-in-Europe_Sep2022.pdf)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25(4)

**Tags: patrocinadores de ensayos clínicos, divulgación de resultados de ECA, regulación de ECA, CTIS, EUDRA, EUDAMED**

### Resumen Ejecutivo

La transparencia en los ensayos clínicos beneficia a los pacientes y a los contribuyentes. Este informe ofrece una visión general de las normas nacionales de siete países europeos sobre cómo se debe informar sobre los ensayos clínicos y su aplicación.

### Descubrimientos principales: ensayos clínicos

- Los reguladores nacionales de medicamentos de siete países importantes de la Unión Europea tienen ahora poderes legales para imponer multas de hasta €250.000 a los patrocinadores de ensayos clínicos que no hagan públicos los resultados de los ensayos con medicamentos como exige la ley. Estos poderes sólo se aplican a los ensayos con medicamentos iniciados después de enero de 2022.
- Los reguladores esperan que los datos de seguimiento que figuran en el nuevo registro europeo de ensayos CTIS les permita detectar y dar seguimiento a futuras infracciones. Sin embargo, en la práctica, es probable que el proceso de imposición de multas consuma considerables recursos de las agencias regulatoras.
- Los organismos reguladores de seis países -Austria, Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Alemania y los Países Bajos- están instando activamente a los patrocinadores de los ensayos a publicar los resultados de los ensayos con medicamentos que ya han concluido. Sus esfuerzos han tenido un éxito notable.
- Los organismos reguladores de cuatro países -Francia, Italia, España y Suecia- parecen no estar tomando ninguna medida, o haciendo muy poco en relación a la no publicación de los resultados de los ensayos con medicamentos que ya se han concluido. Esto amenaza con socavar los esfuerzos europeos para asegurar la publicación de los 3.055 resultados de ensayos con medicamentos que aún faltan.

### Principales descubrimientos: otros ensayos

- Ensayos con dispositivos médicos. Todavía no está claro si los datos de seguimiento de la nueva base de datos EUDAMED apoyarán los esfuerzos de los reguladores nacionales para garantizar que los resultados de los ensayos con productos para la salud se comuniquen rápidamente, tal y como exige la ley, y de qué forma lo harán.
- Otros ensayos. Actualmente no hay requisitos legales para divulgar los resultados de otros ensayos clínicos. Este vacío normativo está perpetuando el costoso despilfarro en la investigación médica.

### Recomendaciones

- Ensayos con medicamentos realizados antes de 2022. Los reguladores nacionales de medicamentos de Francia, Italia,

España y Suecia deberían emular las estrategias exitosas de otros lugares y contactar directamente a los patrocinadores de los ensayos para garantizar que los resultados de los ensayos que no se han informado se divulguen en EudraCT antes de que se pierdan para siempre.

- Ensayos con medicamentos posteriores a 2022. Los reguladores nacionales de medicamentos de todos los Estados miembros de la UE deberían, desde su inicio, generar una cultura de cumplimiento de los requisitos legales de informar que imponen las regulaciones de los ensayos clínicos (CTR). En concreto, deben desarrollar planes de acción para responder cuando se atrasa la presentación de los resultados del primer ensayo con medicamentos dentro de su jurisdicción.
- Ensayos con dispositivos médicos. La Comisión Europea y los reguladores nacionales deben definir conjuntamente qué datos de seguimiento de EUDAMED son necesarios para que los reguladores nacionales puedan detectar y responder rápidamente a los que incumplan los requisitos legales de notificación de ensayos clínicos.
- Otros ensayos. Los reguladores nacionales de medicamentos y los grupos de la sociedad civil deberían colaborar con los responsables políticos a nivel nacional para desarrollar salvaguardias que garanticen que todos los ensayos clínicos de intervención publiquen rápidamente sus resultados. Véase un modelo útil en el anexo 1.

**Informe de libre acceso, en inglés, disponible en el enlace que aparece en el encabezado.**

**Nota de Salud y Fármacos.** Unos días más tarde, Transparimed [1] publicó un informe comparando lo que habían hecho las agencias regulatoras de los diferentes países europeos para mejorar la transparencia de los ensayos clínicos entre diciembre de 2020 y julio de 2022. Los hallazgos principales indican que, en Europa, los reguladores nacionales de medicamentos no han garantizado la publicación de al menos 5.488 resultados de ensayos clínicos. Italia es el país donde menos resultados se han publicado, faltan los resultados de 1.299 ensayos clínicos. Cuatro países -Italia, los Países Bajos, España y Francia- suman más de dos tercios de los resultados de ensayos clínicos que faltan. En cambio, Alemania, Austria, Dinamarca y Bélgica han logrado que se publiquen muchos de los resultados.

En algunos países se hicieron grandes avances entre 2020 y 2022, lo que muestra claramente que un fuerte compromiso por parte de los reguladores nacionales puede impulsar mejoras sustanciales en la divulgación de los resultados de los ensayos clínicos. Por ejemplo, Austria mejoró su tasa de divulgación del 26% al 65% en menos de dos años. Los reguladores nacionales cuyos países están rezagados deberían poner en práctica rápidamente las exitosas estrategias que han utilizado sus pares

antes de que innumerables resultados de ensayos clínicos se pierdan para siempre.

## Europa avala la intercambiabilidad de biosimilares tras aprobar 86 fármacos

Adrián Mateos

Redacción Médica, 19 de septiembre de 2022

<https://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/europa-avala-la-intercambiabilidad-de-biosimilares-tras-aprobar-86-farmacos-6526>

La EMA ha confirmado este lunes que los biosimilares aprobados en el territorio de la Unión Europea (UE) “son intercambiables” con los fármacos de referencia u otros equivalentes. La organización que dirige Emer Cooke ha puesto en valor el hecho de que durante los últimos 15 años se hayan aprobado 86 de estas medicinas, que ofrecen a pacientes y profesionales de la salud nuevas opciones terapéuticas frente a enfermedades como el cáncer, la diabetes o la artritis reumatoide.

Lo cierto es que, desde un punto de vista científico, la intercambiabilidad de los medicamentos biosimilares “siempre se ha considerado aceptable y no ha suscitado ninguna preocupación”, recalca la EMA, que sin embargo hasta ahora no había fijado una posición clara al respecto. “Esto se ha convertido en una causa de incertidumbre sobre el uso de estos fármacos en la práctica clínica”, asume el organismo en una declaración sobre los fundamentos que apoyan la intercambiabilidad de biosimilares.

A este respecto, la organización europea ha ratificado, junto a los Directores de las Agencias de Medicamentos (*Heads of Medicines Agencies* o HMA), que los medicamentos de esta naturaleza que hayan sido aprobados en el marco de la Unión Europea “son intercambiables con su fármaco de referencia o con un biosimilar equivalente”.

“Aunque el uso intercambiable de biosimilares ya se practica en muchos Estados miembros, esta posición conjunta armoniza el enfoque de la UE y aporta más claridad a los profesionales de la salud”, subraya la EMA que recuerda que los biosimilares son medicamentos “muy similares a otros de referencia ya aprobados”, de forma que no producen “ningún cambio en el efecto clínico”.

### Biosimilares para enfermedades graves

Según los datos de la EMA, desde 2006 Europa ha aprobado 86 de estos medicamentos, que durante este tiempo han sido “revisados y controlados exhaustivamente”. “La experiencia de la práctica clínica ha demostrado que, en términos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad, son comparables a sus productos de referencia, y por tanto son intercambiables”, reitera la propia Emer Cooke.

“Esto permitirá que más pacientes tengan acceso a los medicamentos biológicos necesarios para tratar enfermedades como el cáncer, la diabetes y las enfermedades reumáticas”, incide la directora de la EMA, que destaca que serán los Estados miembros los que sigan decidiendo qué fármacos se pueden

### Referencia

1.Bruckner T. Missing clinical trial data in Europe. Assessing and comparing the performance and progress of national medicines agencies. *Transparimed*, 3 de octubre de 2022  
<https://www.transparimed.org/single-post/clinical-trial-reporting-eudract>

recetar en cada territorio “y si se permite la sustitución automática en las farmacias”.

**Comentario de Salud y Fármacos:** Sobre esta noticia, una publicación de Infosalus [1] añade que la Asociación Española de Medicamentos Biosimilares (BioSim), a través de su directora Encarna Cruz, celebra la decisión de la EMA: “conscientes de la incertidumbre de los prescriptores en torno a la intercambiabilidad, hemos venido reclamando en numerosas ocasiones un posicionamiento claro desde las administraciones sanitarias tanto a nivel nacional como europeo. Esperamos que esta declaración sea ese empuje tan necesario para que la utilización de biosimilares aumente en nuestro país, superando así nuestras propias estimaciones de ahorro para el SNS y traduciéndose en que más pacientes acceden, y acceden antes, a las terapias idóneas para tratar sus dolencias”.

La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) a través de su presidenta Olga Delgado [2], calificó la decisión de la EMA como “un impulso más al uso de biosimilares, que ofrece mucha confianza, tanto para los médicos como para las propias políticas farmacéuticas. Es una oportunidad para que el intercambio de biosimilares se incorpore a la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos para la Salud, cuyo borrador se espera para finales de 2022”.

Según Delgado esta decisión respalda el trabajo que han venido haciendo los farmacéuticos hospitalarios y es esencial para convencer a todo el personal de salud y a los pacientes de que los biosimilares son medicamentos eficaces y tienen la misma seguridad que los innovadores.

En la declaración conjunta de la EMA y la HMA sobre intercambiabilidad, los expertos de la UE en medicamentos biosimilares (Grupo de Trabajo de Medicamentos Biosimilares o BMWP) y el Grupo de Trabajo de Biosimilares de la HMA explicaron los fundamentos para considerar los biosimilares aprobados en la UE como intercambiables desde una perspectiva científica [3]. Esta declaración fue respaldada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA y el Grupo de Trabajo de Biológicos (BWP) el 22 de julio de 2022 y dice lo siguiente:

- La red reguladora de la UE ha adquirido un profundo conocimiento de los biosimilares tras revisar más de 100 presentaciones de candidatos a biosimilares, y autorizar biosimilares y supervisar su seguridad durante más de 15 años.

- El cambio entre medicamentos biológicos fabricados y comercializados por diferentes empresas se ha convertido en algo habitual en la práctica clínica, lo que demuestra que los biosimilares aprobados por la EMA pueden utilizarse de forma tan segura y eficaz en todas sus indicaciones aprobadas como otros medicamentos biológicos.

- Los biosimilares aprobados han demostrado una eficacia, seguridad e inmunogenicidad comparables a las de sus productos de referencia. Por lo tanto, no se requieren estudios adicionales de cambio sistemático para apoyar la intercambiabilidad a nivel de prescriptor para los biosimilares aprobados por la UE.

Los Estados miembros seguirán decidiendo qué medicamentos biológicos están disponibles para su prescripción en cada territorio y si se permite la sustitución automática (la práctica de dispensar un medicamento en lugar de otro sin consultar al prescriptor) a nivel de farmacia.

### La EMA inicia un piloto para aumentar el apoyo a los investigadores académicos y no comerciales de medicamentos de terapia avanzada

AEMPS, 3 de octubre de 2022

<https://www.aemps.gob.es/informa/la-ema-inicia-un-piloto-para-aumentar-el-apoyo-a-los-investigadores-academicos-y-no-comerciales-de-medicamentos-de-terapia-avanzada/>

- El objetivo de esta actividad se centra en el desarrollo de medicamentos de terapia avanzada que puedan ofrecer a los pacientes tratamientos innovadores
- La AEMPS es una de las autoridades nacionales competentes implicadas en el piloto
- Los participantes en este piloto serán medicamentos de terapia avanzada orientados a necesidades clínicas no cubiertas

La Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) ha puesto en marcha un proyecto piloto para ayudar a cerrar la brecha entre la investigación básica y la obtención de medicamentos, los cuales podrían suponer una mejora en la vida de los pacientes del Espacio Económico Europeo (EEE). El piloto está abierto a promotores pertenecientes al mundo académico y a organizaciones no comerciales que desarrollan medicamentos de terapia avanzada. Estos medicamentos de uso humano se basan en genes, tejidos o células y podrían ofrecer a los pacientes tratamientos innovadores.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), como autoridad nacional competente implicada en el piloto, ofrecerá apoyo regulatorio e información adicional a través de su Oficina de apoyo a la innovación y conocimiento sobre medicamentos (Oficina de innovación) a todos los promotores interesados.

El piloto se centrará en las necesidades de los investigadores académicos no comerciales, que son los contribuyentes más destacados en el desarrollo de medicamentos de terapia avanzada y de dispositivos de diagnóstico y dispensación, aunque la evidencia ha demostrado que explorar los requisitos regulatorios les puede suponer un reto.

### Referencias

1. BioSim aplaude la declaración de la EMA y la HMA sobre la intercambiabilidad de medicamentos biosimilares. Infosalus, 20 de septiembre de 2022. Disponible en: <https://www.infosalus.com/farmacia/noticia-biosim-aplaude-declaracion-ema-hma-intercambiabilidad-medicamentos-biosimilares-20220920105613.html>
2. Isabel Martín, Clara Hernández. Redacción Médica. El intercambio de biosimilares, pilar en la Ley de Garantías antes de 2023. Redacción Médica, 28 de septiembre de 2022. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/farmacia-hospitalaria/el-intercambio-de-biosimilares-pilar-en-la-ley-de-garantias-antes-de-2023-5087>
3. Generics and Biosimilars Initiative (GABI). La EMA pide la intercambiabilidad de los biosimilares en toda la UE economía, 23 de septiembre de 2022 <https://gabionline.net/es/biosimilares/general/la-ema-pide-la-intercambiabilidad-de-los-biosimilares-en-toda-la-ue>

En el transcurso de esta actividad, la EMA ofrecerá apoyo regulatorio a un máximo de cinco medicamentos de terapia avanzada previamente seleccionados, los cuales estarán orientados a necesidades clínicas no cubiertas y desarrollados únicamente por promotores académicos y no comerciales de Europa.

El proyecto piloto guiará a los participantes a lo largo del proceso regulatorio, con el propósito de optimizar el desarrollo de los medicamentos de terapia avanzada, desde el principio, comenzando por las normas de correcta fabricación, hasta el planteamiento de estudios clínicos que cumplan con los estándares regulatorios.

El primer participante del piloto ya ha sido seleccionado; el medicamento se denomina ARI-0001, un receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés) basado en las propias células T de los pacientes y desarrollado por el Hospital Clínic de Barcelona. En diciembre de 2021 se le otorgó al producto la elegibilidad según el esquema PRIME, un sistema diseñado por la EMA para apoyar el desarrollo de medicamentos cuyo objetivo es una necesidad médica no cubierta.

Es importante destacar que no se añadirá al piloto ninguna herramienta regulatoria nueva. El objetivo del piloto es valorar qué herramienta regulatoria o apoyo adicional podría ser necesario añadir, con el fin de optimizar el número de medicamentos de terapia avanzada que llegan a los pacientes en el Espacio Económico Europeo. Asimismo, el piloto busca la mejora de la comunicación entre interlocutores y el apoyo a los investigadores académicos.

Los participantes del piloto se beneficiarán de la máxima flexibilidad regulatoria a su alcance y diferentes medidas de apoyo al desarrollo de dichos productos, como son la reducción o exención del pago de tasas. El progreso se irá evaluando y se



espera que los resultados iniciales del piloto estén disponibles dentro de 3 o 4 años. Al finalizar el piloto, se publicará un informe y es probable que se realice un workshop con todos los grupos de interés involucrados, con el fin de poner en común los aprendizajes obtenidos durante el piloto.

Los investigadores interesados pueden contactar con la EMA a través del correo [advancedtherapies@ema.europa.eu](mailto:advancedtherapies@ema.europa.eu). Todos aquellos investigadores que deseen contactar con la AEMPS deben hacerlo a través de la Oficina de innovación de la AEMPS utilizando el siguiente correo: [innov\\_spain@aemps.es](mailto:innov_spain@aemps.es).

## Grupos farmacéuticos del Reino Unido rechazan la venta libre de oxibutinina

*Salud y Fármacos*

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Regulatoras 2022; 25(4)*

**Tags: Maxwelia, seguridad de la oxibutinina, pasar de medicamento de venta con receta a de venta libre, MHRA, vejiga hiperactiva**

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) propuso en abril de 2022 que los comprimidos de Aquiette 2,5 mg (clorhidrato de oxibutinina; Maxwellia) para tratar la vejiga hiperactiva en las mujeres de entre 18 y 65 años que no responden al entrenamiento de la vejiga se pudieran vender sin receta, y lanzó una consulta pública. Las organizaciones farmacéuticas han dicho que antes de hacer el cambio hay que conocer mejor sus efectos secundarios [1].

La Real Sociedad Farmacéutica (Royal Pharmaceutical Society RPS) dijo que no creía que la oxibutinina fuera adecuada para pasar de ser un medicamento de venta con receta a un medicamento de venta libre porque hay evidencia de que la oxibutinina se asocia a "daños cerebrales, deterioro cognitivo, avance de demencia y mayor mortalidad" [1]. Es más, un documento de junio de 2021 concluyó que la oxibutinina cumplía los criterios de relación causal con el desarrollo de la demencia y que, en el caso de la vejiga hiperactiva, siempre que fuera posible se debían utilizar otros medicamentos alternativos [2].

La RPS también destacó que los criterios de inclusión y la revisión del tratamiento con Aquiette no se ajustaban ni a las recomendaciones del Formulario Nacional Británico (BNF) ni a The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) para el tratamiento de la incontinencia urinaria. "Tanto el BNF como el NICE recomiendan que, antes de iniciar cualquier tratamiento farmacológico, se realice un análisis de orina para detectar la presencia de infecciones o sangre en la orina, con el fin de ayudar a identificar las causas subyacentes" [1]. Si no se toman estas precauciones, se puede atrasar el diagnóstico de otros problemas de salud, pudiendo tener consecuencias graves.

El Foro de Farmacia de Irlanda del Norte (Pharmacy Forum of Northern Ireland PFNI), que lidera a los profesionales farmacéuticos en Irlanda del Norte, también se manifestó "en contra" y dijo que: "Los peligros de los efectos secundarios anticolinérgicos de Aquiette, especialmente en las mujeres mayores o en las que corren el riesgo de sufrir un rápido deterioro cognitivo, están bien documentados [1].

En cambio, la Asociación de Propietarios de Gran Bretaña (PAGB), que representa a los fabricantes de medicamentos de marca sin receta médica, dijo que apoyaba las propuestas debido al "perfil de seguridad bien establecido" del medicamento... "La consulta muestra que estos riesgos fueron mitigados a través del [resumen de las características del producto], incluyendo contraindicaciones, advertencias e indicaciones/restricciones de uso. Por lo tanto, se minimizan los riesgos incrementales asociados al suministro del producto... Ampliar la gama de medicamentos disponibles para comprar sin receta, cuando sea apropiado, ayuda a capacitar a más personas para el autocuidado, dándoles un acceso más rápido y fácil a los medicamentos eficaces" y ahorra dinero al NHS [1].

### Fuente original

1. Robinson J. Oxybutynin is not suitable as over-the-counter medicine, say pharmacy bodies. *The Pharmaceutical Journal*, PJ, 2022, 309, 309(7966)::DOI:10.1211/PJ.2022.1.159752 <https://pharmaceutical-journal.com/article/news/oxybutynin-not-suitable-as-over-the-counter-medicine-say-pharmacy-bodies>

### Referencia

2. Bell, B, Avery, A, Bishara, D, Coupland, C, Ashcroft, D, Orrell, M. Anticholinergic drugs and risk of dementia: Time for action?. *Pharmacol Res Perspect*. 2021; 9:e00793. <https://doi.org/10.1002/prp2.793>

## La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos para la Salud del Reino Unido (MHRA) adopta un nuevo código de prácticas sobre los conflictos de interés de sus asesores independientes

*(MHRA launches new conflicts of interest code of practice for independent advisors)*

*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 8 de septiembre, 2022*

<https://www.gov.uk/government/news/mhra-launches-new-conflicts-of-interest-code-of-practice-for-independent-advisors>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Regulatoras 2022; 25(4)*

**Tags: MHRA, Reino Unido, conflictos de interés, comités consultivos de expertos, transparencia, independencia, agencias incluyentes, industria farmacéutica, industria de dispositivos médicos, compañías de biotecnología, gestión de conflictos de interés, conceptos imparciales.**

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos para la Salud del Reino Unido (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* o MHRA) anunció un código de práctica

nuevo y único para todos sus comités de asesores científicos, con el fin de garantizar que son independientes e imparciales, y que los procesos para gestionar sus posibles conflictos de interés son sólidos, coherentes y están claros para todos.

La emisión del nuevo código de prácticas se produce tras una consulta pública de seis semanas, que se lanzó en respuesta a una recomendación clave de la Revisión Independiente sobre la

## Seguridad de Medicamentos y Dispositivos Médicos

(*Independent Medicines and Medical Devices Safety Review*) que decía que la MHRA debía reconsiderar la forma en que identifica y gestiona los posibles conflictos de interés de los miembros de sus comités de asesores expertos [1,2]. Entre éstos se encuentra la Comisión de Medicamentos de Uso Humano (*Commission on Human Medicines* o CHM) y sus grupos de asesores expertos.

Las nuevas disposiciones contribuirán a garantizar que la MHRA sea un regulador independiente, transparente e incluyente. Éstas también apoyarán el compromiso de la Agencia de prestar mayor atención a las perspectivas de los que tienen experiencias personales relacionadas cuando tomen decisiones regulatorias.

Otras medidas son:

- Está prohibido que los miembros de los comités consultivos tengan intereses personales en industrias relevantes para el trabajo de ese comité, como la farmacéutica, la de dispositivos médicos y/o la de biotecnología
- Se aclara la forma en que se gestionará cualquier conflicto de interés que surja como resultado de la participación de los pacientes en los debates con los comités de asesores y los grupos de trabajo.

**El Dr. Glenn Wells, Director de Colaboraciones de la MHRA, dijo:**

- Los comités independientes que asesoran a la MHRA aportan conocimientos y experiencia a nuestra toma de decisiones en materia de reglamentación, de modo que podamos estar seguros de que estamos tomando las decisiones correctas para los pacientes y el público.
- En reconocimiento de este papel determinante, estamos fortaleciendo el código de prácticas de todos los comités de asesores independientes para que el público confíe plenamente en que aquellos que convocamos para que aporten sus opiniones de expertos son imparciales.
- Esto también significa garantizar que las personas que se convocan para participar en las reuniones de los comités tienen experiencia relevante en los temas que se analizan, ya sean pacientes, familiares o cuidadores, para que aporten a los debates que se llevan a cabo.

Las disposiciones nuevas se adoptarán a partir del 8 de septiembre de 2022.

**Notas para los editores**

1. El código de prácticas nuevo se encuentra en el sitio web de la MHRA junto con la respuesta del gobierno a la consulta pública [1].
2. La MHRA es responsable de regular todos los medicamentos y productos para la salud en el Reino Unido, garantizando que funcionan y son seguros. Todo nuestro trabajo se sustenta en hechos y análisis sólidos, para garantizar que los beneficios justifican cualquier riesgo.

3. La MHRA es una agencia ejecutiva del Departamento de Salud y Asistencia Social.
4. La MHRA recibe el asesoramiento experto e imparcial de una serie de comités de asesores, entre los que se encuentran:
  - La Comisión de Medicamentos Humanos (*Commission on Human Medicines* o CHM), que asesora a la MHRA sobre la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos,
  - El Comité Asesor de Expertos en Dispositivos (*Devices Expert Advisory Committee* o DEAC) y sus sucesores, que asesora a la MHRA sobre una amplia gama de aspectos relacionados con la introducción y el uso seguro de los dispositivos médicos,
  - La Comisión de Farmacopea Británica (*British Pharmacopoeia Commission* o BPC), que proporciona normas oficiales para los productos farmacéuticos y los medicamentos,
  - Comité Asesor de Medicamentos a Base de Plantas (*Herbal Medicines Advisory Committee* o HMAC), que asesora a la MHRA sobre la seguridad y la calidad de los medicamentos a base de plantas para uso humano,
  - Consejo Asesor para el Registro de Productos Homeopáticos (*Advisory Board for Registration of Homeopathic Products* o ABRHP), que asesora a la MHRA sobre la seguridad y la calidad en relación con cualquier medicamento homeopático de uso humano,
  - El Comité Directivo del Banco de Células Madre del Reino Unido (*UK Stem Cell Bank Steering Committee* o UKSCBSC), que supervisa las actividades del Banco de Células Madre del Reino Unido y la investigación que se realiza en el Reino Unido con líneas de células madre embrionarias humanas establecidas, tanto si provienen del banco como de otros lugares.
  - El Panel de Revisión, que lleva a cabo revisiones reglamentarias y no reglamentarias de las propuestas, decisiones y decisiones provisionales adoptadas por la MHRA.

**Referencias**

1. *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency y Commission on Human Medicines*. Consultation on a new Code of Practice for the Expert Advisory Committees. 12 de abril de 2022. Consultado el 21 de noviembre de 2022. <https://www.gov.uk/government/consultations/consultation-on-a-new-code-of-practice-for-the-expert-advisory-committees>
2. *Department of Health and Social Care*. Independent Medicines and Medical Devices Safety Review report. 8 de julio de 2020. Consultado el 21 de noviembre de 2022. <https://www.gov.uk/government/publications/independent-medicines-and-medical-devices-safety-review-report>



## EE UU y Canadá

### ¿En qué se basó Health Canada para aprobar OxyContin en 1996? Un análisis retrospectivo de datos regulatorios

(On what basis did Health Canada approve OxyContin in 1996? A retrospective analysis of regulatory data)

J. Pappin, I. Bavli, M. Herder

*Clin Trials*, 2022 Oct;19(5):584-590. DOI: [10.1177/17407745221108436](https://doi.org/10.1177/17407745221108436)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(4)*

**Tags: sobredosis, crisis de opioides, abuso de opioides, transparencia en los datos, decisiones de las agencias reguladoras, Purdue Pharma, oxicodona, aprobación de medicamentos, ensayos clínicos no publicados, sesgo de publicación**

#### Resumen

La comercialización y venta de oxicodona (OxyContin) por Purdue Pharma ha generado mucha atención jurídica y política por su rol central en la actual crisis por las sobredosis de opioides. Sin embargo, se sabe poco sobre cómo los organismos reguladores, como Health Canada aprobaron el OxyContin en 1996.

Realizamos un análisis retrospectivo de los documentos que Purdue Pharma entregó a Health Canada, para ello usamos una base de datos en línea que contiene información relativa a la seguridad y la eficacia de los medicamentos, incluyendo los ensayos clínicos publicados y no publicados.

Ninguno de los ensayos patrocinados por Purdue Pharma evaluaba seriamente los riesgos de abuso o adicción del OxyContin. Los ensayos fueron cortos (la duración máxima fue

24 días) y sólo evaluaron la seguridad y la eficacia para un intervalo de administración de 12 horas. Además, los dos ensayos clínicos que mencionaban explícitamente (aunque no lo evaluaban) el riesgo de uso indebido, no se publicaron, por lo que no está claro como Health Canada concluyó que no había riesgo de uso indebido.

En nuestra opinión, estos resultados manifiestan la necesidad de transparencia, no sólo de los datos de los ensayos clínicos, sino también de la interpretación que hace el organismo regulador, algo que actualmente en Canadá no se hace. Además, cuestionan por qué no se ha analizado más el papel de Health Canada en la crisis de sobredosis, incluso en el contexto de litigios recientes relacionados al OxyContin.

Puede leer el artículo completo (en inglés) en el siguiente enlace: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/17407745221108436#:~:text=Our%20retrospective%20analysis%20of%20the%20data%20tendered%20by%20Purdue%20in,related%20chronic%20pain%20was%20weak.>

### Califf y los ensayos clínicos de un solo brazo

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(4)*

**Tags: aprobación acelerada, ensayos clínicos de brazo único, comisionado de la FDA, enfermedades raras, opciones terapéuticas**

Según informa FierceBiotech [1], Robert Califf se resiste a limitar el uso de ensayos de brazo único para la aprobación acelerada de los medicamentos, pues cree que en algunas circunstancias son necesarios. A continuación, un breve resumen de la noticia.

El zar del cáncer de la FDA, Richard Pazur quiere limitar el uso de los ensayos de brazo único para conseguir la aprobación acelerada de nuevos oncológicos. Califf respalda la idea de requerir ensayos clínicos con varios brazos, pero también indicó que en algunos casos pueden ser útiles, por ejemplo, cuando se trata de enfermedades raras, y afirmó que la situación es muy diferente cuando hay opciones terapéuticas.

Estos cambios regulatorios no agradan a la industria biotecnológica, que dice que las reformas al proceso de aprobación por la vía acelerada pondrían en peligro la innovación y la velocidad a la que los nuevos medicamentos podrían llegar a los pacientes.

El uso de la vía de aprobación acelerada se inició a principios de los años 90 para impulsar el desarrollo de tratamientos para el VIH, pero en la última década, más o menos, se ha utilizado principalmente para comercializar oncológicos. Según un informe, entre 2010 y 2020, el 85% de las aprobaciones aceleradas fueron para indicaciones oncológicas.

Califf señaló que hay "miles" de enfermedades raras sin tratamiento eficaz, además de enfermedades crónicas para las que podríamos tener mejores tratamientos y para las que las vías aceleradas tienen sentido siempre que podamos obtener la respuesta definitiva, rápidamente en la fase posterior a su comercialización".

#### Documento Fuente

1. Bayer M. FDA's Califf backs limited use of single-arm trials, but says regulatory pathways for some cancers should 'move into a new phase'. FierceBiotech, 29 de julio de 2022 <https://www.fiercebiotech.com/biotech/fdas-califf-says-many-cases-regulatory-pathways-cancer-should-move-new-phase>

**Nuevo borrador de guía de la FDA para proteger a los niños que participan en ensayos clínicos***(New FDA draft guidance aims to protect children who participate in clinical trials)*

FDA, 23 de septiembre de 2022

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/new-fda-draft-guidance-aims-protect-children-who-participate-clinical-trials>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022; 25(4)***Tags: ECa en pediatría, población vulnerable, normativa de la FDA**

Hoy, la FDA ha emitido un borrador de guía que, una vez finalizado, ofrecerá la perspectiva de la agencia sobre las consideraciones éticas que hay que tener en cuenta para incluir y proteger a los niños en los ensayos clínicos. El borrador de la guía tiene como objetivo ayudar a la industria, los patrocinadores y las juntas de revisión institucional (IRB) que quieran inscribir a niños en investigaciones clínicas con medicamentos, productos biológicos y dispositivos médicos [nota de Salud y Fármacos: en otros países incluyendo todos los de América Latina los IRBs se conocen como Comités de Ética de la Investigación CEI].

Dionna Green, M.D., directora de la Oficina de Terapias Pediátricas de la FDA dijo: “Los niños necesitan tener acceso a productos médicos seguros y eficaces y los profesionales de la salud necesitan datos para tomar decisiones basadas en evidencia cuando tratan a los niños. Sin embargo, los niños son población vulnerable y no pueden dar su consentimiento, por lo que hay que ofrecerles garantías adicionales cuando participan en una investigación clínica. La mejor manera de ofrecer opciones seguras y efectivas de tratamiento a los niños es incluyéndolos en la investigación clínica, y darles garantías adicionales de que se les va a proteger durante los ensayos clínicos”.

Históricamente, los niños no han participado en los ensayos clínicos por tener la percepción errónea de que se les protegía al excluirlos de la investigación. Esto dio lugar a que muchas de las fichas técnicas de medicamentos, productos biológicos y dispositivos médicos, aprobados o autorizados por la FDA, carecieran de información específica sobre su uso en pediatría. Si el medicamento era el mejor tratamiento disponible para el niño, el médico no tenía más remedio que utilizar un producto cuya seguridad y eficacia en los niños no había sido analizada por la FDA. Ha quedado claro que los niños pueden estar mejor protegidos si se les incluye en una investigación clínica.

El borrador de la guía, “Consideraciones éticas para investigaciones clínicas con productos médicos que involucran a niños” (*Ethical Considerations for Clinical Investigations of Medical Products Involving Children [1]*), describe el marco ético para proteger a los niños en la investigación clínica, e incluye consideraciones de riesgo y beneficio. El borrador de la guía describe y explica los conceptos fundamentales del marco ético que los IRB, los patrocinadores y la industria deben tener

en cuenta al revisar o realizar ensayos clínicos con niños, incluyendo:

- Necesidad científica de realizar una investigación clínica en niños
- Categorías de riesgo de las intervenciones o procedimientos que no parece que vayan a beneficiar directamente al niño
- Cómo evaluar si una intervención o procedimiento ofrece una posibilidad de beneficio directo para el niño
- Evaluación del riesgo de intervenciones o procedimientos con posibilidades de aportar un beneficio directo
- Análisis de los componentes de riesgos de las intervenciones o procedimientos
- Posibilidad de revisión, en virtud de una disposición reglamentaria, de investigaciones que de otro modo no pueden ser aprobadas por un IRB
- Permiso de los padres o tutores y asentimiento del niño

El público puede aportar comentarios sobre el borrador de la guía. Todos los comentarios se deben enviar en un periodo de 90 días para garantizar que la agencia los tenga en consideración al finalizar el borrador de la guía. La FDA mantiene su compromiso de proteger a los niños en los ensayos clínicos y garantizar la seguridad y eficacia de los productos médicos para niños.

La guía fue desarrollada por la Oficina de Terapia Pediátrica de la FDA con contribuciones del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos, el Centro de Evaluación e Investigación Biológica y el Centro de Dispositivos y Salud Radiológica.

**Referencia**

1. Para acceder al borrador de la guía *Ethical considerations for clinical investigations of medical products involving children. Draft Guidance for industry, sponsors, and IRBs*, September 2022, puede ir al siguiente enlace <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/ethical-considerations-clinical-investigations-medical-products-involving-children>

## La FDA toma medidas para armonizar aún más las regulaciones de investigación clínica con la regla común del HHS (FDA takes steps to further harmonize clinical research regulations with HHS Common Rule)

Hilary Marston, M.D., M.P.H., Directora Médica, y Ann Meeker-O'Connell, M.S., Directora de la Oficina de Política Clínica  
FDA, 6 de octubre de 2022

<https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/fda-takes-steps-further-harmonize-clinical-research-regulations-hhs-common-rule>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25(4)

**Tags: Common Rule, CEI centralizado, supervisión de la investigación clínica, armonización de la norma común, supervisión ECA, acelerar la investigación**

Los ensayos clínicos juegan un papel crucial en el avance de la ciencia y apoyan el desarrollo de nuevos insumos médicos para abordar las necesidades no cubiertas de los pacientes. Contar con datos confiables sobre la seguridad y la eficacia de un producto médico procedente de ensayos bien diseñados es fundamental para que la FDA decida sobre los beneficios y riesgos de un producto. En general, los ensayos clínicos, en particular los ensayos de etapas avanzadas, que inscriben a participantes que reflejan una gran diversidad de poblaciones de pacientes ayudarán a que los hallazgos de los ensayos clínicos se puedan aplicar a poblaciones de pacientes más amplias, y a maximizar el impacto de los productos autorizados o aprobados por la FDA en la salud pública.

Estos ensayos clínicos solo son posibles gracias a las personas que se ofrecen como voluntarias para ayudar a encontrar nuevos productos para tratar, prevenir o diagnosticar problemas médicos específicos. La FDA se compromete a proteger a los participantes en los ensayos clínicos y a ayudar a garantizar que los que realizan investigación clínica inscriban a una gran variedad de participantes, quiénes deben recibir información relevante y accesible sobre su participación. Con estos objetivos en mente, abordamos la modernización de la supervisión de la investigación clínica por parte de la FDA y la armonización con la Norma Común (Common Rule) del Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) de los EE UU [1], para lograr que los ensayos clínicos sean más eficientes y mejorar la información para los posibles participantes. La Norma Común es un conjunto de normas federales que protegen a las personas que participan en la investigación

### Modernización y mejora de la supervisión de la investigación clínica

Recientemente, la agencia publicó dos normas que demuestran que hemos logrado avances significativos en el proceso de armonizar nuestras regulaciones de protección de sujetos humanos con la Norma Común del HHS para el tipo de investigación que supervisa la FDA y en consonancia con nuestros otros requisitos legales.

La primera norma propuesta, Juntas de Revisión Institucional: Investigación cooperativa (*Institutional Review Boards: Cooperative Research*) [2], generalmente requeriría el uso de una sola Junta de Revisión Institucional (IRB o CEI en otros países) para los estudios clínicos que se implementen en múltiples instituciones (centros de investigación). Esto puede reducir la carga administrativa para los investigadores clínicos y los IRB, y permitir que la investigación comience antes sin comprometer la seguridad de las personas que participan en los ensayos clínicos. Esta mejora, si se concluye como se propone, debería resultar en investigación más eficiente y en el desarrollo de insumos

médicos para contribuir a satisfacer las necesidades críticas de nuevas opciones de tratamiento de los pacientes de manera más eficiente.

Decidir si participar en un ensayo clínico puede ser difícil. La segunda norma propuesta, Protección de Sujetos Humanos y Juntas de Revisión Institucional (*Protection of Human Subjects and Institutional Review Boards*) [3], mejoraría el proceso de consentimiento informado para las personas que consideran participar en ensayos clínicos, les ayudaría a decidir si deben participar en el ensayo. Revisaría los requisitos relacionados con el contenido, la organización y la presentación de la información en el formulario de consentimiento informado, y exigiría que la información clave con mayor probabilidad de ayudar a un posible participante a entender el estudio se presente primero, antes que otra información sobre el estudio. Estos cambios deberían facilitar debates importantes entre un posible participante en un ensayo clínico y su proveedor de atención médica u otro asesor de confianza sobre si una investigación clínica específica es una opción adecuada. También esperamos que esto aumente la participación en la investigación clínica, impulsando nuestros esfuerzos para garantizar que los ensayos clínicos reflejen la diversidad de poblaciones de pacientes y que estas poblaciones de pacientes se sientan comprometidas con la comunidad de investigación clínica.

Estas propuestas de normativa se han publicado y están abiertas a recibir comentarios del público hasta el 28 de noviembre de 2022. La agencia espera recibir comentarios y aportes de las partes interesadas y tomará en consideración todos los comentarios, mientras trabajamos en finalizar las normas y continuar modernizando la supervisión de la investigación clínica.

Actualmente, también estamos finalizando una norma propuesta anteriormente, Exención o Alteración del Consentimiento Informado de la Junta de Revisión Institucional para Investigaciones Clínicas de Riesgo Mínimo (*Institutional Review Board Waiver or Alteration of Informed Consent for Minimal Risk Clinical Investigations*) [4]. Esta norma también es parte de nuestro esfuerzo por armonizar con la Norma Común y, si se finaliza como se propone, tiene como objetivo ayudar a permitir ciertas investigaciones clínicas de riesgo mínimo para las cuales se renuncia al requisito de consentimiento informado o se renuncian o modifican ciertos elementos del consentimiento informado.

### El futuro de la supervisión de la investigación clínica

En el futuro, la FDA continuará trabajando con socios federales y partes interesadas en la investigación clínica en el esfuerzos de armonización de los aspectos relacionados con la protección de los participantes en los ensayos clínicos. En términos más generales, la colaboración efectiva entre la comunidad de investigación clínica es clave para mejorar el diseño y la realización de ensayos clínicos que proporcionen evidencia

científica sólida, que es necesaria para promover nuevas opciones de tratamiento para los pacientes. El apoyo a la modernización de los ensayos clínicos y la protección de los participantes en los ensayos clínicos seguirán estando a la vanguardia de la supervisión de la investigación clínica por parte de la FDA.

#### Referencias

1. HHS. Revised Common Rule. <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/regulations/finalized-revisions-common-rule/index.html>
2. Federal Register. Institutional Review Boards: Cooperative Research, 29 de septiembre de 2022 <https://www.federalregister.gov/documents/2022/09/28/2022-21089/institutional-review-boards-cooperative-research>
3. Federal Register. Protection of Human Subjects and Institutional Review Boards, 29 de septiembre de 2022 <https://www.federalregister.gov/documents/2022/09/28/2022-21088/protection-of-human-subjects-and-institutional-review-boards>
4. Federal Register. Institutional Review Board Waiver or Alteration of Informed Consent for Minimal Risk Clinical Investigations, 15 de noviembre de 2018 <https://www.federalregister.gov/documents/2018/11/15/2018-24822/institutional-review-board-waiver-or-alteration-of-informed-consent-for-minimal-risk-clinical>

**Nota de Salud y Fármacos:** Una nota publicada en Regulatory News [1] añade la siguiente información sobre los cambios a la protección de los seres humanos:

“La FDA también añadiría elementos básicos y adicionales del consentimiento informado, como exigir:

- Una descripción de la forma en que la información o los bioespecímenes se pueden utilizar o se pueden compartir para futuras investigaciones.
- Una declaración de que la información privada o los bioespecímenes recogidos durante la investigación se pueden utilizar con fines comerciales, y una nota sobre si el sujeto de investigación participaría en los beneficios.
- Una declaración sobre si los resultados clínicamente relevantes serán revelados a los sujetos del estudio y bajo qué circunstancias.
- Una notificación de si la investigación implica la secuenciación del genoma completo (para la investigación con bioespecímenes).

La norma propuesta también pretende eliminar el requisito de que, en determinadas circunstancias, los CEI realicen una "revisión continua" de la investigación. La eliminación de la revisión continua de la investigación se aplicaría a la investigación que ha avanzado hasta el punto de que sólo implica el análisis de datos (incluido el análisis de información privada identificable o bioespecímenes), y/o el acceso a los datos clínicos de seguimiento de los procedimientos a los que se someterían los sujetos como parte de la atención clínica. "En estas circunstancias, la FDA considera que la exigencia de una revisión continua no proporcionaría en general una mayor protección a los sujetos humanos y, por tanto, no sería necesaria", escribió la agencia en la norma propuesta.

La norma propuesta también revisaría la normativa de la FDA sobre exenciones para los dispositivos en investigación, aclararía y actualizaría los requisitos de presentación de informes de avance para las investigaciones clínicas con dispositivos. En la actualidad, los investigadores deben presentar informes de avance al patrocinador, al monitor y al CEI a intervalos regulares, al menos anualmente. Según la norma propuesta, los investigadores no tendrían que presentar informes de avance al CEI si no se requiere la revisión continua de la investigación por parte del CEI.

Además, los patrocinadores no tendrían que presentar informes de avance al CEI si no se requiere la revisión continua de la investigación. Sin embargo, los patrocinadores tendrían que seguir presentando informes periódicos de progreso a la FDA, al menos una vez al año, independientemente de si hay una revisión continua del CEI. "La FDA propone mantener este requisito de presentación de informes para la supervisión continua de las investigaciones que requieren la presentación de una solicitud de dispositivo en investigación para garantizar que la Agencia reciba información sobre la investigación relacionada con el dispositivo", escribió la agencia.

En una segunda propuesta de norma, la FDA pretende armonizar sus requisitos de investigación cooperativa con los de la norma común, que exige un único proceso de revisión por parte de los CEI para las investigaciones realizadas en varios centros de Estados Unidos, con algunas excepciones. La FDA propone su propio conjunto de excepciones al requisito de un único CEI para la investigación cooperativa, entre ellas:

- Investigación cooperativa en la que la ley exige más de una revisión por parte de un CEI.
- La investigación cooperativa que implique un producto médico altamente especializado y regulado por la FDA que requiera una experiencia única en los diferentes lugares.
- Investigación cooperativa sobre medicamentos que están exentos de las regulaciones de medicamentos nuevos en investigación (IND).
- La investigación cooperativa sobre productos sanitarios que cumpla los requisitos abreviados o los requisitos de las investigaciones exentas.

‘La FDA cree que, en muchas situaciones, la revisión obligatoria por parte de un solo CEI para las investigaciones clínicas multiinstitucionales agilizaría el proceso de revisión y aumentaría la eficiencia para la supervisión de las investigaciones clínicas sin comprometer la protección de los sujetos humanos. El aumento de la eficiencia puede facilitar el inicio más rápido de las investigaciones clínicas que apoyan el desarrollo de nuevos productos médicos en beneficio de la salud pública’, escribió la agencia.

La agencia solicita que los comentarios públicos sobre las normas propuestas se presenten en un plazo de 60 días a partir de su publicación en el Registro Federal.



**Referencia**

I. Schneider ME. FDA seek to harmonize human subject protections with revised Common Rule. Regulatory News, 27 de septiembre de

2022 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/9/fda-seek-to-harmonize-human-subject-protections-wi>

**La inquietante trayectoria de la vasopresina: las consecuencias de conceder la exclusividad comercial a medicamentos no aprobados** (*the vexing voyage of vasopressin: The consequences of granting market exclusivity to unapproved drugs*)

Liam Bendicksen, Aaron S. Kesselheim, Benjamin N. Rome

*Chest Journal* 2022; 162 (2): 433-435,

<https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.02.048>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Propiedad Intelectual* 2022;25(4)

**Tags: regulación, abuso de la industria, Par Pharmaceutical, Unapproved Drugs Initiative, patentes débiles**

Mientras la pandemia de covid-19 hacía estragos en 2020, la vasopresina, un medicamento centenario para tratar a los pacientes con enfermedades críticas acompañadas de shock por excesiva vasodilatación, se encontraba entre los 10 fármacos hospitalarios más caros. ¿Por qué los hospitales y el sistema salud estadounidense pagó tanto por este fármaco? Porque la FDA no aprobó formalmente la vasopresina hasta abril de 2014, y Par Pharmaceutical aprovechó la aprobación de su medicamento para dominar el mercado y aumentar el precio del fármaco en un 5.400% entre 2010 y 2020. La aprobación de la vasopresina formó parte de la Iniciativa de Medicamentos no

Aprobados de la FDA (*FDA's Unapproved Drugs Initiative UDI*), un esfuerzo por regular los productos que han permanecido en el mercado desde antes de que el Congreso concediera la autoridad para evaluar la seguridad y la eficacia de los medicamentos a la FDA. La historia de la vasopresina alerta sobre los peligros de conceder la exclusividad comercial como incentivo regulador, ejemplifica las consecuencias de la debilidad de las normas sobre patentes de medicamentos en EE UU y pone de manifiesto la necesidad de reformar la UDI.

Puede leer el artículo completo en inglés en el enlace que aparece en el encabezado

**Validación por parte de la FDA de los criterios indirectos de valoración en oncología: 2005-2022**

(*FDA validation of surrogate endpoints in oncology: 2005-2022*)

A. Walia, A. Haslam, V. Prasad

*J Cancer Policy*, 2022 Sep 22;34:100364. doi: 10.1016/j.jcpo.2022.100364. Epub ahead of print. PMID: 36155118.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36155118/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2022; 25(4)

**Tags: criterios indirectos de valoración, medidas subrogadas, validación de los criterios indirectos de valoración, validación medidas subrogadas.**

**Puntos Importantes**

- Desde 2002, la FDA ha estado realizando estudios limitados para validar los criterios indirectos de valoración que se utilizan en los ensayos clínicos.
- Solo un análisis de la FDA encontró una fuerte correlación entre un criterio de indirecto de valoración y la supervivencia general.
- A menos que se validen sólidamente, los criterios indirectos de valoración se deben usar con precaución.

**Resumen**

**Introducción.** El número de medicamentos oncológicos aprobados por la FDA de EE UU en base a criterios indirectos de valoración está aumentando. Sin embargo, muchos criterios indirectos no han demostrado estar correlacionados con resultados clínicamente significativos como la supervivencia general.

**Métodos.** Revisamos los análisis de los criterios indirectos de valoración que la FDA ha publicado entre 2005 y 2022. Los datos obtenidos incluyeron el número de ensayos clínicos

incluidos en cada análisis, las asociaciones de los criterios indirectos de valoración con la supervivencia general u otros criterios indirectos de valoración, y la interpretación que hacían los autores de estas asociaciones.

**Resultados.** De los 15 análisis de medidas indirectas realizados por la FDA, solo uno demostró una fuerte correlación entre las medidas de indirectas y la supervivencia general. El 87 % solo incluyó ensayos clínicos presentados a la FDA, y todos se publicaron a partir de 2014.

**Discusión.** La gran mayoría de los análisis que ha hecho la FDA de los criterios indirectos de valoración no detectaron correlaciones sólidas entre los criterios indirectos y la supervivencia general, lo que genera preocupación sobre el uso de tales resultados como criterios de valoración en los ensayos clínicos. Como la mayoría de los estudios se basaron en datos limitados, se requiere más investigación para evaluar la verdadera validez de los resultados cuando se utilizan criterios indirectos de valoración.

**Resumen para las políticas.** Los medicamentos aprobados con criterios indirectos que no están asociados con resultados clínicamente significativos pueden causar un daño grave a los pacientes. Hasta que se validen los criterios indirectos de resultados de forma exhaustiva y sólida, se deben usar con precaución para decidir la aprobación de medicamentos.

## Una auditoría de las cartas de advertencia que la FDA envió a patrocinadores, comités de ética en investigación e investigadores clínicos durante un período de seis años

Unnati Saxena, Debdipta Bose, Shruti Saha, Nithya J Gogtay, Urmila M Thatte

*Indian Journal of Medical Ethics*, 10 de diciembre de 2021. DOI: <https://doi.org/10.20529/IJME.2021.094>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Regulatoras 2022; 25(4)*

**Tags:** cartas regulatorias a CEI, cartas regulatorias a investigadores, cartas regulatorias a patrocinadores, desviaciones de protocolo, monitorear ensayos clínicos, informar eventos adversos, auditorías a CEI, ensayos clínicos patrocinados por la industria

### Resumen

Esta auditoría tuvo como objetivo analizar las cartas de advertencia (CA) que la FDA envió a los patrocinadores de ensayos clínicos, los investigadores clínicos y los comités de ética en investigación (CEI) durante un período de seis años, y compararlas con las de dos auditorías similares que se habían realizado previamente. Se analizaron y clasificaron según la parte interesada y se agruparon según los tipos de incumplimientos predefinidos. Para el análisis de tendencias de las CA, se hizo una prueba de  $X^2$ . En total, se enviaron 62 CA a los tres grupos: la mayoría se envió a los investigadores clínicos (36/62, 58,06%), seguidas de las enviadas a los patrocinadores (19/62, 30,64%) y, en último lugar, las enviadas a los CEI (7/62, 11,29%). El error principal de los patrocinadores fue no tener procedimientos operativos estándar para monitorear, recibir, evaluar e informar los eventos adversos poscomercialización (8/19, 42,1%). Entre los investigadores clínicos, la falta principal fue las desviaciones del protocolo de investigación (31/36, 86,11%). En el caso de los CEI, la falta principal fue la documentación insuficiente (6/7, 85,71%). Observamos una reducción general del número de CA que se enviaron a las partes interesadas. Por lo tanto, identificamos varios aspectos en los que cada grupo debería mejorar.

Palabras clave: Plan de investigación, consentimiento informado, monitoreo, documentación

### Introducción

La FDA realiza inspecciones periódicas para verificar la integridad de los datos y la seguridad de los participantes; también inspecciona a las tres partes interesadas más importantes: los patrocinadores, los comités de ética en investigación (CEI) y los investigadores. Después de estas inspecciones, si el inspector descubre algo que considera cuestionable, se emite un Formulario 483 (también llamado Observaciones de la Inspección). Aunque no es una resolución final de la FDA, se espera que la parte interesada responda por escrito sin demora y que documente las acciones correctivas que va a tomar. Si cualquiera de las partes interesadas no responde, o da una respuesta insatisfactoria, se le envía una Carta de Advertencia (CA), que es una advertencia más fuerte que el Formulario 483. En EE UU, estas CA están disponibles para el público por la Ley de Libertad de Información de 1996 [1].

Dos auditorías previas [2,3] que analizaron las CA emitidas por la FDA demostraron que el fallo principal de los investigadores clínicos era el incumplimiento del plan de investigación, mientras que en el caso de los CEI fue no mantener la documentación adecuada y no conservar los registros. Entre los patrocinadores, el fallo que se observó con mayor frecuencia fue el monitoreo insuficiente de las investigaciones clínicas. Este

estudio se concibe como un seguimiento de las dos auditorías previas [2,3], para evaluar si la continua emisión de las CA ha logrado que el desempeño de estos tres grupos mejore.

### Métodos

**Ética.** Este estudio estuvo exento de revisión por parte del Comité Institucional de Ética del Seth GS Medical College y del Hospital KEM de Mumbai (EC/OA-27/2019), ya que los datos que se analizaron están disponibles al público en formato electrónico.

### Diseño del estudio, duración, criterios de selección y muestra.

Esta auditoría consistió en un análisis retrospectivo que incluyó todas las CA que la FDA envió a los investigadores clínicos, los patrocinadores y los CEI entre enero de 2014 y diciembre de 2019 —la muestra del estudio—. Se excluyeron las CA que no se relacionaban con la investigación clínica, como las referentes a: incumplimientos de los estándares de buenas prácticas de fabricación (BPF); alimentos adulterados para animales; etiquetado falso o engañoso, o nuevos medicamentos no aprobados o mal etiquetados; suplementos dietéticos adulterados; la Ley de prevención familiar del tabaquismo y control del tabaco; y los residuos de drogas ilegales.

**Metodología.** Todas las CA se identificaron manualmente y se descargaron de la base de datos de la FDA [1], los tres autores (US, SS y DB) las analizaron y extrajeron los datos de manera independiente. Los autores principales (NG y UMT) verificaron los datos. También cotejamos el número total de inspecciones que la FDA había hecho cada año.

**Clasificación de las CA y tipos de faltas.** Cada CA se clasificó según el grupo de interés. Se predefinieron varios tipos de faltas para cada parte interesada, en base a la metodología de los dos estudios anteriores [2,3].

Incluyen:

a) Tipos de faltas de los investigadores clínicos: incumplimiento del plan de investigación, no mantener registros exactos, completos y actualizados de la historia clínica de cada participante y de su exposición a la intervención; no participar personalmente en las investigaciones clínicas o no supervisarlas; no obtener los consentimientos informados; faltas relacionadas con el producto en investigación; incumplimiento de la regulación; no mantener los registros adecuados del medicamento y de la disposición del medicamento; y no conservar los registros;

b) Tipos de faltas de los patrocinadores: monitoreo inadecuado; no tener procedimientos operativos estándar (POE) para vigilar, recibir, evaluar e informar los eventos adversos poscomercialización de los medicamentos; no solicitar el nuevo fármaco en investigación (IND); no mantener los registros obligatorios; incumplimiento de las regulaciones de la FDA; no



informar debidamente los eventos adversos; no obtener la aprobación del CEI o no cumplir lo que dice el CEI; y no incluir elementos esenciales en el consentimiento informado;

c) Tipos de faltas de los CEI: documentación insuficiente; monitoreo inadecuado (de los estudios ejecutados por los investigadores) [4]; no declarar los conflictos de interés (COI); no evaluar las investigaciones propuestas en las reuniones convenidas; no tener POEs; y no garantizar que se incluyan los elementos esenciales en los documentos de consentimiento informado (CI).

**Criterios de valoración.** Los criterios de valoración incluyen:

a) el número total de CA enviadas a los patrocinadores, los investigadores y los CEI;

b) la naturaleza (tipo de falta) de las CA enviadas a todas las partes interesadas;

c) el análisis de tendencia de las CA incluyendo los dos estudios realizados anteriormente [2,3]; y d) el número total de inspecciones de la FDA durante seis años y porcentaje de CA enviadas a los patrocinadores, los investigadores y los CEI en comparación con la cantidad de inspecciones.

**Análisis estadístico.** Las variables categóricas, como el número de CA enviadas a cada grupo y el número de CA enviadas según el tipo de falta se expresaron como proporciones. Se usó una

prueba de  $X^2$  para el análisis de tendencia de las CA enviadas durante un período de seis años en comparación con los dos estudios anteriores —Gogtay et al [2] y Shetty et al [3], respectivamente—. Se usó una prueba de  $X^2$  para obtener la significación estadística, para comparar los tipos de faltas con las de dos estudios anteriores, y se hizo un análisis *post hoc* utilizando el método de Bonferroni. Todos los análisis se hicieron con un nivel de significancia del 5% utilizando la versión 24 del Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS).

## Resultados

### Número de inspecciones de la FDA y características de los estudios.

El número total de inspecciones que hizo la FDA en 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019 y 2020 fue de 4943, 4751, 4528, 5045, 4910 y 2778, respectivamente. Se envió un total de 62 CA a tres partes interesadas durante el período cubierto por el estudio. La mayor cantidad se envió a los investigadores clínicos (36/62, 58,06%), seguidos de los patrocinadores (19/62, 30,64%), y la menor cantidad a los CEI (7/62, 11,29%).

En general, en comparación con las dos auditorías previas, hubo una reducción significativa de la cantidad de CA emitidas ( $p < 0,001$ ). Esta diferencia fue significativa en el caso de los investigadores clínicos (129 en Gogtay et al, 20 en Shetty et al y 36 en este estudio) y los patrocinadores (46 en Shetty et al y 19 en este estudio), pero no en el caso de los CEI (32 en Gogtay et al, 18 en Shetty et al y 7 en este estudio) [Cuadro 1].

**Cuadro 1: Número total de Cartas de Advertencia (CA) enviadas a los tres grupos**

Partes interesadas	Gogtay <i>et al.</i> [2005-2010]	Shetty <i>et al.</i> [2011-2012]	Estudio actual [2014-2019]	Valor de p <sup>#</sup>
Número de inspecciones realizadas durante este período	30.206	10.845	31.725	-
Número de CA enviadas a los investigadores clínicos (IC)	129	20	36	<0,001 *
Porcentaje de CA enviadas a los IC en comparación con las inspecciones de la FDA	0,004%	0,001%	0,001%	-
Número de CA enviadas a los patrocinadores	-	46	19	<0,001 *
Porcentaje de CA enviadas a los patrocinadores en comparación con las inspecciones de la FDA	-	0,004%	0,0005%	-
Número de CA enviadas a los CEI	32	18	07	0,18
Porcentajes de CA enviadas a los CEI comparados con las inspecciones de la FDA	0,001%	0,001%	0,0002%	-

Nota: <sup>#</sup> Se usó la prueba de  $X^2$  para la significación estadística; \* $p < 0,05$  se considera estadísticamente significativo.

### Análisis de las CA que se enviaron a cada grupo

**Investigadores clínicos.** En las 36 CA enviadas a los investigadores clínicos, las faltas más frecuentes fueron: incumplimiento del plan de investigación (31/36, 86,11%); seguido de no mantener registros adecuados del medicamento y de la disposición final del mismo, y no conservar esos registros (no mantener registros adecuados de la disposición final del medicamento, incluyendo fechas, cantidades y uso en los participantes) (11/36, 30,55%); no mantener registros exactos, completos y actualizados de la historia clínica de cada

participante y de su exposición a la intervención (10/36, 27,77%); no realizar personalmente o supervisar las investigaciones clínicas (7/36, 19,44%); y no obtener el consentimiento informado (4/36, 11,11%).

**Patrocinadores.** En las 19 CA enviadas a los patrocinadores, las faltas más frecuentes fueron: no tener POEs para supervisar, recibir, evaluar e informar los eventos adversos poscomercialización de los medicamentos (8/19, 42,1%); seguido de monitoreo inadecuado (en particular, la supervisión del estudio) de las investigaciones clínicas (6/19, 31,57%); no hacer

las solicitudes de IND (5/19, 26,31%); no informar adecuadamente los eventos adversos (4/19, 21,05%); no mantener los registros obligatorios (4/19, 21,05%); no cumplir con las regulaciones de la FDA (4/19, 21,05%); no obtener la aprobación de los CEI [estudios de dispositivos médicos (3/19,

15,78%)]; y no incluir los elementos esenciales en los documentos del consentimiento informado (1/19, 5,26%).

**Cuadro 2: Tipos de faltas en las CA enviadas a investigadores clínicos, CEI y patrocinadores**

Tipos de faltas	Gogtay <i>et al.</i> [2005-2010] (N=129)	Shetty <i>et al.</i> [2011-2012] (N=20)	Estudio en curso [2014-2019] (N=36)	Valor de p <sup>#</sup>
	n	n	n	
<b>Investigadores clínicos</b>				
Incumplimiento del plan de investigación	104	19	31	0,24
No mantener registros exactos, completos y actualizados de la historia clínica de cada participante y su exposición a la intervención	75	8	10	0,003*
No dirigir personalmente o supervisar las investigaciones clínicas	27	6	7	0,96
No obtener los consentimientos informados	62	7	4	0,0002*
Incumplimientos relacionados con el producto en investigación	38	3	3	0,019*
Incumplimiento de las regulaciones	50	8	3	0,002*
No mantener registros adecuados de los medicamentos y de la disposición de los medicamentos; no conservar los registros	No se informó	No se informó	11	-
<b>CEI</b>				
Documentación insuficiente	30	8	6	0,002*
No tener POEs	30	8	5	0,005*
No analizar las investigaciones propuestas en las reuniones convenidas	No se informó	10	4	-
Monitoreo inadecuado	2	7	3	0,0007*
No declarar los conflictos de interés	3	5	1	0,22
No garantizar que se incluyan los elementos esenciales en los documentos de consentimiento informado	15	5	1	0,16
<b>Patrocinadores</b>				
Monitoreo inadecuado	No se informó	27	6	0,046*
No tener POEs para monitorear, recibir, evaluar e informar los eventos adversos poscomercialización	No se informó	No se informó	8	-
No hacer la solicitud de IND	No se informó	13	5	0,87
Informar los eventos adversos de manera inadecuada	No se informó	11	4	0,803
No obtener la aprobación de los CEI y no cumplir con los CEI	No se informó	6	3	0,77
No cumplir con las regulaciones de la FDA	No se informó	2	4	0,034*
No mantener los registros obligatorios	No se informó	14	4	0,591
No incluir los elementos esenciales en el consentimiento informado	No se informó	4	1	0,636

Nota: #Se usó la prueba de X2 para la significación estadística; \* $p < 0,05$  se considera estadísticamente significativo; no se expresan los porcentajes porque las cantidades son pequeñas.

**CEI.** En las siete CA que se enviaron a los CEI, las faltas más frecuentes fueron: la documentación insuficiente de las reuniones y los debates de los CEI, incluyendo la votación, y no mantener los registros durante un período definido de tiempo (6/7, 85,71%); seguido de no tener POEs (5/7, 71,42%); no analizar propuestas de investigaciones durante las reuniones convenidas (4/7, 57,14%); monitoreo inadecuado (3/7, 42,85%); no declarar los conflictos de interés (1/7, 14,28%); no garantizar que se incluyan todos los elementos esenciales en los CI para que los participantes los comprendan adecuadamente, y no completar los CI (1/7, 14,28%).

Los detalles de las CA enviadas a los tres grupos se describen en el Cuadro 2.

**Análisis de tendencias.** En el Cuadro 2 se presenta una comparación de las CA analizadas en este estudio con las CA de los estudios anteriores [2,3].

**Investigadores clínicos.** En comparación con los estudios anteriores, se observó una reducción significativa ( $p < 0,05$ ) en referencia a: registros, consentimiento informado y faltas relacionadas con el producto en investigación (PI) y el cumplimiento de las regulaciones. Por el contrario, áreas como el incumplimiento del plan de investigación y la supervisión de las investigaciones clínicas no mostraron ninguna mejora ( $p < 0,05$ ).

**Patrocinadores.** Hubo una reducción significativa en referencia al monitoreo inadecuado de las investigaciones clínicas, lo que implica una mejora de los monitoreos ( $p < 0,05$ ). Se observó una mejora respecto al cumplimiento de las regulaciones de la FDA ( $p < 0,05$ ). Otros campos como a) no hacer las solicitudes de IND, b) no obtener la aprobación de los CEI, c) no mantener registros, d) no incluir los elementos esenciales en los consentimientos informados y e) no informar los eventos adversos no mostraron ninguna mejora ( $p < 0,05$ ) en comparación con los estudios previos.

**CEI.** Hubo una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) respecto a documentación insuficiente y el registro de los proyectos enviados para ser revisados por los CEI, en la ausencia de POEs y en el monitoreo inadecuado, mientras que faltas como no declarar los conflictos de interés y los incumplimientos relacionados con los consentimientos informados no mostraron ninguna mejora ( $p < 0,05$ ).

### Discusión

Este estudio descubrió que se enviaron 62 CA a tres partes interesadas (investigadores clínicos, patrocinadores y CEI) en los ensayos clínicos durante un período de seis años; el 58% se envió a los investigadores clínicos. Hubo una reducción general en el número de CA enviadas a los tres grupos en comparación con los dos estudios previos [2,3]. Esta diferencia es significativa con respecto a los investigadores clínicos y los patrocinadores, pero no a los CEI.

La comparación de los descubrimientos de este estudio con los dos auditorías anteriores [2,3] demostró que, entre los investigadores, hubo una reducción significativa de las faltas relacionadas con el proceso del consentimiento informado, los

errores en la documentación de las historias clínicas y el incumplimiento de la regulación [2,3]. Esto podría indicar que en estos años se generó una mayor conciencia y hubo una difusión significativa tanto de la letra como del espíritu de las buenas prácticas clínicas (BPC). Arango *et al.* hicieron una revisión bibliográfica de los programas de entrenamiento en BPC durante un período de 10 años y descubrieron que se han desarrollado y ampliado muchos programas diferentes dirigidos a las distintas partes interesadas [5]. Awatagiri *et al.* hicieron un relevamiento utilizando un cuestionario y llegaron a la conclusión de que los programas de entrenamiento de BPC han ayudado a ampliar el conocimiento de los investigadores y los equipos de investigación [6].

La falta de mejoras en áreas como las desviaciones del plan de investigación, la organización y la supervisión de las investigaciones clínicas es preocupante. Un estudio de Romano *et al.* se traslapa con este estudio y obtuvo hallazgos similares. Se analizaron 60 CA (2005-2009 y 2010-2014) de la misma base de datos, emitidas después de las inspecciones a los centros de investigación clínica. El tipo de falta más frecuente fue el incumplimiento del plan de investigación. La razón por la que esta fue la temática más frecuente y por la que no se resolvió con el paso del tiempo [7] es que los investigadores con más experiencia podrían ser responsables de una mayor cantidad de estudios, lo que les deja poco tiempo para la supervisión. Además, la presión de la industria farmacéutica para que cumplan con plazos acotados puede hacer que los investigadores tomen atajos o que cedan a la presión. También observamos que muchos investigadores clínicos o centros de investigación no mantuvieron ni conservaron registros adecuados del medicamento en investigación ni de la disposición del medicamento. Esta fue la falta más habitual y la dificultad que se observó con más frecuencia durante las auditorías de los patrocinadores y de las agencias reguladoras.

Es posible que las mismas razones se apliquen a la documentación insuficiente, al cansancio de los equipos de investigación y a la atención inadecuada al entrenamiento de nuevos empleados. En institutos como el nuestro, casi todo el equipo de investigación y los coordinadores trabajan por contrato y no son empleados permanentes, por lo que el entrenamiento del equipo que trabaja por contrato puede no ser adecuado, lo que lleva a que la documentación sea insuficiente y afecta las actividades de la investigación. Ejecutar ensayos clínicos es una tarea enorme, con miles de responsabilidades que recaen sobre el investigador principal [8,9].

Como resultado del aumento de la cantidad de CA emitidas, la FDA ha publicado un documento de guía titulado “Guidance for Industry: Investigator Responsibilities – Protecting the Rights, Safety and Welfare of Study Subjects, October 2009” [Guía para la Industria: Responsabilidades del investigador. Proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes del estudio. Octubre de 2009] [10], para ayudar a los investigadores y a los patrocinadores. El contenido de este documento no perderá relevancia: incluye aspectos como delegar la autoridad y usar procedimientos operativos estándar. Ambos pueden ayudar a los investigadores a planear y ejecutar estudios con más eficacia. Las revisiones internas frecuentes —en línea o no— y

la detección temprana y el manejo de los errores ayudarán a corregir las faltas o incumplimientos relacionados con la realización de las investigaciones clínicas. También, las buenas prácticas de documentación de los investigadores garantizarán la credibilidad y la validez de las investigaciones clínicas [11].

En comparación con estudios previos, los CEI han mejorado significativamente en mantener una documentación adecuada, un mejor monitoreo de los investigadores y un mejor cumplimiento de los POEs. Esta mejora podría ser el resultado de que existan más programas de entrenamiento para los CEI [12]. Observamos que algunas de las CA se enviaron a los CEI porque no se habían revisado las investigaciones propuestas en las reuniones convenidas, lo que se podría atribuir al hecho de que algunos CEI que tienen más experiencia —como pasa con los investigadores experimentados— pueden estar más sobrecargados que otros CEI. Sin embargo, no hubo diferencia con respecto a no declarar los conflictos de interés y los incumplimientos relacionados con los documentos de consentimiento informado. Reconocer y entender la importancia de los conflictos de interés es un aspecto clave para el funcionamiento del CEI [13], y se le debe prestar atención. En 2016, el Cancer Council New South Wales de Australia creó guías para gestionar los conflictos de interés de los miembros de los Comités de Ética: especifica que todos los miembros deben declarar sus conflictos de interés por escrito cuando exista un conflicto potencial o aparente.

Las guías también dicen que la declaración debe ser completa e inmediata, y que es importante que los CEI las respeten [14]. Probablemente, la acreditación de las agencias nacionales de acreditación será importante para reducir las violaciones y fortalecer el funcionamiento de los CEI. Específicamente en India, agencias como la National Accreditation Board for Hospitals and Health Care [Junta Nacional de Acreditación de Hospitales y Servicios del Cuidado de la Salud] (NABH) han comenzado a acreditar a los CEI en todo el país y, al 20 de octubre de 2020, han acreditado a un total de 156 CEI [15-17]. Durante el proceso de acreditación, un área que se revisa es la de los conflictos de interés, para disminuir la posibilidad de que haya incumplimiento.

Entre los patrocinadores, hubo una mejora significativa en el monitoreo adecuado de las investigaciones clínicas. Una de las razones para esta mejora puede ser la supervisión basada en riesgo (SBR). La SBR incluye varias técnicas y plataformas para identificar señales que indiquen una posible falta en la ejecución del ensayo clínico, un problema de seguridad y bienestar de los participantes y de integridad de los datos de la investigación clínica. También se le dio importancia al SBR en el reciente documento “E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6(R1) — Guidance for Industry, 2018” [E6(R2) Buena práctica clínica: Suplemento integrado al ICH E6(R1) – Guía para la industria, 2018] [4,18]. Sin embargo, observamos que no hay POEs para la vigilancia, la recepción, la evaluación y los informes de las experiencias adversas de los medicamentos. Una estrategia general para reducir el número de CA es utilizar la estrategia de Calidad por Diseño (QbD) con todas las partes interesadas. Esta estrategia mejora la calidad de las investigaciones clínicas al analizar prospectivamente los objetivos de la investigación e identificar los datos, el diseño, los procesos y la estrategia esencial para lograr el objetivo y

eliminar las actividades no esenciales o innecesarias [19]. “La Iniciativa de Transformación de Ensayos Clínicos (CTTI)” — una asociación público-privada cofundada por la FDA y la Universidad Duke— realizó varios talleres para fomentar la implementación de la estrategia QbD en las investigaciones clínicas. El objetivo principal es identificar los desafíos y las lagunas en el ámbito de la investigación clínica y disminuir los errores para así mejorar la calidad y la eficacia de las investigaciones clínicas [20].

Una limitación de este estudio es que incluye el análisis de las CA de una sola agencia reguladora (aunque la auditoría se podría haber realizado en cualquier país del mundo) y no se analizaron áreas terapéuticas individuales, como la oncología. A diferencia de la FDA, muchos reguladores no publican los hallazgos de sus inspecciones y, por tanto, no es fácil definir el alcance del problema de las mejoras (o la falta de mejoras) con el paso del tiempo en diferentes países. El número y la naturaleza de los ensayos clínicos registrados ante la FDA varían, y se localizan en diferentes lugares geográficos. Además, los dos estudios anteriores han evaluado diferentes períodos de tiempo (cinco y dos años, respectivamente). Por lo tanto, la estadística inferencial que realizamos se debe ver desde esa perspectiva.

### Conclusión

Ha habido una reducción general de la cantidad de CA que la FDA envió a los investigadores, los CEI y los patrocinadores durante el período del estudio. Las áreas clave que necesitan un fortalecimiento significativo son: los incumplimientos del plan de investigación y la falta de supervisión de las investigaciones clínicas (en el caso de los investigadores); el no declarar los conflictos de interés y no incluir los elementos esenciales en los consentimientos informados (en el caso de los CEI); no enviar las solicitudes de IND, no obtener la aprobación de los CEI, mantener registros, incluir elementos esenciales en los consentimientos informados o informar los eventos adversos (en el caso de los patrocinadores).

### Referencias

1. US Food and Drug Administration (FDA): Warning Letters. [cited 2021 March 22]. Available from: <https://www.fda.gov/inspectionscompliance-enforcement-and-criminal-investigations/complianceactions-and-activities/warning-letters>
2. Gogtay NJ, Doshi BM, Kannan S, Thatte U. A study of warning letters issued to clinical investigators and institutional review boards by the United States Food and Drug Administration. *Indian J Med Ethics*. 2011 Oct-Dec;8(4):211-4.
3. Shetty YC, Saiyed AA. Analysis of warning letters issued by the US Food and Drug Administration to clinical investigators, institutional review boards and sponsors: a retrospective study. *J Med Ethics* 2015 May;41(5):398-403.
4. US Department of Health and Human Services. E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6(R1) Guidance for Industry. 2018 Mar[cited 2021 March 22]. Available from: <https://www.fda.gov/media/93884/download>
5. Arango J, Chuck T, Ellenberg SS, Foltz B, Gorman C, Hinrichs H, et al. Good Clinical Practice Training: Identifying Key Elements and Strategies for Increasing Training Efficiency. *Ther Innov Regul Sci*. 2016 July;50(4):480-6.
6. Awatagiri K, Gadgil D, Kannan S, Rane P, Bandekar B, Sawant N, Parikh P, Murthy V. Effect of a planned training session on good clinical practice knowledge in research professionals: A pilot study. *Perspect Clin Res*. 2019 Jan;10(1):20-25



7. Romano CA, Nair S, Delphin ES. A retrospective analysis of clinical research misconduct using FDA-issued warning letters and clinical investigator inspection list from 2010 to 2014. *Anesth Analg*. 2018 Mar; 126(3):976-982.
8. Feehan AK, Garcia-Diaz J. Investigator responsibilities in clinical research. *Ochsner J*. 2020;20(1):44-49.
9. Baer AR, Zon R, Devine S, Lyss AP. The clinical research team. *J Oncol Pract*. 2011 May;7(3):188-192.
10. Investigator Responsibilities — Protecting the Rights, Safety, and Welfare of Study Subjects: Guidance for Industry, October 2009. Available from: “ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigator-responsibilities-protecting-rights-safety-and-welfare-study-subjects>”
11. Bargaje C. Good documentation practice in clinical research. *Perspect Clin Res*. 2011 May;2(2):59-63..
12. Ricci G, Cannovo N. The importance of the training of Ethics Committee members. *Med Law*. 2009 Dec;28(4):649-659.
13. Bhatt A. Managing conflict of interest in Ethics Committee. *Perspect Clin Res*. 2018 Jan;9(1):37-39.
14. Ethics Committee Conflict of Interest Policy and Guidelines 2016, Available from: <https://www.cancercouncil.com.au/wp-content/uploads/2017/02/Ethics-Committee-Conflicts-of-Interest-Policyand-Guidelines-2016-2.pdf>
15. Nishandar TB, Birajdar AR, Gogtay NJ, Thatte UM. Current status of standardized, quality and ethical oversight of clinical research in the country: An audit of the Central Drugs Standard Control Organization (registration of ethics committees) and national accreditation board for hospital and healthcare providers (accreditation) databases. *Perspect Clin Res* 2019 Apr; 10(2):84-90.
16. Bhosale N, Nigar S, Das S, Divate U, Divate P. Protection of human research participants: accreditation of programmes in the Indian context. *Indian J Med Ethics* 2014 Jan-Mar; 11(1):55-59.
17. National Accreditation Board for Hospital and Health care provider. Available from: <https://www.nabh.co/>
18. Agrafiotis DK, Lobanov VS, Farnum MA, Yang E, Ciervo J, Walega M, Baumgart A, Mackey AJ. Risk-based Monitoring of Clinical Trials: An Integrative Approach. *Clin Ther* 2018 Jul; 40(7):1204-1212.
19. Shapley S, O'Shaughnessy J, Woodcock J. Center for Drug Evaluation and Research Perspective on Quality in Clinical Trials. *Ther Innov Regul Sci*. 2017 Jul;51(4):416-418.
20. Corneli A, Hallinan Z, Hamre G, Perry B, Goldsack JC, Calvert SB, Forrest A. The Clinical Trials Transformation Initiative: Methodology supporting the mission. *Clin Trials*. 2018 Feb;15(1\_suppl):13-18.

### Lo que debe cambiar en la FDA (*What needs to change at the FDA*)

Dr. Sharon Batt and Dr. Adriane Fugh-Berman,  
*PharmedOut*, septiembre 2022

<https://georgetown.app.box.com/s/ulgt59iy4as18px53rcvh44n3aneu2y>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Regulatoras 2022; 25(4)*

**Tags: FDA, mejoras regulatoras, decisiones basadas en la evidencia, Aprobación acelerada de medicamentos, transparencia, independencia financiera, conflictos de interés, vigilancia post-comercialización, evidencias del mundo real, agencias de referencia.**

*Lo que debe cambiar en la FDA* aborda la permisividad e incoherencia que han distorsionado los estándares de evidencia de la FDA, dando lugar a decisiones que muy frecuentemente favorecen los intereses de la industria sobre los del público [1]. Se describen los problemas de la FDA utilizando ejemplos ilustrativos, y se hacen múltiples recomendaciones para mejorar los procesos.

El término "innovación" se ha equiparado incorrectamente con prácticamente todos los medicamentos que aprueba la FDA. Cuando se considera que un medicamento innovador es el que aporta un avance terapéutico en la duración y/o la calidad de vida de los pacientes, muy pocos medicamentos nuevos son innovadores. Muchos de los medicamentos aprobados son combinaciones de fármacos más antiguos, reformulaciones o ajustes de dosis, pero no aportan ninguna diferencia en la forma en que los pacientes se sienten, funcionan o sobreviven.

El término "terapia innovadora" y la designación de "aprobación acelerada" acarrearán imaginarios positivos problemáticos, al insinuar, sin pruebas, que los medicamentos superiores se colocan en la cabeza de la fila. La concesión de la aprobación por una vía acelerada a un medicamento nuevo para cubrir un vacío terapéutico en ausencia de pruebas confunde a los pacientes, desperdicia recursos de tratamiento y puede bloquear el avance de otras terapias potencialmente eficaces.

Las comunicaciones internas y públicas de la FDA deben incluir las reservas que los revisores puedan tener sobre el medicamento

que aprueban, o rechazan, y las preguntas que están pendientes de respuesta en el momento de su aprobación. Las voces discrepantes se deben registrar y divulgar.

Discutimos los conflictos de interés y señalamos preocupaciones por las decisiones que han priorizado los valores ideológicos sobre los científicos. Discutimos la necesidad de que los comités asesores equilibren los diversos puntos de vista sobre temas con carga política, y abogamos por minimizar el uso de oradores invitados con vínculos con un patrocinador.

La FDA debe garantizar que las metodologías previas y posteriores a la aprobación aporten evidencia sobre lo que es relevante para los pacientes: cómo se sienten, funcionan o sobreviven. Es necesario revisar los procedimientos para determinar el momento en que la FDA debe analizar la evidencia y revisar sus decisiones iniciales a partir de los ensayos clínicos y la "evidencia de la práctica clínica".

La FDA ha pasado de aprobar los medicamentos basándose en rigurosas normas de seguridad y eficacia a comercializar rápidamente los medicamentos y dispositivos basándose en pruebas preliminares. La suposición de que la "evidencia de la práctica clínica" informará adecuadamente nuestra comprensión de los nuevos productos es cuestionable. Recomendamos cambios.

Pedimos que las normas de la agencia favorezcan a los productos que son verdaderamente innovadores y discutimos las formas en que la FDA puede promover la desvinculación entre los permisos de comercialización y los pagos. Los servicios de salud se puede mejorar si los criterios que la FDA utiliza para designar a los medicamentos que pueden recibir una aprobación condicional



son más estrictos y reforzando los requisitos de evidencia posteriores a la comercialización.

De la FDA dependen los estadounidenses y los gobiernos de todo el mundo. La agencia puede y debe estar a la altura de su mandato de proteger y hacer avanzar la salud pública.

### El declive en los estándares de la FDA para la aprobación de medicamentos

*(The declining standards of FDA drug approvals)*

Maryanne Demasi, 16 de agosto de 2022

<https://maryannedemasi.substack.com/p/the-declining-standards-of-fda-drug>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(4)*

**Tags: variables subrogadas, EE UU, aprobación de medicamentos, ensayos clínicos pivotaes, seguridad y eficacia de los nuevos medicamentos, retiros del mercado, advertencias de caja negra, aprobación acelerada, tarifas de usuario, ensayos clínicos confirmatorios, Aduhelm, variables indirectas**

La FDA tiene la obligación legal de proteger al público y garantizar que los beneficios de los medicamentos que aprueba superen los daños [1].

Pero su creciente dependencia del dinero de la industria farmacéutica [2], ha erosionado los estándares de evidencia que la agencia requiere para aprobar medicamentos.

#### La necesidad de rapidez

Desde la promulgación de la Ley de tarifas de usuarios de medicamentos de venta con receta (*Prescription Drug User Fee Act*, o PDUFA), la FDA funciona en gran medida gracias a las tarifas que paga la industria, que se han multiplicado por más de 30, pasando de US\$29 millones en 1993 a US\$884 millones en 2016 [3].

Las tarifas de la industria debían acelerar la aprobación de los medicamentos, y así fue. En 1988, sólo el 4% de los fármacos nuevos que se comercializaron globalmente fueron aprobados por la FDA antes que por las otras agencias, pero esa cifra aumentó al 66% en 1998 [4], tras cambiar su estructura de financiamiento.

En la actualidad, la FDA cuenta con cuatro vías para acelerar la aprobación de medicamentos: Vía rápida (*Fast Track*), Revisión prioritaria (*Priority Review*), Aprobación acelerada (*Accelerated Approval*) y Terapia innovadora (*Breakthrough Therapy*).

Como resultado, la mayoría (68%) de los medicamentos nuevos se aprueban por alguna de estas vías aceleradas.

Si bien ha mejorado la disponibilidad de medicamentos transformadores para los pacientes que se benefician del acceso temprano, no hay duda de que disminuir los estándares de evidencia para que las aprobaciones sean más rápidas ha provocado daños.

Un estudio centrado en la seguridad de los medicamentos descubrió que tras la introducción de las tarifas de usuario a través de PDUFA (1993-2004) se produjo un drástico aumento de las retiradas de fármacos por motivos de seguridad en EE UU,

#### Referencias

1. Página web the PharmedOut. Accedida el 22 de noviembre de 2022. <https://sites.google.com/georgetown.edu/pharmedout?pli=1>

**Puede leer el documento entero en inglés en el enlace que aparece en el encabezado**

en comparación con el periodo anterior a PDUFA (1971-1992) [5].

Los investigadores culparon a los cambios en la "cultura reguladora" de la FDA, que adoptó "interpretaciones más permisivas" de las señales de seguridad. En pocas palabras, las normas de la FDA para aprobar ciertos medicamentos se volvieron menos estrictas.

En consecuencia, los medicamentos que reciben aprobaciones aceleradas tienen más probabilidades de ser retirados del mercado por razones de seguridad, de llevar una advertencia de caja negra y de que el fabricante retire voluntariamente una o más formas farmacéuticas [6,7].

#### Evidencia: bajando el estándar

**Variables subrogadas o indirectas.** Para las aprobaciones aceleradas, la FDA acepta el uso de variables subrogadas o indirectas (como una prueba de laboratorio) como sustituto de los resultados clínicos.

Por ejemplo, recientemente autorizó el uso de vacunas de ARNm en bebés basándose en los niveles de anticuerpos neutralizantes (una variable subrogada o indirecta), en lugar de en el aporte de beneficios clínicos significativos, como la prevención de casos de covid graves u la hospitalización.

También el año pasado, la FDA aprobó aducanumab para el Alzheimer basándose en la disminución de los niveles de proteína  $\beta$ -amiloide (otra variable subrogada) en lugar de cualquier medida de mejoría clínica de los pacientes. Uno de los miembros asesores de la FDA que renunció a causa de la controversia dijo que era la "peor decisión relacionada con la aprobación de un fármaco en la historia reciente de EE UU".

La aprobación en base a bajos estándares es cada vez más frecuente. Un análisis en JAMA descubrió que el 44% de los fármacos aprobados entre 2005-2012 estaban respaldados por variables subrogadas (inferiores), pero aumentó al 60% entre 2015-2017 [8].

Esto es una gran ventaja para la industria farmacéutica, porque puede aprobar los medicamentos con menos ensayos clínicos, más pequeños y menos rigurosos.

**Ensayos clínicos pivotaes.** Tradicionalmente, para aprobar un medicamento la FDA exigía al menos dos "ensayos clínicos

pivotal" [9], que suelen ser ensayos clínicos de fase III con muchos más sujetos.

Pero un estudio reciente descubrió que el número de aprobaciones respaldadas por dos o más ensayos clínicos pivotaes descendió del 81% en 1995-1997 al 53% en 2015-2017 [10].

Además, en el mismo período, se flexibilizaron otros aspectos importantes del diseño de los ensayos pivotaes, por ejemplo, el uso del "doble ciego", descendió del 80% al 68% y la "aleatorización" bajó del 94% al 82%.

Otro estudio descubrió que, de los 49 medicamentos aprobados en 2020, más de la mitad (57%) se basaron en un único ensayo pivotal, 24% no eran aleatorizados y casi el 40% no eran de doble ciego [11].

**Estudios posteriores a la autorización.** Al otorgar la aprobación acelerada, la FDA permite que los medicamentos entren al mercado antes de demostrar que son eficaces [12].

Con la condición de que se realicen estudios "posteriores a la autorización" (o ensayos de confirmación de fase IV) para confirmar que el medicamento verdaderamente aporta los beneficios previstos. Si los beneficios no fueran confirmados, se podría cancelar la aprobación del medicamento.

Por desgracia, muchos ensayos confirmatorios nunca se realizan o tardan años en completarse y algunos no confirman que el fármaco sea beneficioso [12].

La FDA rara vez impone sanciones a las empresas que no cumplen estas normas, los medicamentos rara vez se retiran y, cuando se aplican sanciones, son mínimas.

### Una agencia en apuros

La FDA cree que su principal problema es la "comunicación con el público", por lo que está buscando a un experto en salud pública con experiencia en medios de comunicación para mejorar su mensaje. Pero sus problemas van más allá.

Un reciente informe de la Oficina de Rendición de Cuentas del Gobierno (*Government Accountability Office*, GAO) [13] reveló que el personal de la FDA (y de otros organismos federales de salud) no denunció posibles injerencias políticas en su trabajo por miedo a represalias y por la incertidumbre sobre cómo denunciar esos incidentes.

Durante la pandemia, los empleados "consideraron que la posible interferencia política que observaron alteró o destruyó los hallazgos científicos...[y] puede haber alterado las actividades de salud pública o retrasado la publicación de los hallazgos científicos relacionados al covid-19".

La interferencia política ha agravado la ya problemática interferencia de la industria farmacéutica. Los cambios políticos promulgados desde las tarifas de la PDUFA en 1992 han corrompido poco a poco a la FDA y a muchos les preocupa que sus decisiones sobre aprobación de medicamentos hayan priorizado los intereses de las empresas por encima de la salud pública.

Expertos independientes afirman que disminuir los niveles de evidencia que se requieren, acortar los plazos de aprobación y la creciente participación de la industria en las decisiones de la FDA han provocado desconfianza, no sólo en la agencia, sino en la seguridad y en la eficacia de los medicamentos.

### Referencias

1. FDA: CFR - Code of Federal Regulations Title 21. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=314.126>
2. Demasi M. From FDA to MHRA: are drug regulators for hire? *BMJ* 2022; 377:o1538 doi:10.1136/bmj.o1538. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/377/bmj.o1538>
3. Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS. Speed, Safety, and Industry Funding —From PDUFA I to PDUFA VI. *N Engl J Med* 377;(23). 7 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://scholar.harvard.edu/files/sinha/files/nejmhle1710706.pdf>
4. Willman, D. How a new policy led to seven deadly drugs. *Los Angeles Times*, 20 de diciembre de 2000. Disponible en: <https://www.latimes.com/nation/la-122001fda-story.html>
5. Abraham J, Davis C. International and temporal comparative analysis of UK and US drug safety regulation in changing political contexts. *Social Science & Medicine* 2020;255:113005. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113005>. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0277953620302240>
6. Carpenteder D, James Zucker E, Avorn J. Drug-Review Deadlines and Safety Problems. *N Engl J Med* 2008; 358:1354-1361 DOI: 10.1056/NEJMs0706341. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejms0706341>
7. Downing NS, Shah ND, Aminawung JA, et al. Postmarket Safety Events Among Novel Therapeutics Approved by the US Food and Drug Administration Between 2001 and 2010. *JAMA*. 2017;317(18):1854–1863. doi:10.1001/jama.2017.5150. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2625319>
8. Downing NS, Shah ND, Aminawung JA, et al. Postmarket Safety Events Among Novel Therapeutics Approved by the US Food and Drug Administration Between 2001 and 2010. *JAMA*. 2017;317(18):1854–1863. doi:10.1001/jama.2017.5150
9. FDA. Guidance for Industry. Disponible en: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Providing-Clinical-Evidence-of-Effectiveness-for-Human-Drug-and-Biological-Products..pdf>
10. Zhang AD, Puthumana J, Downing NS, Shah ND, Krumholz HM, Ross JS. Assessment of Clinical Trials Supporting US Food and Drug Administration Approval of Novel Therapeutic Agents, 1995-2017. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e203284. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.3284. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2764603>
11. Mitra-Majumdar M, Gunter SJ, Kesselheim AS, et al. Analysis of Supportive Evidence for US Food and Drug Administration Approvals of Novel Drugs in 2020. *JAMA Netw Open*. 2022;5(5):e2212454. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.12454. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2792372>
12. Mahase E. FDA allows drugs without proven clinical benefit to languish for years on accelerated pathway *BMJ* 2021; 374 :n1898 doi:10.1136/bmj.n1898. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/374/bmj.n1898>
13. United States Government Accountability Office. Scientific Integrity. HHS Agencies Need to Develop Procedures and Train Staff on Reporting and Addressing Political Interference. Disponible en: <https://www.gao.gov/assets/730/720120.pdf>

**Tendencias en la calidad de la evidencia que respalda las aprobaciones de medicamentos de la FDA:  
Resultados de una revisión bibliográfica**

*(Trends in the quality of evidence supporting FDA drug approvals: Results from a literature review)*

B.L. Brown, M. Mitra-Majumdar, K. Joyce, et al

*J Health Polit Policy Law* 2022; 10041093. DOI: [10.1215/03616878-10041093](https://doi.org/10.1215/03616878-10041093)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Regulatoras* 2022; 25(4)

**Tags:** revisión acelerada, variables subrogadas, ensayos clínicos, flexibilización de los criterios de aprobación, agencias reguladoras, datos presentados a las agencias reguladoras

**Resumen**

**Contexto:** En EE UU, la aprobación de nuevos fármacos se debe respaldar con evidencia significativa, procedente de ensayos clínicos "adecuados y bien controlados". La FDA tiene cierta flexibilidad para aplicar esta norma.

**Metodología:** Se realizó una revisión sistemática en PubMed de los estudios que evaluaran el diseño y los resultados de los ensayos clínicos que respaldaron las aprobaciones de medicamentos en EE UU entre 2005-2020. Se analizaron las características de los ensayos clínicos, los criterios de valoración utilizados y si recibieron la aprobación por una vía acelerada.

**Resultados:** Entre las 48 publicaciones elegibles para ser incluidas, 30 abordaban las características de los ensayos, 23 las variables subrogadas y 30 las vías de aprobación regulatoria. La

tendencia apunta a menor frecuencia de aleatorización, uso de doble ciego y uso de controles activos, con variaciones según el tipo de fármaco y la indicación. Las variables subrogadas son cada vez más frecuentes, aunque no siempre se relacionan con mejores resultados clínicos. Los fármacos aprobados mediante aprobación acelerada frecuentemente utilizaron ensayos clínicos con diseños menos rigurosos.

**Conclusiones:** Durante las últimas dos décadas ha cambiado la naturaleza de los fármacos que se evalúan, las características de los ensayos clínicos que respaldan su aprobación y ha aumentado uso de mecanismos de aprobación acelerada. Aunque es importante que haya cierta flexibilidad en los estándares regulatorios, los cambios de política pueden hacer hincapié en la recogida de datos de alta calidad antes o después de la aprobación de la FDA.

Puede descargar el artículo completo en inglés en este enlace: <https://watermark.silverchair.com/10041093.pdf>

**La FDA, financiada por las farmacéuticas, aprueba los medicamentos más rápidamente, pero en algunos casos su eficacia es marginal y la mayoría son caros**

*(Pharma-funded FDA gets drugs out faster, but some work only 'marginally' and most are pricey)*

A. Allen,

*KHN*, 30 de septiembre de 2022

<https://khn.org/news/article/pharma-fda-drugs-accelerated-approval-marginally-effective-expensive/>  
Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Regulatoras* 2022; 25(4)

**Tags:** variables subrogadas, aprobación acelerada, agencias reguladoras, aprobación de medicamentos, Ocaliva, ácido obeticólico, Ursodiol, ácido ursodesoxicólico, tarifas de usuario, fallo hepático, precios de los medicamentos, pruebas confirmatorias, Ibrance, palbociclib

Según se anuncia, el medicamento reduce los niveles en sangre de una enzima llamada fosfatasa alcalina, y eso debería indicar que su colangitis biliar primaria, una enfermedad autoinmune, está sanando. Pero según Han "nadie sabe con certeza" si los niveles más bajos de enzimas logran que esos pacientes no desarrollen cáncer de hígado o cirrosis a largo plazo.

"No tengo idea si el medicamento los mejorará", dijo.

"Podríamos tardar 10, 20 o 30 años en saberlo". Ocaliva (ácido obeticólico) recibió la aprobación acelerada de la FDA, un proceso establecido hace 30 años que permite que se aprueben los tratamientos prometedores de las empresas farmacéuticas sin haber demostrado eficacia. Se ha convertido en una vía de aprobación habitual: supuso 14 de las 50 aprobaciones de nuevos fármacos en 2021, frente a cuatro de 59 en 2018 [1].

Cuando la FDA aprueba un medicamento por una vía acelerada, la FDA se suele basar en un "marcador indirecto o subrogado" de

eficacia, por ejemplo: la reducción de la carga viral en los pacientes con VIH o la reducción del tamaño del tumor en los pacientes con cáncer. El debate se centra en la validez de estas variables indirectas y en algunos medicamentos.

"Si dispone de un fármaco revolucionario no se necesitan marcadores sustitutos para demostrarlo. Si es eficaz, los pacientes sobrevivirán más tiempo", afirmó el Dr. Aaron Mitchell, oncólogo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center. El proceso de aprobación acelerada es una de las razones por las que "estamos comercializando muchos medicamentos con eficacia marginal, no clínicamente significativa y más caros, dijo."

Muchos de los aproximadamente 100.000 estadounidenses con colangitis biliar primaria -la mayoría mujeres- tenían pocas opciones de tratamiento. Su testimonio en las reuniones de la FDA y en los foros en línea, impulsó la aprobación de Ocaliva por la FDA en 2016. Su precio de lista es US\$100.000 anuales.

Después de que Sarah Jane Kiley, hermana de Deborah Sobel, muriera a sus 47 años en 2006 por complicaciones hepáticas, Sobel se reunió con congresistas y banqueros para que apoyaran

el medicamento y a su productor, Intercept Pharmaceuticals. Aunque el ensayo requerido para la aprobación acelerada era demasiado corto para mostrar una mejora a largo plazo, el medicamento redujo los niveles de fosfatasa alcalina en muchos de los pacientes que lo toleraron, otros no soportaron los efectos secundarios.

Sobel, que padece la misma enfermedad, empezó a tomar Ocaliva hace seis años. Según su último escáner hepático "parece haber retrasado algunos daños", dijo Sobel, de 67 años, de Naperville (Illinois). "No puedo atribuirlo al fármaco, pero lo tomo religiosamente".

El perfil de Ocaliva es típico del programa de aprobación acelerada de la FDA. En 2019, fue el séptimo medicamento por monto de gasto para Medicare -unos US\$54 millones- entre todos los productos aprobados para este programa que inició en 1992 [2]. Ese mismo año, el Congreso aprobó la Ley de tarifas de usuarios de medicamentos de venta con receta (*Prescription Drug User Fee Act*, o PDUFA), que obliga a la industria farmacéutica a pagar tarifas de usuario para ayudar a financiar el proceso de aprobación de medicamentos por parte de la FDA.

La importancia de estas tarifas ha aumentado mucho, representan US\$2.900 millones, y el presupuesto total de la agencia para 2022 es de US\$6.500 millones [3]. Esa cantidad representa dos tercios del presupuesto para la regulación de medicamentos, y el salario de al menos el 40% de los 18.000 empleados de la FDA. En los últimos años, las empresas han pagado entre US\$2,5 y US\$3 millones por cada solicitud de aprobación de medicamento que revisa la FDA [4].

En la mayoría de los casos, tras recibir la aprobación acelerada las empresas deben presentar datos adicionales para demostrar que el medicamento es eficaz.

Algunos marcadores indirectos son mejores que otros. En 2021 se criticó mucho a la agencia cuando aprobó Aduhelm para el Alzheimer basándose en que disolvía los cúmulos de placas amiloides del cerebro [5]. A pesar de esto, la mayoría de los pacientes en las primeras fases de Alzheimer no mejoraron, y más de un tercio sufrió inflamación cerebral [6], un efecto secundario aterrador y doloroso.

Cuando la FDA aprobó Ocaliva, exigió que Intercept hiciera otro ensayo clínico para demostrar su beneficio. Sin embargo, en 2021 la empresa detuvo el ensayo, alegando que no podía inscribir a suficientes pacientes [7]. Hasta ese momento, no había mostrado beneficio clínico. Ahora, Intercept pide a la FDA que acepte una combinación de pruebas, incluyendo estudios que, según dice, muestran que los pacientes que tomaron el fármaco tuvieron mejores resultados que los "controles externos", es decir, que los pacientes que según las historias clínicas habrían sido aptos para recibir Ocaliva pero no lo hicieron [8].

La FDA ya utiliza esta "evidencia de la práctica clínica o *real-world evidence*" para las revisiones de seguridad posteriores a la comercialización de medicamentos, vacunas y dispositivos médicos. Pero cuando se trata de medicamentos, las historias clínicas que se utilizan rutinariamente en la práctica médica suelen incluir errores y, por lo general, no pueden sustituir a la

rigurosa evidencia que procede de los ensayos clínicos controlados aleatorizados [9].

## Política nacida de la impaciencia

La impaciencia -de las empresas farmacéuticas, los inversores, los pacientes y los políticos- creó las tarifas de usuario y la vía de aprobación acelerada, y esa impaciencia por contar con beneficios y curas, alimenta ambos programas.

A finales de los 80 y principios de los 90, la FDA estaba sometida a enorme presión. El sida estaba causando estragos entre la comunidad gay, y los activistas realizaron muertes simbólicas en la oficina central de la FDA para exigir la aprobación de medicamentos nuevos [10]. Mientras tanto, los grupos conservadores, frustrados porque las aprobaciones podían tardar tres años o más, debatían cómo cambiar los estatutos de la FDA para que aprobara los medicamentos tras revisiones superfluas [11]. En general, los demócratas eran escépticos respecto a la imposición de tarifas de usuario a la industria, y muchos lo siguen siendo. El senador Bernie Sanders (I-Vt.) dijo, durante un debate en junio, que las empresas farmacéuticas podrían estar "cobrando precios escandalosos" porque una gran parte del presupuesto de la FDA "no proviene de los contribuyentes que quieren más acceso a los medicamentos de venta con receta, sino de la propia industria farmacéutica".

Las tarifas de usuario surgieron cuando el entonces comisionado de la FDA, David Kessler, y el líder de la industria, Gerald Mossinghoff, acordaron que las empresas pagarían sumas que se destinarían a que la agencia modernizara sus prácticas, contratara a más personal y estableciera plazos para sus revisiones [12].

El impacto fue inmediato. Los medicamentos contra el sida fueron el primer gran éxito a partir de 1995, y el VIH dejó de ser una sentencia de muerte para convertirse en una enfermedad crónica controlable [13].

Una de las vías por las que las tarifas de usuario aceleraron las revisiones es ampliando la comunicación entre los miembros de la industria y la FDA. Antes, "era bastante difícil conseguir una reunión con la FDA", dijo el Dr. John Jenkins, que durante 25 años fue un alto funcionario de la agencia y ahora es consultor de la industria. En 2019, la FDA tenía más de 3.000 reuniones anuales con la industria farmacéutica. Esto ha cambiado drásticamente la forma en que las empresas operan dijo, porque tienen más certeza de que están recolectando los datos que la FDA necesita cuando hace sus revisiones.

Aunque los productos que regula la FDA representan aproximadamente una quinta parte de cada dólar que gastan los consumidores estadounidenses [14], el Congreso nunca ha tenido interés en aumentar significativamente el presupuesto de la agencia, por lo que cada cinco años hay que renovar las tarifas de usuario. Este es su año. Los acuerdos sobre las tarifas de usuario [15] -uno para cada clase de medicamentos -de marca, genéricos y de venta libre-, así como para los medicamentos para animales, los productos biológicos y los dispositivos médicos- están repletos de nuevos programas, ajustes de los antiguos, plazos regulatorios y otros elementos que se negocian entre la FDA y la industria, además, el Congreso incorpora sus prioridades al proyecto de ley que las autoriza.

Los acuerdos de tarifas se negocian a puerta cerrada: los funcionarios de la industria y la FDA se reunieron más de 100 veces para preparar los acuerdos de 2022. Al menos dos

negociadores de la industria eran antiguos funcionarios de la FDA, y el Dr. Peter Stein, el principal negociador de la FDA, es un veterano de Merck y Janssen que llegó a la FDA en 2016. La FDA celebró seis audiencias públicas sobre los acuerdos [16], aunque luego anunció que no tenía intención de incorporar ni un solo cambio [17].

El proyecto de ley se estancó durante el verano debido a desacuerdos sobre las cláusulas que afectan a los medicamentos genéricos, las pruebas de laboratorio, los suplementos dietéticos y la aprobación acelerada. La versión final del proyecto de ley, que forma parte de la aprobación de un gasto provisional para evitar que deje de funcionar el gobierno [18], eliminó la parte que habría dificultado que los productos aprobados por la vía acelerada que no presenten pruebas de eficacia en el momento oportuno permanezcan en el mercado [19]. Stephen Ubl, presidente del grupo *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*, o PhRMA, calificó el proyecto como "una victoria para los pacientes, la innovación biofarmacéutica y la previsibilidad normativa".

## Me siento dividido

Los pacientes que utilizan Ocaliva y los médicos que lo prescriben suelen estar agradecidos por tener el medicamento, aunque algunos médicos entrevistados para este artículo dijeron que no lo recetarían. El fármaco puede afectar gravemente a los pacientes que ya padecen cirrosis hepática y producir efectos secundarios, como un fuerte picor. Pero algunos médicos creen que podría retrasar el daño hepático, especialmente en aquellos pacientes que no toleran o no se benefician del Ursodiol (ácido ursodesoxicólico), el otro tratamiento principal para la colangitis biliar primaria que es más barato. Y algunos médicos que han estudiado Ocaliva creen que el medicamento puede enlentecer el daño hepático.

"Me siento dividido al respecto", dijo el Dr. Renumathy Dhanasekaran, profesor adjunto de gastroenterología y hepatología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford. "Como científico, el proceso de aprobación acelerada me preocupa, pero como médico que trata a pacientes con una enfermedad muy difícil, resulta atractivo tener algunos de estos medicamentos disponibles más rápidamente".

Aunque la aprobación definitiva de Ocaliva para la colangitis biliar primaria está pendiente, Intercept busca un mercado más amplio y lucrativo para el fármaco: los 13 millones de estadounidenses que padecen esteatohepatitis no alcohólica, o EHNA, una variante de la enfermedad del hígado graso [20] cuyo único tratamiento actual es la pérdida radical de peso. Se espera que la FDA se pronuncie sobre esa solicitud en 2023.

Ocaliva y Aduhelm no son los únicos medicamentos aprobados por la vía acelerada con beneficios inciertos a largo plazo. Según un estudio de 2019 [21] del que es coautor el Dr. Bishal Gyawali, profesor asociado de oncología médica y salud pública en Queen's University en Canadá, solo una quinta parte de los medicamentos contra el cáncer que fueron aprobados por la vía acelerada mejoraron la supervivencia en comparación con los tratamientos comparadores.

El sector de oncológica de la FDA ha intentado retirar del mercado a los fármacos ineficaces que obtuvieron la aprobación



acelerada [22], y dice que podría empezar a exigir que las empresas empiecen los ensayos confirmatorios antes de otorgar la aprobación acelerada [23]. Pero por ahora, muchos medicamentos con beneficios inciertos sobre la supervivencia siguen en el mercado, por ejemplo, Ibrance (palbociclib), un fármaco oral para tratar el cáncer de mama que en los últimos años ha aportado a Pfizer casi US\$5.000 millones en ingresos anuales.

La FDA aprobó Ibrance para el cáncer de mama en 2015, después de que un estudio demostrara que ralentizaba la progresión del tumor durante un año más que los inhibidores de aromataza [24], el estándar de atención de ese momento. Pfizer obtuvo la aprobación final tras presentar los resultados de un ensayo confirmatorio [25], aunque según estudios posteriores, el menor crecimiento tumoral no se tradujo en mayor supervivencia para los pacientes que tomaron Ibrance [26].

Aun así, dado que continuamente salen al mercado nuevos medicamentos contra el cáncer, está bien que la FDA apruebe los medicamentos nuevos que son prometedores aunque sus beneficios sean incrementales, señaló el Dr. Matthew Goetz, especialista en cáncer de mama de la Clínica Mayo.

"Todos estábamos entusiasmados con Ibrance cuando salió al mercado", dijo. "Era un fármaco oral, muy bien tolerado, y retrasaba el tiempo antes de que el paciente necesitara quimioterapia".

Gyawali, otro experto en cáncer de mama dijo que ha tratado a sus pacientes con Ibrance. "Muchos oncólogos estarían de acuerdo en que es una buena opción".

## Referencias

- Craven J. FDA approved more first-in-class drugs, gave more accelerated approvals in 2021. Regulatory Focus, 7 de enero de 2022. Disponible en: <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/1/fda-approved-more-first-in-class-drugs-more-with-a>
- Ballreich J, Socal M, Bennett CL, Schoen MW, Trujillo A, Xuan A, Anderson G. Medicare Spending on Drugs With Accelerated Approval. Ann Intern Med. 2022 Jul;175(7):938-944. doi: 10.7326/M21-4442. Epub 2022 May 24. PMID: 35605235.
- FDA. Department of Health and Human Services. Fiscal Year 2022. Food And Drug Administration. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/149616/download>
- FDA. Prescription Drug User Fee Amendments. Disponible en: <https://www.fda.gov/industry/fda-user-fee-programs/prescription-drug-user-fee-amendments>
- Allen A. Inside the Tactical Tug of War Over the Controversial Alzheimer's Drug. KHN, 16 de febrero de 2022. Disponible en: <https://khn.org/news/article/medicare-ruling-aduhelm-controversial-alzheimer-drug-critics/>
- Langreth R. Biogen Alzheimer's Drug Shows Brain Swelling in 35% of Patients. Bloomberg, 22 de noviembre de 2021. Disponible en: <https://www.bloomberg.com/news/articles/2021-11-22/biogen-alzheimer-s-drug-shows-brain-swelling-in-35-of-patients>
- Intercept. Intercept announces new clinical trial and real-world outcomes data for Ocaliva in pbc3. de junio de 2022. Disponible en: <https://ir.interceptpharma.com/news-releases/news-release-details/intercept-announces-new-clinical-trial-and-real-world-outcomes>
- Intercept. Improved transplant-free survival observed with obeticholic acid in people with pbc published in gastroenterology. 20 de septiembre de 2022. Disponible en: <https://ir.interceptpharma.com/news-releases/news-release-details/improved-transplant-free-survival-observed-obeticholic-acid>
- Bartlett VL, Dhruva SS, Shah ND, Ryan P, Ross JS. Feasibility of Using Real-World Data to Replicate Clinical Trial Evidence. JAMA Netw Open. 2019;2(10):e1912869. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.12869
- Montalvo D. How AIDS Activists Used 'Die-Ins' to Demand Attention to the Growing Epidemic. History 2 de junio de 2022. Disponible en: <https://www.history.com/news/aids-activism-protests-act-up-die-ins>
- Hubbard WH. History of the U.S. Food and Drug Administration. 27 de julio de 2005. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/131655/download>
- Woodcock J, Junod S. PDUFA Lays the Foundation: Launching Into the Era of User Fee Acts. Disponible en: <https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/PDUFA-Lays-the-Foundation--Launching-Into-the-Era-of-User-Fee-Acts.pdf>
- HRSA. 30 Years of Innovating Care, Optimizing Public Health, Ending the HIV Epidemic. Disponible en: <https://ryanwhite.hrsa.gov/livinghistory/index>
- Fact Sheet: FDA at a Glance. FDA. Noviembre de 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-basics/fact-sheet-fda-glance>
- FDA. FDA User Fee Programs. Disponible en: <https://www.fda.gov/industry/fda-user-fee-programs>
- FDA. PDUFA VII: Fiscal Years 2023 – 2027. Disponible en: <https://www.fda.gov/industry/prescription-drug-user-fee-amendments/pdufa-vii-fiscal-years-2023-2027>
- FDA. Summary of views and comments received to Docket No. FDA-2021-N-0891 regarding proposed recommendations for PDUFA VII. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/155023/download>
- U.S. Senate. Continuing Appropriations and Ukraine Supplemental Appropriations Act of 2023 Section-by-Section Summary. Disponible en: <https://www.appropriations.senate.gov/imo/media/doc/Continuing%20Resolution%20by%20Section%20Final.pdf>
- Brennan Z. With drug pricing almost done, Congress looks to wrap up FDA user fee legislation. Endpoints, 8 de agosto de 2022. Disponible en: <https://endpts.com/with-drug-pricing-almost-done-congress-looks-to-wrap-up-fda-user-fee-legislation/>
- NIH. Definition & Facts of NAFLD & NASH. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/liver-disease/naflid-nash/definition-facts#:~:text=Experts%20estimate%20about%2024%25%20of,of%20U.S.%20adults%20have%20NASH.>
- Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. Assessment of the Clinical Benefit of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval. JAMA Intern Med. 2019;179(7):906–913. doi:10.1001/jamainternmed.2019.0462. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2733561>
- In 3-day marathon, ODAC winnows “dangling” accelerated approvals of PD-1/PD-L1 drugs. The Cancer Letter:47(17), 30 de abril de 2021. Disponible en: [https://cancerletter.com/the-cancer-letter/20210430\\_1/](https://cancerletter.com/the-cancer-letter/20210430_1/)
- Fashoyin-Aje, L. et al. The On- and Off-Ramps of Oncology Accelerated Approval. N Engl J Med 2022; 387:1439-1442. DOI: 10.1056/NEJMp2208954. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2208954>
- Finn RS, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol. 2015 Jan;16(1):25-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3. Epub 2014 Dec 16. PMID: 25524798.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25524798/>
- FDA. Palbociclib (IBRANCE). Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/palbociclib->

[ibrance#:~:text=On%20March%2031%2C%202017%2C%20the.IBRANCE%2%AE%2C%20Pfizer%20Inc](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34874182/)

26. Gnant M, et al. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *J Clin Oncol.* 2022 Jan 20;40(3):282-293. doi: 10.1200/JCO.21.02554. Epub 2021 Dec 7. PMID: 34874182. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34874182/>

**Nota de Salud y Fármacos.** Un artículo publicado en el New York Times hace un análisis del programa de aprobaciones aceleradas, a continuación, los puntos más importantes [1]:

El programa de tarifas del usuario logra que la industria farmacéutica financie alrededor del 75% de la división de medicamentos de la FDA (el año pasado la industria contribuyó unos US\$1.100 millones a la financiación de esa oficina).

Para negociar el programa de las tarifas de usuario, la FDA no habla con los miembros del Congreso ni con los funcionarios de la Casa Blanca, sino que participa en docenas de reuniones con representantes de las gigantescas empresas farmacéuticas cuyos productos regula.

Los defensores de los pacientes y los médicos dicen que las tarifas han permitido que la industria haya ido debilitando el proceso de aprobación, que tiene como objetivo que los medicamentos sean seguros y eficaces. Es un programa que logra que cada cinco años la FDA pregunte a la industria: '¿Qué podemos hacer para conseguir este dinero?' "Así que la industria, en cierto sentido, se está regulando a sí misma", dijo el Senador Bernie Sanders el 14 de junio durante una audiencia del Comité de Salud, Educación, Trabajo y Pensiones del Senado. "Puede tener sentido para alguien - pero no para mí".

Incluso el Dr. Robert Califf, comisionado de la FDA, reconoció en una sesión informativa este verano que el programa no era ideal. "Filosóficamente, me gustaría que el contribuyente pagara todo el presupuesto de la FDA y que no hubiera cuotas de usuario", dijo. En cambio, el Dr. Peter Marks, director de la división de vacunas y terapia génica de la agencia declaró en abril, ante una comisión del Senado que el proceso de las tasas de usuario había "revolucionado" el proceso de aprobación de medicamentos de la FDA. "No es un eufemismo decir que hay muchas personas con nosotros hoy que no estarían aquí sin el programa, que ha reformado drásticamente el desarrollo y la aprobación de medicamentos en EE UU", dijo el Dr. Marks.

El Dr. Aaron Mitchell, oncólogo e investigador del Centro Oncológico Memorial Sloan Kettering, escribió que los cambios en la política del programa de tarifas habían "favorecido a la industria al reducir los estándares regulatorios, acortando los tiempos de aprobación y aumentando la participación de la industria en la toma de decisiones de la FDA". Dijo que le sorprendió que las negociaciones sobre las tasas de usuario en 1997 acabaran reduciendo el número de ensayos clínicos que se requieren para la aprobación de medicamentos a uno, cuando desde hacía mucho tiempo la norma exigía dos. También dijo que era notable que la ley de tarifas de usuario de 2012 permitiera "menos ensayos clínicos, más pequeños o más cortos" para las terapias para condiciones que amenazan la vida. "Cuanto más rápido se apresure la aprobación y menos evidencia clínica se requiera", dijo el Dr. Mitchell, "mayores son las posibilidades

de que se pase por alto algo" que podría perjudicar a los pacientes.

Los grupos industriales PhRMA, AdvaMed y BIO, que representa a la industria de la biotecnología, han señalado el valor del programa para garantizar que la FDA cuente con el personal y la tecnología necesarios para revisar un número cada vez mayor de terapias celulares y genéticas, que están cambiando rápidamente, los nuevos dispositivos médicos y las terapias para enfermedades raras. La organización Pharmaceutical Research Manufacturers of America, conocida como PhRMA, calificó el programa de "éxito" y dijo que la financiación convirtió a la FDA en líder mundial, pues aprueba tres cuartas partes de los medicamentos nuevos antes que cualquier otro país.

El Dr. Mitchell mostró preocupación porque los nuevos medicamentos oncológicos se han aprobado en base a ensayos clínicos que comparan un nuevo tratamiento con un placebo, una práctica que las guías de la FDA han considerado poco ética, en lugar de probarlos frente a las terapias estándar. No sabe si es mejor tratar a sus pacientes con los medicamentos nuevos o con los antiguos.

La Dra. Reshma Ramachandran, codirectora de la Yale Collaboration for Research Integrity and Transparency (Colaboración de Yale para la Integridad y la Transparencia en la Investigación), dijo que los médicos no están capacitados para analizar los registros de la FDA y evaluar la calidad de los estudios que condujeron a las aprobaciones. Muchos tampoco reconocen la presión que la industria farmacéutica ejerce sobre la FDA para cumplir los plazos de la decisión regulatoria.

El último ciclo de negociación sobre las tasas de usuario para los medicamentos de venta con receta supuso unas 100 reuniones entre la FDA y los representantes de las compañías farmacéuticas y seis reuniones con grupos como el del Dr. Ramachandran. Este desequilibrio ha llevado a pedir al Congreso que encuentre una manera de financiar completamente la agencia a través de un impuesto sobre las ventas o por medio de asignaciones federales.

Aunque pocos confían en que esto suceda el Dr. Mikkael Sekeres, antiguo asesor de oncología de la FDA y profesor de medicina en la Universidad de Miami dijo que la FDA debería equiparar su rápido ritmo de aprobaciones con un sistema que pudiera identificar los problemas con la misma rapidez.

"No tienen un buen mecanismo para controlar los efectos secundarios de estos medicamentos una vez que ya están en el mercado", dijo el Dr. Sekeres, que recientemente escribió un libro sobre la FDA. "Así que el mecanismo de vigilancia posterior a la comercialización no es tan bueno como debería ser para garantizar la seguridad del público".

Por otra parte, la Oficina del Inspector General hizo una evaluación de la vía de aprobación acelerada [2], que fue impulsada por la aprobación del aducanumab como tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en base a criterios de valoración indirectos, sin pruebas de beneficio clínico, en contra de la opinión del comité asesor y en medio de acusaciones de una relación inapropiadamente estrecha entre la FDA y la industria.

La OIG analizó 278 medicamentos que había aprobado el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) de la FDA entre 1992 y diciembre de 2021 para estimar cuántos habían completado los ensayos confirmatorios. También evaluaron los gastos de Medicare y Medicaid en los medicamentos que recibieron la aprobación acelerada y aún no habían completado los ensayos confirmatorios entre 2018 y 2021.

Se encontró que no se habían completado los ensayos confirmatorios para el 37,8% de las solicitudes de aprobación de medicamentos, 35 (33,6%) tenían uno o más ensayos que no cumplieron con la fecha de finalización, y 4 habían superado significativamente, entre 5 y 12 años, la fecha establecida para finalización del ensayo clínico. Para las 139 solicitudes de medicamentos (50,0%) que contaban con ensayos confirmatorios, el tiempo medio de finalización fue de 48 meses.

La mayor parte de las aprobaciones aceleradas se habían otorgado durante los últimos años. 70 (25,1%) de las 278 aprobaciones aceleradas concedidas desde 1992, se produjeron entre 2020 y 2021. Por otra parte, desde 1992 se han retirado 35 solicitudes de medicamentos (12,5%), pero 18 de las 35 (51,4%) se produjeron desde enero de 2021.

Medicare y Medicaid gastaron más de US\$18.000 millones en medicamentos sin ensayos confirmatorios, es decir en medicamentos que no han verificado aportar un beneficio clínico.

La FDA dijo que está tratando de que se concluyan los ensayos confirmatorios, y explicó que el proceso para retirar un medicamento aprobado por la vía acelerada es "largo y polémico", por lo que estos fármacos permanecen en el mercado durante un largo tiempo, sin haber verificado el beneficio clínico previsto.

"Garantizar que la FDA tiene las herramientas para administrar eficazmente la vía de aprobación acelerada es crucial para que pueda cumplir su misión de proteger la salud pública, garantizando la seguridad y la eficacia de los medicamentos y productos biológicos para uso humano", dijeron los autores del informe.

Una investigación de la radio pública estadounidense [3] analizó 30 años de datos y registros gubernamentales y realizó decenas de entrevistas como parte de su investigación. Aquí sus cinco conclusiones.

1. Las empresas tardan en iniciar los estudios de seguimiento que prometieron a la FDA. Tras recibir la aprobación acelerada, el 42% de los estudios confirmatorios pendientes tardaron más de un año en comenzar o no se iniciaron en absoluto. Diecinueve de esos estudios no habían comenzado tres años o más después de haber recibido la aprobación acelerada. Cuatro de ellos no habían comenzado más de 10 años después.

2. Los medicamentos con aprobación acelerada experimentan más subidas de precio. GoodRx llevó a cabo un análisis de precios a petición de NPR y descubrió que, como media, los fármacos aprobados por la vía acelerada, en 10 años, experimentan un aumento de precio 26% superior que los otros medicamentos.
3. Puede ser difícil saber si un medicamento obtuvo una aprobación acelerada. El equipo de la FDA que revisaba los fármacos antirretrovirales para tratar el VIH, que representaban alrededor de la mitad de todas las aprobaciones aceleradas en la década de 1990, añadía advertencias especiales en las etiquetas de los fármacos, ya fuera en cajas negras y en negrita, que se habían aprobado por una vía acelerada. Los médicos no sabían lo que era una aprobación acelerada, así que su equipo quería asegurarse de que se supiera que las decisiones se basaban únicamente en datos preliminares. No es algo que exigiera la normativa, y ahora ha dejado de hacerse.
4. Las aprobaciones aceleradas son cada vez más frecuentes. En 1992, solo hubo una aprobación acelerada. Pero en 2020, hubo 49, según el análisis de NPR. Veintiocho de esas aprobaciones aceleradas de 2020 eran para nuevos medicamentos, y el resto eran para ampliar el uso de medicamentos existentes. Hoy en día, hay alrededor de 200 medicamentos que hay sido aprobados por vías aceleradas; y muchos de ellos tienen más de un uso que se ha obtenido esta vía rápida, especialmente si los medicamentos tratan el cáncer.
5. A medida que aumentan las críticas, podrían producirse cambios. Las críticas al proceso de aprobación acelerada han aumentado a medida que crece el número de medicamentos que se venden sin haber completado los estudios clínicos. A principios de este año, el tema amenazó la confirmación del Dr. Robert Califf como comisionado de la FDA por parte del Senado. Penalizar a las empresas que no cumplen los requisitos de la aprobación acelerada está en la lista de guías que la FDA debe emitir en 2022. El documento presupuestario de la agencia para 2023 incluye propuestas legislativas que darían a la FDA más poder para resolver el problema del retraso en los ensayos confirmatorios.

#### Fuente original

1. Jewett C. F.D.A.'s Drug Industry Fees Fuel Concerns Over Influence. New York Times, 15 de septiembre de 2022  
<https://www.nytimes.com/2022/09/15/health/fda-drug-industry-fees.html>
2. US Department of Health and Human Services. Office of the Inspector General. Delays in Confirmatory Trials for Drug Applications Granted FDA's Accelerated Approval Raise Concerns. Septiembre 22, 2022 OEI-01-21-0040  
<https://oig.hhs.gov/oei/reports/OEI-01-21-00401.pdf>
3. Lupkin, S. Drugmakers are slow to prove medicines that got a fast track to market really work. NPR, 22 de julio de 2022  
<https://www.npr.org/sections/health-shots/2022/07/22/1110830985/drugmakers-are-slow-to-prove-medicines-that-got-a-fast-track-to-market-really-wo>

### Funcionarios de la FDA instan a adoptar un enfoque "integral" en las reformas a la aprobación acelerada (FDA officials urge 'comprehensive' approach to accelerated approval reforms)

Mary Ellen Schneider

Regulatory Affairs Professionals Society, 22 de septiembre de 2022



<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/9/fda-officials-urge-comprehensive-approach-to-accel>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Regulatoras 2022; 25(4)*

**Tags: FDA, aprobación acelerada, reformas regulatoras, diseño de ensayos clínicos eficientes y de calidad, criterios principales de valoración, población de estudio, plazos de obtención de resultados, disponibilidad de pruebas confirmatorias.**

Los críticos de la vía de aprobación acelerada de la FDA se han centrado en la necesidad de generar evidencias confirmatorias con mayor rapidez y retirar los productos que no aportan beneficios. Pero los responsables del Centro de Excelencia en Oncología (*Oncology Center of Excellence* o OCE) de la FDA sugieren que también hay que fijarse en los diseños de los ensayos y en los criterios principales de valoración que podrían aportar calidad y eficiencia en la fase inicial del proceso.

En un artículo publicado en el *New England Journal of Medicine*, el Dr. Richard Pazdur, director del OCE, junto con otros tres funcionarios de la FDA, esbozaron consideraciones sobre las "rampas de entrada y salida" que deberían formar parte de un estrategia "integral", incluyendo el diseño de los ensayos, los criterios principales de valoración, la población que se incluye en el estudio y los plazos para la obtención de datos [1].

Los autores escribieron: "Creemos que una estrategia integral [de aprobación acelerada] debería aportar suficientes pruebas de eficacia y garantías de seguridad adecuadas, al tiempo que se acelera el acceso a los medicamentos y se minimiza el tiempo entre [la aprobación acelerada] y la demostración de su beneficio clínico o su falta de beneficio clínico".

Los autores invitan a los patrocinadores a realizar estudios adecuados de optimización de dosis y de búsqueda de actividad durante la fase inicial del desarrollo, y plantearon dudas sobre la idoneidad de la tasa de respuesta global duradera como criterio de valoración indirecto o subrogado para ciertos tipos de medicamentos oncológicos, como los inhibidores de puntos de control. Escribieron: "En el caso de los inhibidores de los puntos de control, como los anticuerpos dirigidos a la vía de muerte celular programada 1, por ejemplo, se han observado mejoras importantes en la supervivencia global en ausencia de grandes efectos en la tasa de respuesta global; esta desconexión plantea dudas sobre la idoneidad del uso de la tasa de respuesta global como criterio de valoración para apoyar [la aprobación acelerada] de esta clase de medicamentos".

Pazdur y sus colegas también propusieron dos estrategias a estudiar que podrían acelerar la disponibilidad de pruebas confirmatorias. En lugar de iniciar un ensayo clínico confirmatorio después de conceder la aprobación acelerada en base a un estudio de un solo grupo, los autores sugirieron que los patrocinadores hicieran un único ensayo aleatorio que apoye tanto la aprobación acelerada como la confirmación de su beneficio clínico. En este caso, la aprobación acelerada se podría conceder en base a un análisis provisional planificado de la tasa de respuesta global, y la aprobación tradicional se otorgaría si mejora la supervivencia global (u otro criterio de valoración que demuestre el beneficio clínico) al final del ensayo.

Pazdur y sus colegas escribieron: "Esta estrategia resultaría en una evaluación de seguridad más exhaustiva y aportaría evidencia definitiva más tempranas sobre el equilibrio beneficio-

riesgo... También reduciría el riesgo de detener prematuramente el desarrollo de un fármaco con una tasa de respuesta global limitada que, sin embargo, podría mejorar la supervivencia global".

Otra opción sería llevar a cabo dos estudios -un estudio de grupo único y un ensayo aleatorio- de forma simultánea. Los autores señalaron: "Si estos estudios inscribieran a los pacientes más o menos al mismo tiempo, un análisis provisional de la seguridad y la tasa de respuesta global en el ensayo confirmatorio podría aportar pruebas para apoyar las decisiones y una mayor confianza en la [aprobación acelerada] basada en el estudio de un solo grupo".

Los autores informaron que no tenían conflictos de interés de tipo financiero que declarar.

#### Referencias

1. Fashoyin-Aje, L. A., Mehta, G. U., Beaver, J. A., Pazdur, R. The On- and Off-Ramps of Oncology Accelerated Approval. *N Engl J Med* 2022; 387:1439-1442. DOI: 10.1056/NEJMp2208954. Accedido el 22 de noviembre de 2022.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2208954>

**Artículo relacionado sugerido por la autora:**

2. Schneider, M. E. Health policy experts call for stronger accelerated approval reforms. *Regulatory Focus, Regulatory Affairs Professionals Society (RAPS)*. 6 de julio de 2022. Accedido el 22 de noviembre de 2022. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/7/health-policy-experts-call-for-stronger-accelerate>

**Nota de Salud y Fármacos.** El comisionado de la FDA, Robert Califf, dijo que las reformas a las vías de aprobación acelerada se tienen que hacer cuanto antes [1]. La OCE evaluó recientemente, por cuestiones de seguridad, una aprobación acelerada que estaba pendiente de confirmación, el Pepaxto de Oncopeptides, y un producto con aprobación completa, el inhibidor de PI3K

Copiktra (duvelisib) de Secura Bio, como tratamiento de tercera línea para la leucemia linfocítica crónica y linfoma linfocítico pequeño en recaída o refractario. Según Zachary Brennan [1] los expertos externos votaron en contra de mantener estos dos fármacos en el mercado, pero ambas empresas han dicho que se opondrán a la medida.

**Fuente original**

1. Brennan Z. FDA commissioner on accelerated approval reforms: 'Need to address as soon as possible'. *EndPoints*, 19 de octubre de 2022 <https://endpts.com/fda-commissioner-on-accelerated-approval-reforms-need-to-address-as-soon-as-possible/>

**Programa de aprobación acelerada de la FDA para indicaciones no oncológicas de medicamentos entre 1992 y 2018**

(*US Food and Drug Administration Accelerated Approval Program for Nononcology Drug Indications Between 1992 and 2018*).

K. Omae, A. Onishi, E. Sahker et al

*JAMA Netw Open*. 2022;5(9):e2230973. doi:[10.1001/jamanetworkopen.2022.30973](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.30973)

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(4)*

**Tags:** estudios confirmatorios, retiros del mercado, cambios a la etiqueta, cambios a la ficha técnica, evidencia de ensayos clínicos, verificar la eficacia clínica, calidad de los ensayos clínicos

**Puntos clave**

**Pregunta.** ¿Cómo se ha utilizado el programa de aprobación acelerada de la FDA en áreas no oncológicas?

**Resultados.** En este estudio de cohorte, la FDA concedió la aprobación acelerada a 48 fármacos para 57 indicaciones no oncológicas entre 1992 y 2018, con una mediana de tiempo hasta la aprobación regular de 53,1 (IC del 95%, 38,7-70,2) meses. Nueve ensayos confirmatorios posteriores a la aprobación no lograron verificar su eficacia clínica, pero solo una indicación fue retirada por el fracaso del ensayo confirmatorio 136 meses después de su aprobación.

**Significado.** Estos resultados sugieren que el programa de aprobación acelerada de la FDA ha proporcionado acceso rápido a tratamientos para pacientes con enfermedades graves no oncológicas; sin embargo, una evaluación completa del fármaco tardará más de una década.

**Resumen**

**Importancia.** La FDA concede la aprobación acelerada a numerosas indicaciones de medicamentos para enfermedades graves o potencialmente mortales, como las enfermedades infecciosas y el cáncer, en base a criterios de valoración indirectos o subrogados. Los investigadores, incluida la FDA, han evaluado las consecuencias normativas y clínicas de este programa en la oncología, pero no se ha hecho una evaluación de cómo ha afectado a los fármacos no oncológicos.

**Objetivo.** Evaluar el programa de aprobación acelerada para indicaciones no oncológicas de los medicamentos durante un período de 26 años.

**Diseño, entorno y participantes.** Este estudio retrospectivo de cohorte utilizó datos disponibles públicamente sobre las indicaciones no oncológicas de medicamentos que la FDA aprobó por una vía acelerada entre junio de 1992 y mayo de 2018, que contaban con ensayos de preaprobación y

confirmatorios para los medicamentos aprobados. Los datos se analizaron entre febrero y abril de 2022.

**Resultados y medidas principales.** El estudio estimó la mediana del tiempo transcurrido desde la aprobación acelerada hasta la aparición de resultados regulatorios, incluyendo su conversión a la aprobación regular, los cambios en las advertencias de caja negra que se incorporaron después de la aprobación, la finalización del ensayo confirmatorio y la publicación de los resultados del ensayo confirmatorio.

**Resultados.** La FDA concedió la aprobación acelerada a 48 fármacos para 57 indicaciones no oncológicas, incluyendo 23 (40%) tratamientos para el VIH, respaldados por 93 ensayos previos a la aprobación. Cuarenta y tres indicaciones (75%) obtuvieron una aprobación regular en una mediana de tiempo de 53,1 meses (IC del 95%, 38,7 a 70,2) desde el momento en que recibieron la aprobación acelerada. Se modificaron las advertencias de caja negra de la etiqueta para 27 indicaciones (47%) después de su aprobación, una mediana de 248,6 meses (IC del 95%, 51,8 a no estimable) después de recibir la aprobación acelerada. De los 86 ensayos confirmatorios requeridos, 17 (20%) no habían cumplido los requisitos posteriores a la aprobación. La mediana de tiempo hasta la finalización del ensayo confirmatorio fue de 39,4 (IC del 95%, 30,7 a 47,9) meses. Nueve ensayos (10%) no confirmaron la eficacia clínica, pero sólo una de las 8 indicaciones evaluadas (2%) se retiró debido al ensayo confirmatorio fallido, y se hizo 136 meses después de la aprobación. Se publicaron los resultados de 56 ensayos confirmatorios que se habían finalizado (65%), transcurriendo una mediana de tiempo de 52,5 (IC 95%, 35,6 a 82,2) meses desde la aprobación acelerada hasta la publicación.

**Conclusiones y relevancia.** Aunque el programa aceleró la aprobación de las indicaciones no oncológicas de los medicamentos en una mediana (IQR) de 53,1 (26,8-133,2) meses, a menudo se añadieron modificaciones a las advertencias de caja negra de la etiqueta que se relacionaron con la seguridad del producto, y a veces no se confirmó la eficacia clínica. Los resultados del estudio y el largo periodo de seguimiento sugieren que la evaluación exhaustiva de estos fármacos puede llevar más de una década.



**Nota de Salud y Fármacos.** En la discusión de este estudio, los autores dicen que, según la revisión realizada por la FDA en 2018 de las 93 indicaciones oncológicas a las que se les concedió la aprobación acelerada entre diciembre de 1992 y mayo de 2017, solo el 55% habían cumplido los requisitos posteriores a la aprobación y el 5% fueron retiradas por no haber demostrado eficacia. En el presente estudio, una mayor proporción de indicaciones no oncológicas acabó recibiendo la aprobación ordinaria, y se retiraron menos indicaciones por fracaso en los ensayos confirmatorios. Esto puede atribuirse, en parte, a que el período de seguimiento de los oncológicos fue bastante largo. También podría deberse a que los ensayos preaprobación de los medicamentos oncológicos no son muy buenos. La mayoría eran de un solo grupo y como criterio de valoración indirecto se utilizaba la tasa de respuesta, con umbrales bajos o modestos, y se sabe que solo se corresponde con la supervivencia global en el caso de ciertos tipos de cáncer.

El tiempo máximo desde la aprobación acelerada hasta la aprobación ordinaria superó los 18 años. En un caso, la primera advertencia de caja se emitió más de 20 años después de haber recibido la aprobación acelerada.

Los autores invitan a la FDA y a otras partes interesadas a que se aseguren de que se comunica plenamente el carácter provisional

de los medicamentos no oncológicos aprobados por vías aceleradas a los pacientes, a los médicos y a otros usuarios, incluyendo el hecho de que una evaluación completa de los riesgos y beneficios puede llevar más de una década. En particular, los pacientes con enfermedades para las que no hay opciones de tratamiento seguirán utilizando medicamentos caros con falsas esperanzas, incluso en ausencia de pruebas suficientes de beneficio.

Los fármacos que reciben una aprobación acelerada se pueden convertir rápidamente en el estándar de atención, a pesar de la escasa evidencia sobre su eficacia. Las guías clínicas pueden seguir recomendando fármacos con ensayos confirmatorios fallidos a los que se ha retirado la aprobación.

Dado el reciente aumento de los precios de los fármacos asociados a este programa, se necesita más investigación para evaluar los costes reales de acelerar la aprobación de fármacos que finalmente resultan ineficaces o inseguros.

Otros expertos han sugerido que los precios de los medicamentos aprobados por vías aceleradas deberían reflejar el costo de producción, y no devengar beneficios para los patrocinadores hasta que no recibieran la aprobación definitiva.

### **Casi 40 años de seguimiento del aumento de las designaciones de medicamentos huérfanos**

*(Tracing the rise of orphan drug designations over almost 40 years)*

Irena Maragkou

*Pharma Technology Focus*, 22 de agosto, 2022

[https://pharma.nridigital.com/pharma\\_aug22/rare-disease-spotlight-tracing-the-rise-of-orphan-drug-designations-over-almost-40-years](https://pharma.nridigital.com/pharma_aug22/rare-disease-spotlight-tracing-the-rise-of-orphan-drug-designations-over-almost-40-years)

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(4)*

**Tags:** medicamentos para enfermedades raras, Ley de Medicamentos Huérfanos, FDA, EE UU, incentivos financieros a empresas y desarrolladores, precios y acceso a medicamentos huérfanos, investigación genómica,

Este año ha sido agitado en lo que respecta al desarrollo de terapias para enfermedades raras. La FDA suspendió parcialmente un ensayo clínico de alto perfil para la enfermedad de células falciformes de *bluebird bio*, y los paneles de asesores deliberaron sobre las decisiones relativas a las terapias genéticas para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la adrenoleucodistrofia cerebral (CALD) y la beta-talasemia. Además, el precio y el acceso a las terapias para enfermedades raras siguen siendo objeto de un minucioso examen [1-4].

La mayoría de estas terapias, si no todas, utilizaron la Designación de Medicamento Huérfano de la FDA como ayuda para sus planes de desarrollo. En lo que va del año, 176 medicamentos han recibido esta designación.

Casi 40 años después de su instauración, algunos describen al programa de medicamentos huérfanos de la FDA, cuyo objetivo es fomentar la innovación, como "una de las acciones legislativas estadounidenses más exitosas de la historia reciente" [5]. Otros juzgan su éxito en base al hecho de que el 95% de las enfermedades raras todavía no tienen terapias disponibles y las necesidades de los pacientes siguen sin estar cubiertas.

### **¿Han aumentado las designaciones de medicamentos huérfanos en los últimos años?**

La Ley de Medicamentos Huérfanos se estableció en 1983 para promover el desarrollo de medicamentos para enfermedades raras con opciones de tratamiento limitadas o inexistentes. Antes del programa, sólo se habían aprobado 10 medicamentos para enfermedades raras.

La designación de medicamento huérfano proporciona incentivos financieros a las empresas y a los desarrolladores, incluyendo "créditos fiscales para algunos ensayos clínicos", "una Exención de las Tarifas de Usuario para los Medicamentos de venta con receta" que actualmente es de casi US\$3 millones para un medicamento nuevo, y "la posibilidad de tener la exclusividad de mercado durante siete años". Sin embargo, la prolongación de la exclusividad comercial se suele asociar a precios elevados de los medicamentos y a un acceso limitado por parte de los pacientes. Aparte de la incertidumbre financiera, los riesgos científicos inherentes también dificultan la investigación en las enfermedades raras, ya que la falta de comprensión de la fisiopatología que subyace a estas enfermedades y el hecho de que la población de pacientes sea pequeña hace que el diseño de los ensayos clínicos sea complicado [6].

En EE UU, más de 30 millones de pacientes (aproximadamente 1 de cada 10 estadounidenses) padecen más de 7.000 enfermedades raras. La Ley de Medicamentos Huérfanos define una

enfermedad rara como una enfermedad o condición que afecta a menos de 200.000 personas en el país. Un medicamento puede recibir la designación de medicamento huérfano si es improbable que una empresa farmacéutica recupere los costos de investigación, desarrollo y aprobación, y obtenga un beneficio razonable durante los siete años posteriores a recibir la aprobación de la FDA.

Desde que se aprobó la Ley de Medicamentos Huérfanos, muchas empresas farmacéuticas motivadas por estos incentivos han invertido en el desarrollo de medicamentos para enfermedades raras, y el número de designaciones de medicamentos huérfanos que se han concedido ha aumentado rápidamente, especialmente en los últimos 20 años.

Según el análisis de *Pharmaceutical Technology*, entre 1983 y 2000, sólo 568 medicamentos recibieron su primera designación de medicamento huérfano para una indicación terapéutica específica. Durante el período 2001-10, el número de designaciones concedidas casi se triplicó, y 1.527 medicamentos recibieron su primera designación como medicamento huérfano.

Durante el periodo 2010-21, el número total de designaciones se duplicó con creces en comparación con las otorgadas en la década anterior.

Según la trayectoria ascendente del número de designaciones de medicamentos huérfanos otorgadas en los últimos años, el mercado de medicamentos para enfermedades raras está experimentando un crecimiento rápido. Sin embargo, este aumento de interés en las enfermedades raras no se puede atribuir únicamente al impacto de la Ley de Medicamentos Huérfanos y sus incentivos, ya que la comprensión de la fisiopatología subyacente a las enfermedades ha mejorado mucho debido a los avances en genómica que se han materializado durante los últimos 20 años. La identificación de subtipos nuevos de enfermedades y su etiología molecular, el desarrollo de la medicina personalizada, y el uso de la tecnología y herramientas de inteligencia artificial (IA) en la investigación y el tratamiento también han contribuido a acelerar el desarrollo de medicamentos huérfanos [7].

### ¿Qué ocurre después de que un medicamento recibe la designación de huérfano?

La designación de medicamento huérfano no se traduce automáticamente en su aprobación. Desde el inicio del programa, aproximadamente el 16% de las terapias que recibieron esta designación obtuvieron posteriormente la aprobación de la FDA, pero el 23% están ahora clasificadas como inactivas.

Además, tras recibir el permiso de comercialización, casi el 9% de las costosas terapias con designación de medicamento huérfano fueron posteriormente suspendidas para determinadas indicaciones. Otro 2,67% de las terapias designadas como huérfanas se retiraron completamente de los mercados, como Lartruvo (olaratumab) de Eli Lilly. Lartruvo se aprobó en 2016 para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos raro y se retiró

de los mercados globales tres años después debido al fracaso del ensayo de fase III ANNOUNCE, que no confirmó una mejora en la supervivencia de los pacientes [8].

La mayoría de las terapias huérfanas en fase de desarrollo se encuentran actualmente en ensayos clínicos de fase II (18%), el 11% están en fase preclínica, el 9% en fase III y el 8% en fase I.

Dado que un medicamento puede estar en desarrollo o ser comercializado para múltiples indicaciones, nuestro análisis considera todas las indicaciones para las que un medicamento ha recibido una designación.

Sin embargo, para establecer si la Ley de Medicamentos Huérfanos ha tenido éxito en estimular la investigación en enfermedades raras y fomentar la innovación, hay que revisar a profundidad la distribución de la carga de enfermedades raras, así como las áreas terapéuticas e indicaciones con designaciones de medicamentos huérfanos. Aproximadamente el 10,9% de las enfermedades raras más prevalentes representan el 98,6% de la población total de pacientes que padecen enfermedades raras.

### Referencias

1. Clinical Trials Arena. FDA puts clinical hold on bluebird bio's sickle cell gene therapy trial. 21 de diciembre de 2021. Consultado el 22 de noviembre de 2022. <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/fda-hold-bluebird-sickle-cell/>
2. Newton, W. Amylyx AdCom: panelists narrowly vote against FDA approval in ALS despite strong patient advocacy. *Pharmaceutical Technology*. 31 de marzo de 2022. Consultado el 22 de noviembre de 2022. <https://www.pharmaceutical-technology.com/news/amylyx-adcom-votes-against-fda-approval-als/>
3. Newton, W. Successive AdCom wins for bluebird bio cue encouraging signs for rare disease gene therapies. *Pharmaceutical Technology*. 13 de junio de 2022. Consultado el 22 de noviembre de 2022. <https://www.pharmaceutical-technology.com/news/bluebird-bio-positive-adcom/>
4. Newton, W. Navigating distribution challenges for rare disease drugs. *Pharmaceutical Technology*. 28 de febrero de 2022. Consultado el 22 de noviembre de 2022. <https://www.pharmaceutical-technology.com/analysis/navigating-distribution-challenges-for-rare-disease-drugs/>
5. Haffner ME, Whitley J, Moses M. Two decades of orphan product development. *Nat Rev Drug Discov*. 2002 Oct;1(10):821-5. doi: 10.1038/nrd919. PMID: 12360259. Consultado el 22 de noviembre de 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12360259/>
6. Newton, W. Drug development for ultra-rare diseases: What happens when N=1? *Clinical Trials Arena*. 21 de abril de 2022. Consultado el 22 de noviembre de 2022. <https://www.clinicaltrialsarena.com/analysis/drug-development-for-ultra-rare-diseases-what-happens-when-n1/>
7. *Clinical Trials Arena*. How two companies are using AI to treat orphan diseases. 25 de julio de 2018. Consultado el 22 de noviembre de 2022. <https://www.clinicaltrialsarena.com/uncategorized/two-companies-using-ai-treat-orphan-diseases/>
8. *Pharmaceutical Technology*. Lilly to withdraw cancer drug Lartruvo from global market. 26 de abril de 2019. Consultado el 22 de noviembre de 2022. <https://www.pharmaceutical-technology.com/news/lilly-withdraws-cancer-drug-lartruvo/>

**Estados Unidos aprueba un medicamento contra la ELA pese a las dudas sobre su eficacia**

Miguel Jiménez

*El País*, 29 de septiembre de 2022

<https://elpais.com/ciencia/2022-09-30/estados-unidos-aprueba-un-medicamento-contrala-ela-pese-a-las-dudas-sobre-su-eficacia.html>

**Tags: riluzol, edaravona, Fischbeck, Bill Dunn, aprobación precipitada de medicamentos, grupos de pacientes, pacientes presionan para que se comercialicen los medicamentos**

Los enfermos abogaban por su aprobación ante la falta de alternativas para la enfermedad

Estados Unidos ha aprobado la comercialización de Relyvrio, un medicamento para el tratamiento de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA), una enfermedad incurable, según ha anunciado la FDA [1]. El regulador farmacéutico ha dado su visto bueno al medicamento a pesar de las dudas sobre su eficacia sin esperar al resultado de un ensayo clínico más amplio, dada la falta de alternativas. Los ensayos con Relyvrio han sido financiados en parte con los fondos obtenidos con el reto del ice bucket, que se convirtió en viral hace unos años [2].

La FDA afirma que la eficacia de Relyvrio (fenilbutirato sódico/taurursodiol) para el tratamiento de la ELA quedó demostrada en un estudio multicéntrico de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con grupos paralelos. En el ensayo, 137 pacientes adultos con ELA fueron aleatorizados para recibir el fármaco o placebo. Los pacientes tratados con Relyvrio experimentaron una tasa de deterioro más lenta en una evaluación clínica de su funcionalidad en comparación con los que recibieron placebo. Además, se observó una mayor supervivencia global en un análisis a largo plazo de los pacientes que recibieron inicialmente el compuesto frente a los que recibieron placebo.

La documentación publicada por la FDA, sin embargo [3], admite que se ha aplicado una flexibilidad regulatoria en este caso, pues reconoce que en los resultados hay “un grado de incertidumbre residual acerca de la evidencia de efectividad que excede” lo habitual para la aprobación de medicamentos. “Sin embargo, dada la naturaleza seria y amenazante para la vida de la ELA y la importante necesidad insatisfecha, este nivel de incertidumbre es aceptable en esta instancia y la consideración de estos resultados en el contexto de la flexibilidad regulatoria es apropiada”, añade.

**Presión de los enfermos**

La ELA es una enfermedad rara que ataca y mata las células nerviosas que controlan los músculos voluntarios. Los músculos voluntarios producen movimientos como masticar, caminar, respirar y hablar. La ELA hace que los nervios pierdan la capacidad de activar músculos específicos, lo que hace que los músculos se debiliten y conduzcan a la parálisis. Se trata de una enfermedad progresiva que sigue empeorando con el tiempo. En la mayoría de los casos se produce la muerte por insuficiencia respiratoria, normalmente en un plazo de tres a cinco años desde la aparición de los primeros síntomas.

Ante la falta de alternativas, médicos y asociaciones de pacientes abogaron insistentemente por la aprobación del medicamento, desarrollado por Amylyx Pharmaceuticals, un laboratorio con sede en Cambridge (Massachusetts). Amylyx se comprometió a retirarlo del mercado si finalmente resultaba no ser eficaz. La compañía adoptó un compromiso similar con el regulador canadiense, que aprobó el medicamento en junio. La FDA

concedió prioridad a la revisión y también le otorgó la designación de medicamento huérfano, que proporciona incentivos para ayudar y fomentar el desarrollo de medicamentos para enfermedades raras.

Amylyx es una compañía fundada en 2013 por Josh Coen y Justin Kleem valorada en cerca de US\$1.800 millones. Cuando eran estudiantes de la Universidad de Brown (en Providence, Rhode Island) ambos concibieron la idea de combinar fenilbutirato sódico, un medicamento indicado en los trastornos del ciclo de la urea, con taurursodiol para proteger las neuronas del cerebro en enfermedades degenerativas como la ELA. Cohen y Kleen han supervisado el desarrollo del medicamento “desde su inicio como un concepto ideado en un dormitorio de estudiante a su estatus actual”, indica la empresa en su web [4].

“La aprobación de Relyvrio por parte de la FDA es un hito emocionante para la comunidad de la ELA y es un paso importante hacia la consecución de nuestra misión de acabar algún día con el sufrimiento causado por las enfermedades neurodegenerativas”, han declarado Cohen y Klee en un comunicado [5]. “Queremos dar un sincero agradecimiento a la comunidad de la ELA en general, incluidos los profesionales sanitarios y los enfermos de ELA, por su orientación, su apoyo a nuestros programas clínicos y por compartir sus experiencias con nosotros. Sus historias nos han inspirado y han ayudado a nuestro equipo a entender mejor el reloj de la ELA, infundiendo en nosotros un profundo sentido de urgencia que nos seguirá impulsando. Esto es solo el principio y queda mucho por hacer”, han añadido.

La empresa no ha anunciado aún ni en Canadá ni en Estados Unidos el precio del medicamento, pero proclama su objetivo de que sea accesible a todos los que lo necesitan, facilitando opciones de asistencia financiera. Las acciones de Amylyx se disparaban en Bolsa ya este jueves en las operaciones fuera de mercado. La compañía ha convocado para este viernes una conferencia con analistas e inversores.

La FDA asegura que los beneficios superan el riesgo y que el “fármaco parece ser bien tolerado sin ninguna señal de seguridad significativa que sea motivo de preocupación”. Las reacciones adversas más frecuentes que provoca son diarrea, dolor abdominal, náuseas e infección de las vías respiratorias superiores, según el prospecto del medicamento. Relyvrio contiene taurursodiol, un ácido biliar, que puede provocar un empeoramiento de la diarrea en pacientes con trastornos que interfieren en la circulación de los ácidos biliares.

“Esta aprobación proporciona otra importante opción de tratamiento para la ELA, una enfermedad potencialmente mortal que actualmente no tiene cura”, ha señalado en un comunicado el doctor Billy Dunn [1], director de la Oficina de Neurociencia del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA. “La FDA mantiene su compromiso de facilitar el desarrollo de más tratamientos para la ELA”, ha añadido.

En Estados Unidos se diagnostican anualmente unas 5.000 personas con ELA y en la actualidad unos 20.000 estadounidenses padecen la enfermedad, según la FDA. Amylyx

eleva la cifra a 29.000. En España hay entre 3.000 y 4.000 enfermos de ELA.

## Referencias

1. FDA. FDA Approves New Treatment Option for Patients with ALS, 29 de septiembre de 2022 <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-option-patients-als>
2. Redacción. El reto del 'Ice bucket' recauda más de 180 millones de euros en dos años. El País, 29 de julio de 2016 [https://elpais.com/elpais/2016/07/28/videos/1469703244\\_643126.html](https://elpais.com/elpais/2016/07/28/videos/1469703244_643126.html)
3. FDA. Center For Drug Evaluation And Research Application Number: 216660Orig1s000. Summary Review, 29 de septiembre de 2022 [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2022/216660Orig1s000SumR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/216660Orig1s000SumR.pdf)
4. <https://www.amylyx.com/our-company/leadership-team>
5. Amylyx. Amylyx Pharmaceuticals Announces FDA Approval of RELYVRIO™ for the Treatment of ALS. Comunicado de prensa, 29 de septiembre de 2022 <https://investors.amylyx.com/news-releases/news-release-details/amylyx-pharmaceuticals-announces-fda-approval-relyvriotm>

**Nota de Salud y Fármacos.** La FDA había aprobado previamente otros dos fármacos para la ELA: el riluzol, que se aprobó en la década de 1990, y la edaravona, en 2017. Pero sus efectos sobre la función, la supervivencia y el control de los síntomas son modestos. A principios de este año, la agencia también aprobó una nueva formulación oral de edaravona, que normalmente se administra mediante infusión intravenosa [1].

Relyvrio se convierte en la tercera terapia disponible para los pacientes con ELA y representa la culminación de una gran campaña de promoción que estuvo muy bien organizada. Organizaciones como la Asociación de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS) y I Am ALS han organizado campañas de concienciación y de presión, y han conseguido que varios miembros del Congreso de EE UU patrocinen leyes que faciliten la aprobación de nuevos tratamientos [1].

Relyvrio no cura la ELA, está diseñado para frenar la enfermedad protegiendo las células nerviosas del cerebro y la médula espinal destruidas por la ELA, pero los científicos de la FDA han cuestionado repetidamente su capacidad para ralentizar la progresión de la enfermedad. La luz verde se basó en un único estudio de fase II, controlado con placebo, que mostró un impacto limitado, aunque estadísticamente significativo, en una escala de valoración que mide la rapidez con que progresan los síntomas de los pacientes; y en datos de una extensión de etiqueta abierta para demostrar que el fármaco prolonga la vida de los pacientes en unos pocos meses.

Hay que tener en cuenta que, si bien la escala de valoración utilizada por Amylyx es el estándar de oro en el desarrollo de fármacos para la ELA, tiene dificultades para captar el declive de los pacientes cuya enfermedad progresa muy rápida o muy lentamente. Tampoco mide el deterioro en pacientes con pocos síntomas y en pacientes muy enfermos. El creador de la escala, el ex ejecutivo de Regeneron Jesse Cedarbaum, dijo que debía actualizarse [1].

La aprobación se otorga tras dos años de largos y polémicos debates entre los grupos de defensa y los científicos de la FDA sobre la eficacia del fármaco que se iniciaron con la lectura de

los resultados intermedios de un ensayo clínico en septiembre de 2020. Como los datos no estaban claros, la FDA le dijo a Amylyx que esperara a solicitar la aprobación hasta que se completara un estudio de fase III más amplio. Pero en septiembre de 2021, la agencia dijo que revisaría Relyvrio utilizando sólo los datos del estudio de fase II y de la extensión de etiqueta abierta, y fijó la decisión para junio de 2022. En ese momento, los planes de la fase III ya estaban en marcha y Amylyx tenía previsto revelar los resultados principales en 2024 [1].

Sin embargo, la FDA convocó un comité asesor en marzo de 2022 para discutir si los datos disponibles permitían concluir que el medicamento funciona. Hubo presentaciones de Amylyx, de la división de neurociencia de la FDA, así como casi dos horas de comentarios de dos docenas de pacientes y de sus defensores que se conectaron a la teleconferencia [1]. Los revisores de la FDA criticaron a Amylyx por la forma en que llevó a cabo su ensayo y los análisis de datos, los panelistas votaron por 6 a 4 que la biotecnología no aportó pruebas concluyentes de que Relyvrio, entonces denominado AMX0035, funcionara [1]. A pesar de eso, la FDA convocó de nuevo al comité de expertos para volver a revisar los datos en septiembre de 2022 [1].

Al principio de la reunión de septiembre, Bill Dunn, director de la Oficina de Neurociencia de la FDA y protagonista de la controvertida aprobación de Aduhelm, el tratamiento para el Alzheimer de Biogen, hizo un discurso de 34 minutos que dejó clara la posición de la FDA "Nuestra autoridad legal es clara y no sólo permite, sino que también respalda y fomenta la aplicación de la flexibilidad regulatoria en el entorno de las enfermedades graves y potencialmente mortales". Dunn señaló cómo "la flexibilidad reglamentaria desempeñó un papel directo" en las anteriores aprobaciones de los otros dos fármacos que se utilizan para tratar la ELA; y animó a los miembros del comité a considerar, junto con los datos disponibles, un ensayo más amplio con el fármaco de Amylyx que podría aportar pruebas confirmatorias de su beneficio en el plazo de unos pocos años. Además, pidió directamente a Amylyx que se comprometiera a retirar el fármaco del mercado en caso de que la FDA lo aprobara y ese estudio confirmatorio fracasara, sorprendentemente Amylyx accedió [2]. Todo esto hizo que algunos miembros del panel cambiaran su voto, y votaran 7 a 2 a favor de aprobar Relyvrio [2].

Amylyx dijo que Relyvrio costará unos US\$12.500 por suministro de 28 días, o US\$158.000 al año antes del seguro. Este precio es inferior al de la edaravona, que cuesta unos US\$170.000 al año. Pero el precio de Relyvrio está por encima del precio recomendado por el Instituto de Revisión Clínica y Económica (ICER) de entre US\$9.100 y US\$30.700 al año [3]. Los funcionarios dijeron que la empresa proporcionaría ayuda financiera para eliminar los copagos de las personas con seguro comercial y entregaría los medicamentos gratis a los pacientes sin seguro que cumplan los criterios de elegibilidad. También dijeron que están explorando formas de mantener bajos los costos de bolsillo para los pacientes con cobertura gubernamental [4].

Relyvrio consta de dos componentes: un medicamento de venta con receta llamado fenilbutirato de sodio que se utiliza para tratar trastornos hepáticos raros y un suplemento nutricional llamado taurursodiol. El fármaco se presenta en un polvo que se disuelve



en agua y puede tragarse o administrarse a través de una sonda de alimentación [4]. Se ha informado que algunos pacientes intentaban fabricar sus propias versiones de Relyvrio comprando los ingredientes activos del medicamento: tres gramos fenilbutirato de sodio y un gramo de taurursodiol. El primero ya se prescribe para pacientes con ELA, mientras que el segundo está disponible como suplemento TUDCA en Amazon y otros mercados online, aunque en concentraciones más bajas que las utilizadas en Relyvrio [1].

Kenneth Fischbeck, neurólogo que lleva muchos años estudiando y tratando pacientes con ELA primero en la universidad y ahora en Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares de los NIH, votó en contra de la aprobación del medicamento por dos razones: (1) para evitar que los pacientes inviertan cantidades exuberantes de dinero en tratamientos ineficaces; y (2) por considerar que la evidencia que presentó la empresa no es suficiente.

En un artículo donde explica su posición dijo

“Desgraciadamente, los pacientes de ELA a menudo se ven arrastrados a probar tratamientos cuya eficacia está poco o nada demostrada. Las afirmaciones infundadas sobre su eficacia también han impedido el desarrollo de terapias para otras enfermedades. Hace más de 30 años, los padres de un niño con adrenoleucodistrofia, una grave enfermedad neurológica hereditaria, intentaron desarrollar un tratamiento. La historia apareció en la película de 1992 "El aceite de Lorenzo", que presentaba el tratamiento como eficaz. Sin embargo, nunca se realizaron ensayos aleatorios controlados con placebo, y todos estos años después seguimos sin saber si es eficaz” [5].

“En 2016, Sarepta Therapeutics recibió la aprobación de la FDA para el eteplirsén (Exondys 51) para tratar la distrofia muscular de Duchenne, a pesar de la falta de evidencia convincente de que aportara un beneficio clínico o incluso un efecto biológico clínicamente significativo. Se aprobó con la condición de que se hiciera un estudio de seguimiento para confirmar la eficacia clínica, pero todavía no se ha hecho. Mientras tanto, Sarepta ha continuado comercializando el fármaco por US\$300.000 al año y ahora ha recibido la aprobación de la FDA para otros dos fármacos para la distrofia muscular de Duchenne que tienen un mecanismo de acción similar (y una falta de evidencia similar sobre su eficacia clínica)”. [5]

Además, según Fischbeck, el ensayo de fase II en el que se basó la solicitud de aprobación del AMX0035 presentaba una serie de deficiencias, entre ellas [5].

1. Un error que hizo que los primeros 27 participantes no fueran aleatorizados (los primeros 18 recibieron el agente activo, y los siguientes 9 recibieron placebo para compensar)
2. Efectos secundarios gastrointestinales con el agente activo que pueden haber llevado a desenmascarar al participante (aunque una encuesta al final del estudio no lo confirmó)

3. Trece participantes comenzaron el tratamiento con edaravona (Radicava), un fármaco recientemente aprobado para la ELA, durante el transcurso del ensayo
4. En el análisis estadístico se incluyeron controles históricos (algunos de los cuales databan de los años 90, cuando la atención estándar para la ELA era muy diferente)
5. El criterio de valoración principal, la Escala de Calificación Funcional de la Esclerosis Lateral Amiotrófica-Revisada (ALSFRS-R), no establece la diferencia mínima clínicamente importante, basada en la experiencia de los pacientes
6. El análisis estadístico asumió la linealidad del cambio de la ALSFRS-R, que no se ajusta a los datos
7. En la solicitud de aprobación se incluyó un nuevo análisis estadístico post-hoc

Más recientemente, Amylyx parece haberse retractado de su promesa de retirar el medicamento si los resultados del ensayo de Fase III no confirman los beneficios del tratamiento, y han surgido más críticas a su precio. "Si este fármaco funciona, tan bien como se demostró en [el estudio de fase II], prolonga la vida unos cinco meses", dijo Rind de ICER. "Tras una media de unos tres años de terapia, se habrá pagado más de medio millón de dólares por cinco meses de vida adicional. Es un precio enorme por un medicamento, y ni siquiera sabemos si aporta un [beneficio] real" [6].

#### Referencias:

1. Gelman, Max. After long and winding road, FDA approves Amylyx's ALS drug in victory for patients and advocacy groups EndPoints, 29 de septiembre de 2022 <https://e.endpointsnews.com/t-t-1-aihkyk-gllqrlrii-j/>
2. Pagliarulo N. How a top FDA official's words helped push a closely watched ALS drug toward approval. BiopharmaDive, 9 de septiembre de 2022 <https://www.biopharmadive.com/news/amylyx-fda-als-meeting-dunn-flexibility-withdrawal/631533/>
3. Lovelace, Berkeley Jr. FDA approves controversial new drug designed to slow the progress of ALS NBC News, 29 de septiembre de 2022 <https://www.nbcnews.com/health/health-news/fda-approves-controversial-new-drug-designed-slow-progression-als-rcna48763>
4. McGinley, Laurie FDA approves first ALS drug in 5 years after pleas from patients. The Washington Post, 30 de septiembre de 2022 <https://www.washingtonpost.com/health/2022/09/29/als-drug-fda-approval/>
5. Fischbeck, Kenneth. Why I Voted 'No' on the New ALS Drug. Here are the shortcomings I saw in the phase II Relyvrio study. Medpage Today, 13 de octubre de 2022 <https://www.medpagetoday.com/opinion/second-opinions/101206>
6. Gelman, Max. Advocates, experts cry foul over Amylyx's new ALS drug, citing issues with price, PhIII commitment. EndPoints News, 30 de septiembre de 2022 <https://endpts.com/advocates-experts-cry-foul-over-amylyxs-new-als-drug-citing-issues-with-price-phiii-commitment/>

**A Stephen Hahn, el exdirector de la FDA, fue presionado para ayudar a Direct Biologics, empresa texana**  
(*FDA leader Stephen Hahn was pressured to aid Texas firm Direct Biologics*)

Paul Knoepfler

*The Niche*, 13 de septiembre, 2022

<https://ipsell.com/2022/09/fda-leader-stephen-hahn-was-pressured-to-aid-texas-firm-direct-biologics/>  
Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(4)*

**Tags:** FDA, Stephen Hahn, transparencia, Agencias Reguladoras, presión indebida, Partido Republicano, Direct Biologics, ExoFlo Michael McCaul, Linda Mays McCaul, nuevo fármaco en investigación, IND.

### Introducción

Una serie de mensajes de texto del excomisionado de la FDA Stephen Hahn que obtuvimos a través de una solicitud FOIA (la ley de libertad de acceso a la información) sugiere que, a mediados de 2020, Direct Biologics, una empresa de regeneración de Texas, se benefició de la presión política que se ejerció sobre Hahn [1]. Después se le volvió a pedir ayuda a principios de 2021. Esto ocurrió poco antes de que el comisionado dimitiera al inicio de la Administración Biden.

La presión vino de un congresista del Partido Republicano y su esposa.

Como telón de fondo, también hay pruebas de que Direct Biologics había estado promocionando el producto biológico que está en el centro de la disputa, llamado ExoFlo para condiciones médicas sin el permiso de la FDA.

Los textos publicados plantean serias dudas sobre la toma de decisiones de la agencia durante el mandato de Hahn. Creo que hay varias señales de alarma y debería haber más transparencia sobre esta situación.

### Direct Biologics y el congresista Michael McCaul

Los textos revelan que Michael McCaul, congresista republicano de Texas, y Linda Mays McCaul, su esposa, contactaron directamente a Stephen Hahn para hablar de Direct Biologics o de su producto ExoFlo. Después de que el congresista McCaul se pusiera en contacto con él, Hahn mantuvo rápidamente conversaciones con McCaul. También organizó reuniones rápidas con otros dirigentes de la FDA, como el Dr. Peter Marks, director del CBER.

Direct Biologics quería que le dieran el visto bueno para los ensayos clínicos de ExoFlo a través de lo que se conoce como solicitud de nuevo fármaco en investigación (*investigational new drug application* o IND) de la FDA. Si la agencia lo permite, una IND abre la puerta para que se haga un ensayo clínico específico. En este caso, era para la covid-19.

La empresa consiguió rápidamente lo que quería.

**Puede leer el documento entero en inglés en el enlace que aparece en el encabezado**

### Referencia

1. Página de la FDA "Electronic Reading Room". Accedida el 22 de noviembre de 2022. <https://www.fda.gov/regulatory-information/freedom-information/electronic-reading-room>

### Cómo obtener la autorización de un producto cubierto (*How to obtain a covered product authorization*) FDA, septiembre de 2022

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/how-obtain-covered-product-authorization>  
Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(4)*

Esta guía describe cómo quienes desarrollan productos elegibles pueden lograr que la FDA les otorgue una Autorización de Producto Cubierto (CPA) bajo la ley conocida como la Ley CREATES (referida aquí como CREATES o la Ley CREATES). La Ley CREATES proporciona una vía para que aquellos que desarrolladores de productos elegibles obtengan acceso a las muestras de los productos que necesitan para hacer las pruebas y cumplir otros requisitos reglamentarios para apoyar sus solicitudes.

Como se describe con más detalle en la guía, para hacer uso de esta vía, quien desarrolla productos elegibles que busque desarrollar un producto sujeto a una Evaluación de Riesgos y

Estrategias de Mitigación (REMS) con elementos que garanticen un uso seguro (ETASU) debe obtener de la Agencia una Autorización de Producto Cubierto (ver 21 U.S.C. 355-2(b)(2)). Esta guía sustituye al proyecto de guía de diciembre de 2014 para la industria *How to Obtain a Letter from FDA Stating that Bioequivalence Study Protocols Contain Safety Protections Comparable to Applicable REMS for RLD* (Cómo obtener una carta de la FDA que indique que los protocolos del estudio de bioequivalencia contienen protecciones de seguridad comparables a los REMS aplicables para el RLD). La guía de diciembre de 2014 ha sido retirada.

**Puede leer la guía en este enlace (en inglés)**  
<https://www.fda.gov/media/161730/download>

### Presentación de documentos con datos y evidencia de la práctica clínica a la FDA

*Salud y Fármacos*

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(4)*

**Tag:** Ley de Curas del Siglo XXI, datos de la práctica clínica, evidencia de la práctica clínica, guía de la FDA, aprobación regulatoria

Lo datos de la práctica clínica (DPC) (en inglés real world data o RWD) son aquellos que no se recaban durante la realización de

un ensayo clínico, como los datos que provienen de las historias clínicas, de las facturas a los planes de seguro o de los registros clínicos; y el término evidencia de la práctica clínica se refiere a los resultados de los análisis de estos datos ((DPC)

Ley de Curas del Siglo XXI de 2016, en la sección (505F) ordena a la FDA a considerar el uso de evidencia de la práctica clínica en la regulación de productos, incluyendo para apoyar las solicitudes de aprobación de productos previamente comercializados para nuevas indicaciones. La FDA ha estado trabajando para cumplir con ese mandato, que requiere una reorganización de sus procesos internos.

En 2019, la FDA emitió un borrador de guía para que los patrocinadores indicaran si estaban presentando datos o evidencia de la práctica clínica, para así poder rastrear ese tipo de solicitudes. En general, la industria estuvo de acuerdo con ese borrador, pero tenía algunas preguntas de cara al futuro. La asociación comercial BIO pidió que la agencia proporcionara más ejemplos y Gilead Sciences solicitó que otros tipos de solicitudes (por ejemplo, suplementos) también entraran en el ámbito de la guía, y citó otras fuentes potenciales de datos (por ejemplo, datos de laboratorio, protocolos de acceso ampliado, otros diseños de estudios observacionales). Novartis también citó fuentes adicionales de datos de la práctica clínica y métodos para generar evidencia que no se mencionaban específicamente en la guía.

La guía final, si bien es una modificación del borrador inicial, mantiene los mismos conceptos que la versión preliminar. "Esta guía final alienta a los patrocinadores y solicitantes a que incluyan datos y evidencia de la práctica clínica como parte de su solicitud, y a identificar dicho uso en la carta de presentación para facilitar que la FDA puede dar seguimiento interno a estas solicitudes. La carta de presentación debe describir el propósito o los propósitos del uso de datos y evidencia de la práctica clínica, los tipos de diseños de estudios que incluyen datos y evidencia de la práctica clínica, y las fuentes de datos de la práctica clínica que han utilizado para generar la evidencia". En el apéndice a la guía, la agencia incluye un modelo de estructura para proporcionar esta información en una carta de presentación.

En cuanto a fuentes de datos, la versión final de la guía incluye a los "datos obtenidos de tecnologías sanitarias digitales", en lugar de simplemente "datos generados por el paciente" o datos captados mediante "dispositivos móviles", y se refiere a "datos de salud electrónicos" en lugar de "datos derivados de las historias clínicas electrónicas".

La guía también aclara los tipos de solicitudes que deben indicar que se están utilizando datos o evidencia de la práctica clínica. "Los tipos de solicitudes relevantes pueden incluir a las solicitudes iniciales de IND [Investigational New Drug], las solicitudes de reunión para hablar de los protocolos de estudio y los informes finales de estudio presentados para IND, Biologic License Applications (BLA) o New Drug Applications (NDA)". La guía final pasa a enumerar los tipos de diseños de estudios que aprovechan los datos y la evidencia del mundo real en estas solicitudes, incluyendo los ensayos clínicos que utilizan datos de la práctica clínica, los ensayos de un solo brazo que utilizan datos de la práctica clínica como control, los estudios observacionales y los estudios posteriores a la comercialización.

No es necesario etiquetar las solicitudes que incluyen datos o evidencia de la práctica clínica cuando estas no van a afectar la ficha técnica del producto; por ejemplo, cuando son para la generación de hipótesis o la planificación de estudios, los modelos exploratorios, la validación de criterios de valoración o el uso de datos de la práctica clínica para calificar una herramienta de desarrollo de fármacos (en inglés Drug Development Tool DDT).

#### Referencia

1. FDA. Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drug and Biological Products. Septiembre de 2022, <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submitting-documents-using-real-world-data-and-real-world-evidence-fda-drug-and-biological-products>

### Asesores de la FDA a favor de revocar el permiso de comercialización de Makena

*Salud y Fármacos*

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(4)*

**Tags: Clovis, Makena, eventos adversos, prevenir el parto prematuro, dificultades para retirar medicamentos comercializados, medicina basada en la evidencia**

Un comité asesor de la FDA recomendó que la agencia retirara el caproato de 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona (17-OHPC; Makena) para prevenir los partos prematuros recurrentes por considerar que el fármaco es ineficaz, tanto para reducir el riesgo de parto prematuro como para mejorar los resultados neonatales, informa Medpage [1] en un artículo que resumimos a continuación.

El Comité Asesor de Medicamentos Obstétricos, Reproductivos y Urológicos votó 14 a 1 que no se debía permitir que el 17-OHPC y sus genéricos permanecieran en el mercado mientras se diseña y realiza un ensayo confirmatorio, alineándose con la posición de la FDA de que el perfil riesgo-beneficio del medicamento no es favorable.

El fármaco fue aprobado inicialmente en 2011 para prevenir los partos prematuros recurrentes bajo la vía de aprobación acelerada de la agencia.

Todos los miembros del comité estuvieron de acuerdo en que la evidencia del ensayo confirmatorio (PROLONG) no verificaba el beneficio clínico del 17-OHPC en la morbilidad y mortalidad neonatal por complicaciones del parto prematuro, y votó 1-13 (con una abstención) a favor de que el medicamento no era eficaz para su indicación aprobada.

Los miembros del Comité expresaron su decepción y frustración por la falta de tratamientos disponibles para los pacientes en riesgo de parto prematuro, que es una enfermedad poco conocida pero muy perjudicial.

La discusión del comité se centró en los resultados contradictorios de dos ensayos clínicos. El ensayo Meis, que sirvió de base para la aprobación acelerada del 17-OHPC,

descubrió que las inyecciones semanales del fármaco reducían los partos prematuros, concretamente entre las pacientes que habían tenido un parto prematuro previo antes de las 37 semanas de embarazo. Este ensayo incluyó a más de 450 pacientes (el 59% eran mujeres negras). Pero el estudio PROLONG, un ensayo más amplio posterior a la comercialización que se exigió al otorgar la aprobación acelerada, no demostró que el 17-OHPC redujera los nacimientos prematuros antes de las 35 o 37 semanas de gestación, ni que el fármaco redujera la morbilidad y la mortalidad neonatales.

El fabricante Covis Pharma argumentó que PROLONG no incluyó suficientes pacientes de alto riesgo -incluyendo a mujeres negras- para evaluar adecuadamente la eficacia del fármaco en esa población. Sin embargo, muchos miembros del panel estuvieron de acuerdo en que no había suficientes pruebas convincentes de que el 17-OHPC beneficiara a los grupos de alto riesgo en los subanálisis.

Casi todos los asesores de la agencia dijeron que es necesario realizar estudios más estudios para investigar la eficacia del 17-OHPC, y de los tratamientos para el parto prematuro en general. Aunque hubo cierta preocupación por la capacidad de los investigadores para reclutar participantes si la FDA retiraba la aprobación de la 17-OHPC.

Los representantes de Covis (productor de Makena) presentaron varios análisis post-hoc del ensayo PROLONG, que mostraban algunas reducciones nominales, pero no estadísticamente significativas, de los nacimientos prematuros en poblaciones de alto riesgo. Pero el Dr. Peter Stein, del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA, que presentó la posición de la agencia sobre el 17-OHPC, dijo que estos resultados eran meramente generadores de hipótesis, y que no eran suficientes para justificar la indicación del medicamento.

El fabricante propuso limitar la indicación del 17-OHPC a una población de alto riesgo, que incluía a las mujeres con un parto prematuro espontáneo reciente antes de las 35 semanas de gestación que tuvieran un factor de riesgo adicional, como múltiples partos prematuros previos, un embarazo reciente o un determinante social que indicara riesgo. Sin embargo, los miembros del comité asesor votaron a favor de recomendar que se retire su aprobación por completo.

#### Fuente original

1. D'Ambrosio, Amanda. Revoke Approval of Preterm Birth Drug, FDA Advisors Say — Makena is ineffective, argued FDA panel. *MedPage Today*, 19 de octubre de 2022 <https://www.medpagetoday.com/obgyn/pregnancy/101311>

## 15 años de seguimiento cuando se altera el genoma

Salud y Fármacos

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(4)*

**Tags: estudios génicos, alteración del genoma, seguridad del paciente, guía de la FDA**

Según informa Endpoints [1] en una nota que resumimos a continuación, la FDA está preocupada por las intervenciones que alteran el genoma, y en un borrador de guía propone que se dé seguimiento a esos pacientes durante al menos 15 años.

La FDA publicó un borrador de una guía sobre lo que se debe incluir en una solicitud para realizar un ensayo clínico y las cuestiones de seguridad potencialmente preocupantes a las que hay que dar seguimiento en las intervenciones que incluyen edición del genoma.

La agencia es directa en cuanto a los riesgos de la edición del genoma, incluyendo la edición fuera del objetivo, las consecuencias no deseadas de la edición dentro y fuera del objetivo, y los efectos desconocidos a largo plazo de la edición dentro y fuera del objetivo.

Como parte del esfuerzo por garantizar la seguridad de estos productos en desarrollo, la guía recomienda al menos 15 años de seguimiento después de la administración del producto, lo que es coherente con las guías previas sobre la edición de genes.

La agencia también pide que se haga un seguimiento adecuado de cualquier edición fuera del objetivo y una evaluación adecuada del impacto de las consecuencias no deseadas de la edición dentro y fuera del objetivo.

"Esta supervisión adicional debe captar los eventos adversos relacionados con la proliferación celular aberrante, la inmunogenicidad y la tumorigenicidad", dice la agencia. "Tales eventos adversos deben anticiparse a partir de los estudios preclínicos, si es posible, y la clasificación de toxicidad y la estrategia de gestión se deben describir en el protocolo clínico".

"Al desarrollar un producto de [genoma editing GE] edición del genoma humano, recomendamos que los patrocinadores consideren (1) el método por el cual se logrará el cambio de la secuencia de ADN; (2) el tipo de modificación genómica necesaria para lograr el efecto terapéutico deseado; y, (3) el método de entrega de los componentes de la GE humana", dice el borrador de 17 páginas.

En cuanto a la parte clínica, la agencia deja claro que, debido a la naturaleza arriesgada de estos productos, los primeros ensayos en humanos "generalmente se deben diseñar para inscribir sólo a sujetos para los que no hay otras opciones de tratamiento disponibles o aceptables", pero más adelante en el borrador, la agencia también dice que "en algunos casos, los sujetos con una enfermedad menos avanzada o más moderada pueden ser apropiados para su inclusión en los primeros estudios clínicos en humanos".

#### Fuente original

1. Brennan, Zachary. Genome editing products: FDA recommends at least 15 years of follow-up after clinical trials. *Endpoints*, 15 de marzo de 2022 <https://endpts.com/genome-editing-products-fda-recommends-at-least-15-years-of-follow-up-after-clinical-trials/>



## Requisitos para informar sobre los programas de derecho a probar

Salud y Fármacos

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2022; 25(4)*

### Tags: guía de la FDA, informes regulatorios, right to try

La FDA ha emitido la guía final sobre los requisitos que deben cumplir las empresas al informar sobre los programas de derecho a probar (*right to try*) [1]. A continuación, resumimos un comentario de Gareth Macdonald [2].

Según la guía, las empresas farmacéuticas que aceptan suministrar medicamentos en investigación en virtud de la Ley del Derecho a Probar deben presentar a la FDA un resumen anual en el que se detalle cada uso, incluyendo el número de dosis suministradas, el número de pacientes tratados, el uso para el que se puso a disposición el medicamento y cualquier acontecimiento adverso grave que se haya observado.

La Ley de Derecho a Probar de mayo de 2018 abrió la oportunidad para que los pacientes que cumplan con ciertos criterios -personas diagnosticadas con enfermedades potencialmente mortales que han probado todos los tratamientos aprobados y no pueden participar en los ensayos- puedan solicitar el acceso a medicamentos no aprobados. A diferencia del programa de acceso ampliado, para ejercer el derecho a

probar no se requiere el consentimiento de la FDA ni la aprobación de un comité de ética.

La FDA rechazó la solicitud de la industria de combinar los informes sobre el derecho a probar con los informes de Acceso Ampliado o de incluirlo como apéndice dentro de los informes anuales sobre nuevos medicamentos en investigación (IND).

La guía final también deja claro que, en virtud del derecho a probar, no se espera que los fabricantes por contrato presenten informes anuales. Sólo las entidades estrechamente relacionadas con la investigación clínica o el proceso de aprobación deben presentar resúmenes anuales.

### Referencia

1. FDA. 21 CFR Part 300 [Docket No. FDA-2019-N-5553]. RIN 0910-AI36 Annual Summary Reporting Requirements Under the Right to Try Act <https://public-inspection.federalregister.gov/2022-19737.pdf>

### Fuente original

2. Macdonald, Gareth. FDA issues final rule on 'right to try' reporting requirements. Regulatory News, 14 de septiembre de 2022 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/9/fda-issues-final-rule-on-right-to-try-reporting-re>